

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**MENİNGİOMLARDA TRANSİENT RESEPTÖR POTANSİYEL
MELASTATİN 2 VE TRANSİENT RESEPTÖR POTANSİYEL
MELASTATİN 7 İYON KANALLARININ EKSPRESYONUNUN
HİSTOPATOLOJİK İNCELENMESİ VE DİFÜZYON
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE APPERENT
DİFÜZYON COEFFICIENT ÖLÇÜMLERİ İLE KORELASYONU**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Semih ÇELİK**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Bekir AKGÜN**

**ELAĞIĞ
2020**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Mehmet YALNIZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Fatih Serhat EROL

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Bekir AKGÜN

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Nöroşirurji eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile meslek hayatımda çok büyük yerleri olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocalarım başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatih Serhat EROL olmak üzere, Prof. Dr. Metin KAPLAN'a, tez danışmanım Doç. Dr. Bekir AKGÜN'e, Doç. Dr. Sait ÖZTÜRK'e,

Beraber çalışma fırsatı bulduğum ve asistanlığım süresince çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, servis ve ameliyathanede görevli hemşire arkadaşlarıma, sekreterlerimize ve personellerimize,

Asistanlığımın ilk yıllarında beraber çalışma fırsatı bulduğum, asistanlığımın son gününe kadar desteğini ve sevgisini yanımda hissettiğim, kıdemlim, ablam sevgili Çağlar Bozdoğan GÜLER'e,

Kendimi bildiğim günden beri iyi insan olabilmeyi, adaletli olabilmeyi, dürüstlüğü, aile olmanın önemini yaşatan ve öğrenim hayatım boyunca yorulmadan destek veren, hep yanımda varlıklarını hissettiğim sevgili annem Selma ÇELİK 'e, babam Salim ÇELİK 'e, abim Alim Yasin ÇELİK'e ve kardeşim Kübra ÇELİK'e,

Başıma gelen en güzel şey olan, iyi kötü her an yanımda varlığını hissettiğim, asistanlığın en zorlu süreçlerinde hiç yorulmadan, şikayet etmeden arkamı toplayan, güzeller güzeli prensesim, sevgili eşim Elif ÇELİK 'e,

Asistanlığım sürecinde mucize gibi gelen, gelecek güzel günler için daha çok heyecanlandığım geleceğim, umudum oğlum Ege ÇELİK ve kızım Masal ÇELİK'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Semih ÇELİK

ÖZET

Transient Reseptör Potansiyel Melastatin (TRPM) iyon kanalları plazma zarında +2 değerli kalsiyum ve +2 değerli magnezyum girişinde görevli katyon kanallarıdır. Çeşitli tümörlerde TRPM iyon kanalları ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Ancak meningiomlardaki ekspresyonu ve etkileri bilinmemektedir. Meningiom tanısında sıklıkla tercih edilen görüntüleme yöntemi Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) dir. Çalışmamızda meningiomlarda TRPM2 ve TRPM7 düzeyleri bakılıp, Beyin Difüzyon MR’da tümör, tümör çevresi ve simetrik beyin dokusundaki Apparent Diffusion Coefficient (ADC) sinyal farklılıkları değerlendirildi.

Meningiom nedeniyle cerrahi uyguladığımız 30 hasta ile 2 grup oluşturuldu. Birinci grupta Tip 1 (benign) meningiomu olan 15, ikinci grupta tip 2 (malign) meningiomu olan 15 hasta vardı. Alınan tümör dokuları histopatolojik olarak incelendi. Aynı hastaların difüzyon MRG’lerinde ADC ölçümleri yapıldı. Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programında analiz edildi.

TRPM2 ve TRPM7 iyon kanalları tip 1 menengiom hastaları arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark izlenmedi. Tip 2 menengiom hastalarında ise TRPM2 ekspresyonu TRPM7’ye göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazlaydı. Tip 2 menengiom hastalarında kitle üzerinde yapılan ölçümlerde ADC değerleri tip 1’e kıyasla anlamlı olarak düşüktü. Kitle çevresi değerleri ise tip 2’ de kitle ve simetrik beyin dokusundan daha yüksekti.

Sonuçta, hem tip 1 hem de tip 2 meningiomlarda TRPM2 ve TRPM7 iyon kanallarının ekspresyonu görüldü. Fakat tip 2 meningiomlarda TRPM2 ekspresyonu daha belirgindi. Tümör evresi arttıkça kitle ADC değerlerinin düşmesi yani difüzyonun azalması hipersellülarite ile ilişkilendirildi. Kitle çevresinde ise tümör derecesi arttıkça ADC değerlerinin artması, peritümöral ödemin artması ile ilişkilendirildi. Çalışmamız, menengiomlarda iyon kanallarına yönelik tedavi seçeneklerine ve tanıda difüzyon MRG’de ADC ölçümleri ile tümör derecesinin tespitine literatür katkısı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Meningioma, Transient Reseptör Potansiyel Melastatin, Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

ABSTRACT

**HISTOPATHOLOGICAL INVESTIGATION OF EXPRESSION OF
TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL MELASTATIN 2 AND
TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL MELASTATIN 7 ION CHANNELS
IN MENENGIOMAS AND CORELATION WITH DIFFUSION MAGNETIC
RESONANCE IMAGING ON APPERENT DIFFUSION COEFFICIENT
MEASUREMENTS**

Transient Receptor Potential Melastatin (TRPM) ion channels are the cation channels on the plasma membrane which are responsible for the entry of +2 calcium and +2 magnesium. Studies on TRPM ion channels in various tumors have been conducted. However, its expression and effects in meningiomas are unknown. Magnetic Resonance Imaging is the most preferred imaging method in the diagnosis of meningioma. In our study, TRPM2 and TRPM7 levels were evaluated in meningiomas and apparent diffusion coefficient (ADC) signal differences in brain diffusion MRI in tumor, tumor circumference and symmetric brain tissue were evaluated.

Two groups were formed with 30 patients who underwent surgery due to meningioma. There were 15 patients with type 1 (benign) meningioma in the first group and 15 patients with type 2 (malignant) meningioma in the second group. Tumor tissues taken were examined histopathologically. ADC measurements were made in diffusion MRIs of the same patients. The data obtained were analyzed in SPSS (Statistical Package for Social Sciences) program.

No significant difference was observed between TRPM2 and TRPM7 ion channels type 1 meningioma patients. In type 2 meningioma patients, TRPM2 expression was statistically significantly higher than TRPM7. ADC values were significantly lower in patients on type 2 meningioma compared to type 1. Mass circumference values were higher in type 2 than in mass and symmetric brain tissue.

As a result, expression of TRPM2 and TRPM7 ion channels in both type 1 and type 2 meningiomas was observed. However, TRPM2 expression was more evident in type 2 meningiomas. As the tumor stage increased, the decrease in mass ADC values, that is, decreased diffusion, was associated with hypercellularity. Increased ADC values were associated with increased peritumoral edema as the degree of tumor increased around the mass. Our study can provide a literature contribution to the treatment options for ion channels in meningiomas and ADC

measurements in diagnosis of diffusion MRI and tumor's grade detection.

Keywords: Meningiomas, Transient Receptor Potential Melastatin, Diffusion weighted imaging

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	3
1.1.1. Tanımı ve Tarihçesi	3
1.1.2. Histoloji ve Embriyoloji	3
1.1.2.1. Dura Mater	3
1.1.2.2. Araknoid Mater	4
1.1.2.3. Pia Mater	4
1.1.3. Epidemiyoloji	5
1.1.4. Etiyoloji	6
1.1.4.1. Radyasyon	6
1.1.4.2. Hormonal Faktörler	7
1.1.4.3. Mobil Telefonlar	8
1.1.4.4. Kafa Travması	8
1.1.4.5. Genetik	8
1.1.5. Patoloji	9
1.1.5.1. Histopatolojik Alt Tipler Ve Derecelendirme	9
1.1.5.2. Derece I Meningiomlar	12
1.1.5.3. Derece II Meningiomlar	12
1.1.5.4. Derece III Meningiomlar	13
1.1.6. Klinik ve Semptomlar	13
1.1.6.1. Olfaktor Oluk Meningiomları	16
1.1.6.2. Tuberkulum Sella Ve Planum Sfenoidale Meningiomları	17

1.1.6.3. Foramen Magnum Meningiomları	17
1.1.6.4. Sfenoid Kanat Menenjiyomları	18
1.1.6.5. Kavernöz Sinüs Meningiomları	18
1.1.6.6. Serebellopontin Köşe Meningiomları	19
1.1.6.7. Parasagittal ve Falks Meningiomları	19
1.1.6.8. Konveksite Meningiomları	20
1.1.6.9. İntraventriküler Meningiomlar	20
1.1.7. Radyoloji	20
1.1.7.1. Direkt Grafi	20
1.1.7.2. Bilgisayarlı Tomografi	21
1.1.7.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	21
1.1.7.4. MRG Anjiografi ve MRG Venografi	21
1.1.7.5. MRG Spektroskopi	21
1.1.8. Tedavi	22
1.2. Transient Reseptör Potansiyeli (TRP) Kanalları	24
1.2.1. TRPM Kanalları	25
1.2.1.1. TRPM 1 ve 3	25
1.2.1.2. TRPM6 ve TRPM7	26
1.2.1.3. TRPM4 ve TRPM5	27
1.2.1.4. TRPM2 ve TRPM8	28
1.2.2. Kanserde TRPM Kanalları	29
1.2.2.1. Prostat Kanseri	29
1.2.2.2. Pankreas Kanseri	29
1.2.2.3. Akciğer Kanseri	30
1.2.2.4. Meme Kanseri	30
1.2.2.5. Melanoma	31
1.2.2.6. Mide Kanseri	31
1.2.3. İskemide TRPM Kanalları	31
1.3. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI)	32
2. GEREÇ ve YÖNTEM	34
2.1. Olguların Seçimi, Verilerin Toplanması ve Klinik Parametreler	34
2.2. Meningiom Olgusu Veri Toplama ve Takip Formu:	34

2.3. İmmünohistokimyasal İnceleme	35
2.4. Difüzyon MRG ADC Ölçümleri	35
2.5. Verilerin İstatistiksel Analizi	36
3. BULGULAR	37
4. TARTIŞMA	44
5. KAYNAKLAR	53
6. ÖZGEÇMİŞ	67

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Meningiomların histolojik alt tip, WHO derecesi ve ilişkili moleküler değişiklikleri	10
Tablo 2. 2016 DSÖ santral sinir sistemi tümör sınıflandırması	10
Tablo 3. Simpson cerrahi rezeksiyon derecesi	22
Tablo 4. Kobayashi cerrahi rezeksiyon derecesi	23
Tablo 5. Kitle içi ADC değerlerinin gruplara göre farklılaşma durumu	37
Tablo 6. Kitle çevresi ADC değerlerinin gruplara göre farklılaşma durumu	38
Tablo 7. Simetrik beyin dokusunda ADC değerlerinin gruplara göre farklılaşma durumu	38
Tablo 8. Tip 1 grubunda ADC değerleri arasındaki fark	38
Tablo 9. Tip 2 grubunda değerler arasındaki fark	39
Tablo 10. Trpm2 değerlerinin gruplara göre farklılaşma durumu	41
Tablo 11. Trpm7 değerlerinin gruplara göre farklılaşma durumu	42
Tablo 12. Tip 1 meningiomlarda Trpm2 ile Trpm7 arasındaki fark	42
Tablo 13. Tip 2 meningiomlarda Trpm2 ile Trpm7 arasındaki fark	42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Meningiomların anatomik lokalizasyonları	15
Şekil 2.	TRPM7 etki mekanizması	27
Şekil 3.	TRPM2 etki mekanizması	28
Şekil 4.	Su moleküllerinin difüzyondaki yayılım şekilleri	32
Şekil 5.	Gruplara göre kitle ADC değerleri	37
Şekil 6.	Tip 2 (malign) meningiomlarda kitle, kitle çevresi ve simetriğindeki ADC değerleri	39
Şekil 7.	Çalışmaya dahil edilen Tip 1(benign) meningiom hastalarından birinin sağ oksipital bölgedeki kitle , kitle çevresi ve simetrik beyin dokusundaki ortalama ADC değerleri görüntü haritası	40
Şekil 8.	Çalışmaya dahil edilen Tip 2(malign) meningiom hastalarından birinin sol paryetal bölgedeki kitle , kitle çevresi ve simetrik beyin dokusundaki ortalama ADC değerleri görüntü haritası	41
Şekil 9.	Tip 2 meningiomlarda TRPM2 ve TRPM7 ekspresyonu arasındaki fark	43
Şekil 10.	Çalışmaya dahil edilen tip 1(benign) meningiom hastalarından birindeki TRPM 2 ekspresyonunun immünohistokimyasal görüntüsü	43
Şekil 11.	Çalışmaya dahil edilen tip 2(malign) meningiom hastalarından birindeki TRPM 2 ekspresyonunun immünohistokimyasal görüntüsü	44
Şekil 12.	Çalışmaya dahil edilen tip 1(benign) meningiom hastalarından birindeki TRPM 7 ekspresyonunun immünohistokimyasal görüntüsü	44
Şekil 13.	Çalışmaya dahil edilen tip 2(malign) meningiom hastalarından birindeki TRPM 7 ekspresyonunun immünohistokimyasal görüntüsü	45

KISALTMALAR LİSTESİ

aa	: Aminoasit
ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CaM	: Kalmodulin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EAE	: Otoimmün Ensefalomyelit
EGFR	: Endotelial Growth Faktör Reseptörü
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
PKC	: Proteinkinaz C
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TRP	: Transient Reseptör Potansiyel
TRPM	: Transient Receptor Potential Melastatin
WHO	: World Health Organization

1. GİRİŞ

Meningiomlar yavaş büyüyen, çoğunlukla iyi huylu seyir gösteren, araknoid cap hücrelerinden köken alan tümörlerdir. Genel olarak ekstraaksiyel yerleşim gösterirler. Makroskopik olarak duraya geniş bir tabanla oturan ve ince kapsülü olan, nodüler, sınırları belirgin, homojen, krem renkli, sert kitlelerdir. Tüm primer beyin tümörlerinin %13-30'unu, spinal kord tümörlerinin ise %25'ini oluştururlar (1, 2). Genellikle 5. ve 6. dekadlarda klinik bulgu verirler (3). Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülürler (4).

Meningiom ile ilişkili olabilecek potansiyel ve çevresel risk faktörleri içinde kafa travması, radyasyon, cep telefonu kullanımına bağlı radyasyon, virüsler, hormonal ve genetik faktörler öne çıkmıştır. Transient Reseptör Potansiyel (TRP) proteinleri katyon kanallarının büyük ailesini temsil etmektedir. TRP kanalları, Sodyum (Na^+), Kalsiyum (Ca^{+2}) ve Magnezyum (Mg^{+2})'a geçirgen olup, nonselektif katyon kanallarıdır. TRP kanalları, böbrekte Ca^{+2} ve Mg^{+2} iletimi, kan basıncının regülasyonu, tat, koku ve sesin algılanması, gen ekspresyonu ve apoptozis gibi önemli hücresel süreçlerde ve iyon giriş çıkışı gibi birçok mekanizmada rol oynamaktadır (5, 6).

Transient Reseptör Potansiyel Melastatin (TRPM) alt ailesinin memelilerde ilk olarak tümör supresör proteinlerde bulunmasıyla 4 homolog çift halinde tanımlanmıştır. Bunlar; TRPM1 / TRPM3, TRPM2 / TRPM8, TRPM4 / TRPM5 ve TRPM6 / TRPM7 (6).

Transient Reseptör Potansiyel Melastatin 7 kanalları Ca^{+2} ve Mg^{+2} için oldukça geçirgendir. TRPM7 kanalları nöronal hücrelerde bol miktarda bulunur. TRPM7 kanallarındaki fonksiyonel bozukluklar Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı gibi çeşitli nöronal hastalıklara yol açabilir. Dahası anoksik nöron ölümlerinde anahtar faktör olarak ortaya çıkmaktadır (7).

Son çalışmalar, TRPM7 aktivasyonunun mide kanseri hücrelerinin büyümesinde ve hayatta kalmasında rol oynadığını göstermektedir. TRPM7 kanalının FaDu ve SCC25 hücrelerinin büyümesini ve proliferasyonunu engelleyerek bu işlevi yerine getirdiği görüldü. Ayrıca, TRPM7 kanallarının Gd^{3+} , 2-APB veya TRPM7 ile ilgili küçük enterferans RNA'sı ile baskılanması, bu hücrelerin büyümesini ve çoğalmasını inhibe etmiştir (8).

Transient Reseptör Potansiyel Melastatin 2 (TRPM2), bir Ca^{+2} geçirgen seçici olmayan katyon kanalı, beyindeki yüksek seviyelerde ve monosit liner hücreleri dahil olmak üzere bağışıklık hücreleri tarafından ifade edilir. TRPM2'nin multipl skleroz (MS)'un bir hayvan modeli olan deneysel otoimmün ensefalomyelitte (EAE) patolojik bir rol oynadığı gösterilmiştir. TRPM2'nin nakavt veya farmakolojik inhibisyonu, EAE'nin ilerlemesini inhibe etmiş ve TRPM2-nakavt (TRPM2-KO) fareleri, yabani tip (WT) farelere kıyasla CNS'nin Iba1-immünopozitif monosit soyu hücrelerinin ve nötrofil infiltrasyonunun daha düşük aktivasyonunu göstermiştir. Ayrıca, TRPM2-KO farelerinde CXCL2 üretimi, 14. günde şiddetli bir şekilde azalmış, ancak EAE'nin şiddeti, bu zaman noktasında WT farelerinde olduğu gibi tespit edilmiştir. Ek olarak, CNS-infiltrate edici makrofajlar tarafından eksprese edilen TRPM2'nin EAE'nin ilerlemesine katkıda bulunduğunu göstermek için kemik iliği kimerik fareleri kullanılmıştır. CXCL2, nötrofillerin göçünü indüklediğinden, bu sonuçlar CNS'deki CXCL2 ekspresyonunun nötrofil infiltrasyonunu baskıladığını ve TRPM2-KO farelerinde EAE'nin ilerlemesini yavaşlattığını göstermektedir. Sonuçlar TRPM2'nin EAE patolojisinin ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını ve MS için terapötik bir hedef olarak varsayılan rolüne ışık tuttuğunu göstermektedir (9).

TRPM 7'nin baş ve boyun tümörleri, özefagus, mesane ve prostat kanseri gibi malignitelere proliferasyonda rol aldığı gösterilmiştir (10). Beyin tümörlerinden ise gliomalarda çalışılmıştır. Sık rastlanılan beyin tümörlerinden olan meningiomlarda ise rolü bilinmemektedir. Güncel literatür tarandığında TRPM kanallarının meningiomlarda hiç çalışılmadığı görülmektedir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) cerrahi öncesi planlamada ve cerrahi sonrası tümör nüksünün değerlendirilmesinde kritik bir rol oynar. Bununla birlikte konvansiyonel MRG teknikleri histolojik meningiom derecelerini ayırt etme konusunda sınırlı yeteneğe sahiptir. Difüzyon ağırlıklı MRG ve apparent diffusion coefficient (ADC) ölçümleri, hücre yoğunluğu hakkında mikroyapısal bilgiler sağlar ve bazı çalışmalarda histolojik farklılaşmada faydalı olduğu kanıtlanmıştır (11, 12) Son zamanlarda, dokuların difüzyonu hakkında bilgi veren ADC ölçümleri ile tümör sellülaritesi, malignitesi arasında ilişki olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (11).

TRPM kanalları iyon akışını ve difüzyonu etkileyebileceğinden dolayı çalışmamızda, meningiomlarda TRPM2 ve TRPM7 iyon kanallarının ekspresyonunu histopatolojik olarak inceleyip bu sonuçlarımızı hastaların difüzyon MRG'lerindeki meningiom dokularında ADC ölçümleri ile korele olup olmadığını araştırmayı planladık.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Tanımı ve Tarihçesi

Meningiomlar nöroektoderm orjinlidir ve oluşum yeri araknoid 'kep' hücreleridir. Primer beyin tümörlerinin %15-20'sini, spinal kord tümörlerinin ise %25'ini oluştururlar (13).

Meningiomları 1614 senesinde klinik ve anatomik olarak ilk tanımlayan İsviçre'li Dr. Feliks Plater'dir. 1774 senesinde Fransız Antoine Louis ilk meningioma serisini yayımlamış ve "funga dura matris" tanımlamasını kullanılmıştır (14).

Durante 1855 senesinde ilk başarılı meningiom ameliyatını gerçekleştirmiştir (15). İlk kez 1922 senesinde Harvey Cushing santral sinir sisteminde meninks kaynaklı farklı patolojik tipte tümörleri meningiom olarak tanımlamıştır (16).

Son olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından meningiomlar sınıflandırılmıştır ve bu sınıflama 2016 yılında revizyon yapılarak günümüzde kullanılmaya devam etmektedir.

1.1.2. Histoloji ve Embriyoloji

Santral sinir sistemi kafatası ve omurga kemikleri ile çevrelenmiştir. Tüm kemik yapının içindeki nöral yapıları dışardan içeriye doğru dura mater, arachnoidea mater ve pia mater sarmaktadır. Dura mater "pachymeninks", arachnoidea mater ve pia mater ise birlikte "leptomeninks" olarak isimlendirilir (17).

1.1.2.1. Dura Mater

Meninkslerin en dıştaki ve en kalın tabakasıdır, kalınlığından dolayı pakimeninks olarak isimlendirilir. Dura mater tabakası birbirine paralel dizilmiş çok fazla miktarda kollajen fibril ve buna ek olarak daha az miktarda elastik fibril ve

fibroblastlar barındıran kompakt bağ dokusudur. Bu tabakada az da olsa kan damarı ve duyu sinirleri mevcuttur. Duranın ön ve orta kısımları trigeminal sinir kökenli dallar tarafından duyu innervasyonunu alırken, arka çukurun durası C1-C3 servikal sinirlerin duyu dalları tarafından innervasyonunu alır (18). Dura mater beyinde iki farklı yerde kıvrım yapar. Bu alanların ilki falks serebridir ve beyin parankimini sağ ve sol hemisferler olarak ayırır. İkinci kıvrım ise tentoriumdur ve beyni supra-infratentorial alanlar olarak ayırır. Dura tabanda kesintisiz olarak araknoid zar ile devam etmez. Dura ile araknoid arasında bir aralık vardır ve bu aralıkta interstisyel sıvı bulunur, ancak beyin omurilik sıvısı (BOS) yoktur. Duranın üst yüzü ise fibroblastlarla döşenmiştir (19).

1.1.2.2. Araknoid Mater

Bu tabakada vasküler yapı yoktur. Ağ şeklinde bağ dokudan oluşmaktadır. Araknoid zar ile pial zar arasındaki boşluğa subaraknoid mesafe denir. Araknoid zarın pial zara bakan tarafında iki zarı birbirine bağlayan ve subaraknoid mesafeyi bölmelere ayıran trabeküller yer alır (20). Subaraknoid mesafede beyin omurilik sıvısı (BOS) vardır ve subaraknoid mesafe bazı yerlerde genişleyip sisternaları oluşturur.

Araknoid zar araknoid villuslar ile bazı yerlerde durayı delerek, dura içindeki venöz sinüslere açılır. Beyin omurilik sıvısı villusların üst tarafından osmotik basınç ile venöz sinüslere geçer. Beyin omurilik sıvısı basıncı venöz kan basıncından daha fazladır. Bundan dolayı akım venöz kana doğrudur (19). Araknoid granulasyonlar desmozomlar ile birbirlerine tutunur ve vimentin ile pozitif boyanırlar (21). İleri yaşlarda kollajen lifler yoğunlaşır ve bunun sonucu olarak araknoid zar kalınlığı artar. Bu şekilde meningiomlar ile benzerlik gösterebilirler (18).

1.1.2.3. Pia Mater

Meninkslerin en iç tabakasıdır. Az sayıda myelinsiz sinir lifleri içerir. Lamina interna ve lamina eksterna adında iki tabakadan oluşur. Lamina eksterna omurilikte 21 çift olan “ligamentum denticulatum”ları oluşturur ve arachnoidea mater ile birlikte dura mater iç yüzüne yapışır ve bu şekilde spinal kanal içerisinde stabilizasyonu sağlar (17). Parankime giren arteriyel damarlar birlikte pia materi de

içeri alırlar, bundan dolayı prekapiller arteriollere kadar damarsal yapıların etrafında pia mater vardır.

Damarsal yapı ve pia mater arasındaki boşluk “Virchow Robins Aralığı” veya perivasküler aralık olarak adlandırılır (21).

1.1.3. Epidemiyoloji

Meningiomlar meninkslerden kaynaklanan tümörlerin büyük çoğunluğunu oluştururlar. Meningiomlar genellikle benign tümörlerdir ve araknoid ‘kep’ hücrelerinden köken alırlar. Meningiomlar primer beyin tümörlerinin % 15-20’sini ve spinal tümörlerin de %25’ini meydana getirirler. Bununla birlikte ölüme sebep olan beyin tümörlerinin %6’sını oluştururlar (22, 23).

Her ne kadar merkezi sinir sistemi tümörlerinin yaklaşık üçte birini temsil etseler de, meningiom epidemiyolojisi hakkında bilgi (insidans verileri ve risk faktörlerinin araştırılması dahil), gliomalar ile karşılaştırıldığında yetersiz kalmaktadır. Dünya çapında sınırlı sayıda kanser kaydı vardır ve bunların çoğu sadece glial tümörleri kaydederken, bütünlükleri ve doğrulukları sorgulanmaktadır. Metodolojilerdeki farklılıklar nedeniyle kıyaslamalar zorlaşsa bile, popülasyona dayalı kayıtlar tarafından sağlanan mevcut yıllık insidans oranları (cinsiyete ve yaşa göre standartlaştırılmış, genellikle ABD veya dünya standart popülasyonunda), serebral için 1.3/100.000 ila 7.8/100.000 arasındadır (24).

Meningiomlar tüm intrakranial tümörlerin erkeklerde %20’si, kadınlarda %38’ini oluşturur. Prevalansı yaklaşık 100.000’de 97.5, insidansı ise kadınlarda 5.04/100.000, erkeklerde 2.46/100.000 olarak bildirilmiştir (25).

Meningiomlar yaşamın en sık beşinci ve altıncı dekadlarında görülür. Yaş artışı ile birlikte görülme sıklığı artar. Kadınlar meningiom gelişimi için erkeklerin iki katı daha çok risk altındadırlar ve bu tümörler hormon reseptörlerini barındırır. Hormonların (hem endojen hem de eksojen) etiyolojik bir rolü olduğu varsayılmıştır (26). Fakat anaplastik meningiomlarda kadın-erkek görülme sıklığında fark görülmemiştir (27). Kadınlarda görülme yaşı ortalama 42, erkeklerde ise 52’dir (28).

Pediyatrik popülasyonda meningiomların insidansı %1,5 olup, kız ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir. Ortalama görülme yaşı 11.6’dır (29).

Meningiomlar erişkinlerde %90 supratentoriyal yerleşimlidir. Çocuklarda meninkslerin bulunduğu her yerde görülebilir, sıklıkla durayla ilişkili olmakla birlikte, pediatrik meningiomların %30'undan fazlası sadece intraparakimial veya intraventriküler yerleşimlidir (30).

1.1.4. Etiyoloji

Cushing kafa travmasını meningiom oluşumunda önemli bir etyolojik faktör olarak öne sürmüştür (16). Anneger ve arkadaşları kafa travmalı hastalarda yaptıkları izlem çalışmasında meningiomlarda dahil olmak üzere beyin tümörlerinde artma olmadığını bildirmişlerdir (31). Meningiom gelişimi ile ilişkili olabilecek başlıca risk faktörleri iyonize radyasyon, cep telefonları, meslek hastalıkları, hormonlar, virüsler, kafa travması ve genetik bozukluklardır.

1.1.4.1. Radyasyon

Meningiomlarla ilişkisi tespit edilen risk faktörlerindendir (32). Düşük, orta ve yüksek doz radyasyon ile meningiom gelişme riski arasındaki ilişki araştırılmıştır. Pediatrik yaş grubunda orta ve yüksek doz maruziyet ile tümör oluşumu ilişkilendirilmiştir (33, 34). Diagnostik radyasyon etkileri kanıtlanmamıştır (33).

Harrison ve arkadaşları radyasyon maruziyeti sonrası gelişen meningiomlar için bazı kriterler öne sürmüşlerdir. Bunlardan ilki oluşacak tümörün radyasyona maruz kalan alanda gelişecek olması, ikinci kriter radyasyon maruziyeti ile tümör tanısı arasında, daha önceden tümör olmadığını gösterecek sürenin geçmiş olması, üçüncü kriter önceki lezyonlardan ayırt edilmesi, dördüncü kriter radyasyon ile tümör arasında ilişki kurulacak kadar fazla maruziyet olması ve son kriter yeterli kontrol grubuyla karşılaştırılmalı ve anlamlı derecede yüksek insidans bulunmasıdır (34).

Radyasyona sekonder gelişen meningiomlar, diğer meningiomlara kıyasla daha genç yaşta görülürler, daha kısa sürede gelişirler, multipl olma eğilimindedirler, daha sık nüks ederler ve yüksek derece olma eğilimindedirler (34-36).

Radyasyona sekonder gelişen meningiomlarda cinsiyet farklılığı konusunda fikir birliği yoktur. Erkek ya da kadın hastanın fazla olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, eşit dağılımdan bahseden yayınlar da vardır (34).

Kanser tanısı olan 22 yaşından küçük ve yüksek doz radyoterapi almış hastalarda meningiom gelişme ihtimali anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir (37-39). Bu çalışmalar hem riskin doz bağımlı olarak arttığını, hem de meningiom gelişimi için uzun bir latans gerektiğini bildirmişlerdir. Bu latans ortalama 17 yıl olup, gliom gelişimi için gereken sürenin yaklaşık 2 katıdır (39).

1.1.4.2. Hormonal Faktörler

Meningiomlarda östrojen ve progesteron reseptörlerinin olduğu ilk defa 1979 senesinde belirlenmiştir (40). Bazı çalışmalarda progesteron reseptör pozitifliği için cinsiyet farkı görülmemiş olmasına karşın, çalışmaların büyük kısmında kadın cinsiyette pozitifliğin daha belirgin olduğu görülmektedir (41). Östrojen reseptörleri pozitif olan meningiomlar progesteron reseptörü pozitif meningiomlara göre daha az görülmüştür (42). Meningiomlarda tek başına progesteron reseptörü pozitifliği olumlu bir klinik ve biyolojik sonucu işaret eder. Meningiomlarda progesteron reseptör eksikliği veya östrojen reseptör pozitifliği, agresif klinik davranış, progresyon ve nüksü için potansiyel artışla ilişkilidir (43).

Meningioma'nın ayrıca, büyüme hormonu, somatostatin ve dopamin reseptörleri gibi hormon reseptörlerini de bulundurduğu gösterilmiştir (44). Meningiomlarda büyüme hormonu reseptörleri gösterilmesi ile bu reseptörlerle ilgili yapılan bir çalışmada meningiom hücre kültürlerinde bu reseptörlerin durdurulması hücrelerin büyümesini durdururken, reseptör aktivasyonu hücre büyüme hızını arttırmıştır (45).

Atipik meningiomlu hastalarda endotelyal growth faktör reseptörü (EGFR) immünoaktivitesi ile uzun süreli sağkalım arasında anlamlı bir ilişki olduğu Smith ve ark. (46) tarafından yapılan çalışmada belirlenmiştir.

Meningiom ve oral kontraseptif ilaç kullanım ilişkisini inceleyen çalışmalarda, bu ilaçların meningiom ile ilişkili olmadığını veya koruyucu olduğunu belirten veriler elde edilememiştir. Hormon replasman tedavilerinin meningioma'nın büyümesi üzerindeki rolü halen tartışmalıdır (47). Hormon replasman tedavisinin etkileri incelendiğinde vaka-kontrol çalışmalarında anlamlı ilişki görülmemiştir ve vaka grubu olarak spinal meningiomlarla sınırlı olan bir çalışmada sadece östrojen içeren tedavilerle riskin azaldığı izlenmiştir, fakat diğer çalışmalarda riski arttırdığı

görülmüştür (48). 2011 yılındaki bir çalışmada hormonal faktörlerle meningiomlar arasındaki ilişki ile ilgili makalelerin taranmasıyla meningiom görülme riskinin postmenapozal dönemde ve hormon replasman tedavisi ile arttığını belirtmişlerdir (49).

1.1.4.3. Mobil Telefonlar

Cep telefonu kullanımının meningiom riski ile ilgili olup olmadığı sorusu, genel halk için büyük ilgi çeken bir sorudur. En az on çalışma, cep telefonu kullanımı ile beyin tümörleri arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Şu anda, meningiomlara özgü örnek boyutları nispeten küçük olmasına rağmen, ikisi arasında bir ilişki olduğuna dair çok az kanıt vardır (50).

1.1.4.4. Kafa Travması

Meningiom oluşumu için birçok faktör ileri sürülmüştür. Olasılıkla bu faktörler arasında en eski etiyolojik faktör kafa travmasıdır. Kafa travması, Harvey Cushing zamanından beri meningioma için bir risk faktörü olarak öne sürülmüştür, ancak çalışmaların sonuçları tutarlı olmamıştır. Bazı küçük vaka / kontrol çalışmaları hem erkekler hem de kadınlar için kafa travmasına bağlı meningioma riskinde artış olduğunu bildirirken (51), diğer çalışmalar böyle bir ilişki olmadığını bildirmiştir (52). Meningiom oluşumu ile kafa travması arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmaların patofizyolojik mekanizmaları; artmış hücre proliferasyonu, serbest oksijen radikallerinin ve kan beyin bariyerini bozacak endojen moleküllerin ortaya çıkması biçimindedir (53).

1.1.4.5. Genetik

Nörofibromatozis 2 (NF2) olan hastaların %50'den fazlasında meningiom gelişir. NF2 gen fonksiyonunun kaybı sporadik meningiomların patogenezinde de rol oynar. Sporadik meningiomların %30-60'ında, NF2 genindeki mutasyonlar saptanabilir ve genellikle ikinci NF2 aleli, kromozom 22q12 bölgesini içeren genetik materyal kaybından etkilenir. NF2 gen kaybı fonksiyonunun sporadik meningiom oluşumunda erken bir olay olduğu düşünülmektedir, çünkü sıklıkla benign WHO derece I lezyonlarında mevcuttur. Buna karşılık, 9p21'deki CDKN2A (p16) geninin homozigot silmeleri, anaplastik (malign) DSÖ derece III meningiomların % 25'inde

bulunmuştur, ancak derece 1 veya atipik meningiomlarda (derece 2) bulunmamıştır (54). 22q12 delesyonunun merlin proteinini kodladığı ve merlinin fazla eksprese edildiği durumlarda meningiom hücrelerinin çoğalmasını baskıladığı gösterilmiştir (55). Nadir de olsa NF-2 olmaksızın meningiom birlikteliği olan sendromlar vardır. Bunlar Cowden sendromu, Turcot sendromu, Gardner sendromu, Li Fraumeni sendromu, Gorlin sendromu ve Von Hippel Lindau hastalığıdır (56). Meningiom gelişimi için en olası gen mutasyonu 22. kromozom olsa da, anomalilerin 1, 6, 9, 10, 11, 13, 14, 18 ve 19. kromozomlarda da olabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte 1, 10 ve 14. kromozom delesyonlarının daha sık malign transformasyona eşlik ettiği izlenmiştir (57, 58).

1.1.5. Patoloji

Meningiomer yavaş büyüyen, çoğunlukla iyi huylu seyir gösteren, araknoid cap hücrelerinden köken alan tümörlerdir. Genel olarak ekstraaksiyel yerleşim gösterirler.

Makroskopik olarak duraya geniş bir tabanla oturan ve ince kapsülü olan, nodüler, sınırları belirgin, homojen, krem renkli, sert kitlelerdir. Meningiomer kaynaklandıkları durada kalınlaşmaya, kemikte hiperosteoze ve komşu beyin parankiminde ödeme yol açabilir. Bundan dolayı meningiomerın total olarak tuttuğu bütün dokularla beraber çıkarılması hem patolojik tanıya yardımcı olacaktır, hem de prognoza katkı sağlayacaktır (59).

1.1.5.1. Histopatolojik Alt Tipler Ve Derecelendirme

Histolojik olarak, 2016'dan günümüze Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) beyin tümörlerinin sınıflandırması 15 farklı değişken göstermektedir (Tablo 1) (60). Primer meningiomerın yaklaşık %80'i DSÖ derece I olarak sınıflandırılırken, kalan %20'si derece II veya derece III tümörlere karşılık gelir. DSÖ 2007 kriterlerine ek olarak yapılan tek değişiklik derece II atipik meningiomerının tanısı için beyin invazyonu şartı getirilmesidir (61). DSÖ meningiom histolojik alt tip ve sınıflandırma kriterleri Tablo 1 ile DSÖ 2016 santral sinir sistemi tümör sınıflaması Tablo 2'de gösterilmiştir (60).

Tablo 1. Meningiomların histolojik alt tip, DSÖ derecesi ve ilişkili moleküler değişiklikleri

Histolojik değişken	DSÖ derece	Moleküler değişiklikler
Meningotelyal	I	TRAF7, AKT1, POLR2A, PIK3CA, SMO
Fibroblastik	I	NF2
Transizyonel	I	NF2, AKT1, PIK3CA
Psammomatöz	I	NF2
Anjiomatöz	I	–
Mikrokistik	I	–
Sekretuar	I	KLF4/TRAF7
Lenfoplasmositik	I	–
Metaplastik	I	–
Kordoid	II	–
Şeffaf hücreli	II	SMARCE1
Atipik	II	NF2, TRAF7, AKT1
Papillar	III	–
Rhabdoid	III	BAP1
Anaplastik	III	NF2

Tablo 2. 2016 DSÖ Santral sinir sistemi tümör sınıflandırması (60)

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours		Neuronal and mixed neuronal-glial tumours	
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	9400/3	Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	9413/0
Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant	9411/3	Gangliocytoma	9492/0
<i>Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype</i>	<i>9400/3</i>	Ganglioglioma	9505/1
Diffuse astrocytoma, NOS	9400/3	Anaplastic ganglioglioma	9505/3
		Dysplastic cerebellar gangliocytoma	
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	9401/3	(Lhermitte-Duclos disease)	9493/0
<i>Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype</i>	<i>9401/3</i>	Desmoplastic infantile astrocytoma and	
Anaplastic astrocytoma, NOS	9401/3	ganglioglioma	9412/1
		Papillary glioneuronal tumour	9509/1
Glioblastoma, IDH-wildtype	9440/3	Rosette-forming glioneuronal tumour	9509/1
Giant cell glioblastoma	9441/3	<i>Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour</i>	
Gliosarcoma	9442/3	Central neurocytoma	9506/1
<i>Epithelioid glioblastoma</i>	<i>9440/3</i>	Extraventricular neurocytoma	9506/1
Glioblastoma, IDH-mutant	9445/3	Cerebellar liponeurocytoma	9506/1
Glioblastoma, NOS	9440/3	Paraganglioma	8693/1
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	9385/3	Tumours of the pineal region	
		Pineocytoma	9361/1
Oligodendroglioma, IDH-mutant and		Pineal parenchymal tumour of intermediate	
1p/19q-codeleted	9450/3	differentiation	9362/3
Oligodendroglioma, NOS	9450/3	Pineoblastoma	9362/3
		Papillary tumour of the pineal region	9395/3
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant		Embryonal tumours	
and 1p/19q-codeleted	9451/3	Medulloblastomas, genetically defined	
<i>Anaplastic oligodendroglioma, NOS</i>	<i>9451/3</i>	Medulloblastoma, WNT-activated	9475/3*
		Medulloblastoma, SHH-activated and	
<i>Oligoastrocytoma, NOS</i>	<i>9362/3</i>	TP53-mutant Medulloblastoma, SHH-	
<i>Anaplastic oligoastrocytoma, NOS</i>	<i>9382/3</i>	activated and TP53-wildtype	9476/3*

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours		Neuronal and mixed neuronal-glial tumours	
Other astrocytic tumours			9471/3
Pilocytic astrocytoma	9421/1	Medulloblastoma. non-WNT/non-SHH	9477/3*
Pilomyxoid astrocytoma	9425/3	<i>Medulloblastoma. group 3</i>	
Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1	<i>Medulloblastoma. group 4</i>	
Pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3	Medulloblastoma. histologically defined	
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3	Medulloblastoma. classic	9470/3
Ependymal tumours		Medulloblastoma. desmoplastic/nodular	9471/3
Subependymoma	9383/1	Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3
Myxopapillary ependymoma	9394/1	Medulloblastoma. large cell / anaplastic	9474/3
Ependymoma	9391/3	Medulloblastoma. NOS	9470/3
Papillary ependymoma	9393/3		
Clear cell ependymoma	9391/3	Embryonal tumour with multilayered rosettes.	
Tanycytic ependymoma	9391/3	Ci9MC-altered	9478/3*
Ependymoma. <i>RELA</i> fusion-positive	9396/3	<i>Embryonal tumour with multilayered</i>	9478/3
Anaplastic ependymoma	9392/3	<i>rosettes. NOS</i>	
Other gliomas		Medulloblastoma. NOS	9501/3
Chordoid glioma of the third ventricle	9444/1	CNS neuroblastoma	9500/3
Angiocentric glioma	9431/1	CNS ganglioneuroblastoma	9490/3
Astroblastoma	9430/3	CNS embryonal tumour. NOS	9473/3
Choroid plexus tumours		Atypical teratoid/rhabdoid tumour	9508/3
Choroid plexus papilloma	9390/0	<i>CNS embryonal tumour with rhabdoid features</i>	9508/3
Atypical choroid plexus papilloma	9390/1		
Choroid plexus carcinoma	9390/3	Tumours of the cranial and paraspinal nerves	
Medioid schwannoma	9560/1	Schwannoma	9560/0
Neurofibroma	9540/0	Cellular schwannoma	9560/0
Atypical neurofibroma	9540/0	Plexiform schwannoma	9560/0
Plexiform neurofibroma	9550/0	Osteoccondroma	9210/0
Perineurioma	9571/0	Osteosarcoma	918073
Hybrid nerve sheath tumours		Melanocytic tumours	
Malignant peripheral nerve sheath tumour	9540/3	Meningeal melanocytosis	8728/0
Epithelioid MPNST	9540/3	Meningeal melanocytoma	8728/1
MPNST with perineurial differentiation	9540/3	Meningeal metenoma	8720/3
Meningiomas		Meningeal melanomatosis	8728/3
Meningioma	9530/0	Lymphomas	
Meningiothelial meningioma	9531/0	Drfluse large 8-cell lymphoma of the CNS	9680/3
Fibrous meningioma	9532/0	Immunodeficiency-associated CNS lymphomas	
Transitional meningioma	9537/0	AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma	
Psammomatous meningioma	9533/0	EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS	
Angiomatous meningioma	9534/0	Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Microcystic meningioma	9530/0	Intravascular large B-cell lymphoma	9712/3
Secretory meningioma	9530/0	low-grade B-cell lymphomas of the CNS	
Lymphoplasmacytic-rich meningioma	9530/0	T-cell and NK/T-cell lymphomas of the CNS	
Metaplastic meningioma	9530/0	Anaplastic large cell lymphoma. ALK-positive	9714/3
Chordoid meningioma	9538/1	Anaplastic large cell lymphoma. ALK-negative	9702/3
Clear cell meningioma	9538/1	MALT lymphoma of the dura	9699/3
Atypical meningioma	9539/1	Histiocytic tumours	
Papillary meningioma	9538/3	Langerhans cell histiocytosis	9751/3
Rhabdoid meningioma	9538/3	Erdheim-Chester disease	9750/1
Anaplastic (malignant) meningioma	9530/3	Rosai-Dorfman disease	
Mesenchymal, non-meningothelial tumours		Juvenile xanthogranuloma	
Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma		Histiocytic sarcoma	9755/3
Grade 1	8815/0	Germ cell tumours	
Grade 2	8815/1	Germinoma	9064/3
Grade 3	8815/3	Embryonal carcinoma	9070/3
Haemangioblastoma	9161/1	Yolk sac tumour	9071/3
Haemangioma	9120/0	Choriocarcinoma	9100/3
Epithelioid haemangiopericytoma	9133/3	Teratoma	9080/1
Angiosarcoma	9120/3	Mature teratoma	9080/0
Kaposi sarcoma	9140/3	Immature teratoma	9080/3
		Teratoma with malignant transformation	9084/3

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours		Neuronal and mixed neuronal-glial tumours	
Evving sarcoma / PNET	9364/3	Mixed germ celi tumour	9085/3
Lipoma	8850/0		
Angiolipoma	8861/0		
Hibernoma	8880/0		
Liposarcoma	8850/3		
Oesmoid-type fibromatosis	8821/1		
Myofibroblastoma	8825/0		
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1		
Benign fibrous histiocytoma	8830/0		
Fibrosarcoma	8810/3		
Undifferentiated pleomorphic sarcoma / malignant fibrous histiocytoma	8802/3		
Leiomyoma	8890/0		
Leiomyosarcoma	8890/3		
Rhabdomyoma	8900/0		
Rhabdomyosarcoma	8900/3		
Cnondroma	9220/0		
Chondrosarcoma	9220/3		
Osteoma	9180/0		

1.1.5.2. Derece I Meningiomlar

Meningiomlar, dokuz varyantının DSÖ derece I'e karşılık geldiği 15 histomorfolojik ve stomorfolojik varyantta alt bölümlere ayrılırken, üç değişken DSÖ derece II'ye karşılık gelirken, diğer üç değişken malign DSÖ sınıf III meningiomalara karşılık gelir (60). Meningiomların büyük çoğunluğu DSÖ derece I'e karşılık gelmektedir. En sık görülen histomorfolojik alt tipler DSÖ derece I meningotelyal, fibröz ve transizyonel meningiomlardır (60, 61).

Meningotelyal meningiomlar lobüler büyüme gösterirler. Hassas kromatinli, oval çekirdeklere sahip poligonal meningotelyal hücreler ve genellikle intranükleer invajinasyonlar gösterirler. Fibröz tip meningiomlarda ince uzun çekirdekli iğsi hücreler paralel demetler oluştururlar. Transizyonel meningiomlarda ise girdap yapıları ve psammom cisimcikleri bir arada izlenir.

Bu tümörlerde mikroskopta onluk büyütmeye seyrek mitoz (<4 mitoz) görülür ve nükleer polimorfizm gösterirler. Mitoz indeksi derecelendirmede kullanılan tek kantitatif kriterdir (62, 63).

1.1.5.3. Derece II Meningiomlar

Atipik meningiomlar olarak da adlandırılır. Tanı koymak için mikroskopta onluk büyütmeye her sahada 4 ve üzerinde mitoz olması gerekir. Oksahipersellülarite, nekroz, belirgin nükleol, küçük hücreler ve lobüler patern kaybı

olarak saydığımız kriterlerden en az 3 tanesinin bulunması gerekir. Bunlara ek olarak kordoid ve şeffaf hücreli meningiomlarda derece 2 olarak sınıflandırılır (61, 64).

Kordoid tip meningiomas morfolojik olarak kordomaya benzeseler de çocuk ve gençlerde görülmesi, EMA pozitifliği olmasına rağmen CK negatifliği, fizaliferöz hücrelerin yokluğu ile kordomadan ayrılır. Müsinöz zeminde trabeküller ve kordonlar yapan eozinofilik hücreler şeklinde görülür. Şeffaf hücreli tip ise daha çok pontocerebellar açı ve spinal alanda görülür. Çocuk ve genç popülasyonda sıktır. Hyalin kollajen; stroma ve glikojenden zengin şeffaf hücreler ile tanınır. Kalsifikasyon genellikle görülmez (64, 65).

1.1.5.4. Derece III Meningiomas

Malign (Anaplastik) meningiomasın tanısı için onluk büyütmelerde her sahada 20 veya 20'nin üstünde mitoz olması gerekir. Eğer bu yoksa sitolojik olarak belirgin malignite (sarkom, malign melanom veya karsinoma benzer görüntü) bulunması gereklidir (59). Görülme oranı tüm meningiomas içinde %1.2-10 arasındadır. Papiller ve Rhabdoid histolojik alt tipler de bu kriterleri karşılar ve derece 3 olarak gruplandırılırlar. Rhabdoid tip belirgin nükleollü eksantrik yerleşimli nükleusa sahip, paranükleer globüler inklüzyonlar içeren eozinofilik sitoplazmalı bir neoplazmdir. Mitoz ve nekroz içerirler. KI-67 ve vimentin pozitifler. Papiller tip daha çok gençlerde görülür. Parasagittal veya supratentorial yerleşim daha sık görülür (59, 65).

Geniş vaka çalışmalarında meningiomasın derecesi ile nüks arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Derece 1'de nüks nadir görülürken, derece 2 ve 3'te nüks oranı belirgin olarak artmıştır (65).

1.1.6. Klinik ve Semptomlar

Diğer santral sinir sistemi tümörleri gibi meningiomasın kliniği bulundukları yere göre değişir. Meningiomas intrakranial veya spinal dural yüzeylerden kaynaklanabilir. Nadiren intraventriküler meningiomas belirlenir. Meningiomas tipik olarak hızlı büyüyen veya infiltratif lezyonlar değildir ve sinsi bir semptom başlangıcına sahiptirler. Malign meningiomas daha agresif ve hızlı büyüdükleri için daha çabuk semptom verirler. Radyolojik görüntülemelerde çoğu hasta tesadüfen keşfedilmiştir (66).

Meningiomların patognomonik bir sunumu olmamasına rağmen, artan kafa içi basıncı, focal nörolojik (kraniyal sinir dahil) defisitler veya focal kitle etkisinin neden olduğu genel ve kısmi nöbetler nedeniyle baş ağrısı klinik belirtileri tipiktir. Lokalizasyona göre farklı klinik nörolojik bulgularla karşımıza çıkabilir. Özellikle anterior (frontal) veya parasagittal meningiomlarda, kişilik değişiklikleri, karışıklık ve bilinç düzeyinin değişmesi görülebilir ve başlangıçta bunama veya depresyon olarak yanlış teşhis edilebilir (66). Parasellar ve orbital bölgenin meningiomları ekzoftalmus ve görmede kayba neden olabilir.

Pontoserebellar ve tentorial bölge meningiomları işitmede kayıp, yürümede dengesizlik, yüz kaslarında kuvvetsizlik ve yutma güçlüğüne yol açabilirler. Olfaktor oluk meningiomları ise görme kaybı ve koku duyusu kaybına neden olabilirler (15).

Meningiomlarda görülen şikayetleri sıklık sırası ile yazacak olursak; baş ağrısı, bulantı-kusma, nöbet, motor kayıp ve görme bozukluğudur. Sıkıkla focal nöbetin kaynağı parasagittal bölge meningiomları iken, jeneralize nöbetlere frontal ve oksipital bölge meningiomları eşlik etmektedir (15, 65).

Gazi Yaşargil ve arkadaşları lokalizasyonlarından yola çıkarak meningiomları 6 grupta sınıflamışlardır (67).

1. Bazal Meningiomlar

- a. Orta hat yerleşimli:
 - i. Olfaktör meningiomlar
 - ii. Tuberculum sella meningiomları
 - iii. Klival meningiomlar
 - iv. Foramen monro meningiomları
- b. Paramedian Yerleşimli:
 - i. Orbita tavanından gelişen meningiomlar
 - ii. Medial sfenoidal kanat meningiomları
 - iii. Kavernöz meningiomlar
 - iv. Meckel kavitesinden gelişen meningiomlar
 - v. Serebellopontin köşe meningiomları

2. Fissüral Meningiomlar

- a. Falks meningiomları
- b. Tentorial meningiomlar

- c. Falsotentorial meningiolar
- d. Silvian fissür meningioları

3. Dorsal Meningiolar

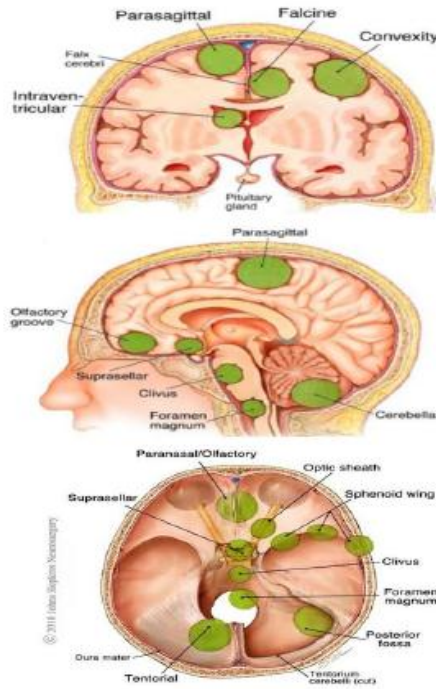
- a. Supratentorial meningiolar
 - i. Parasagittal meningiolar
 - ii. Paramedian meningiolar
 - iii. Lateral dorsal meningiolar
- b. İnfratentorial meningiolar
 - i. Lateral sfenoid kanat meningioları
 - ii. Serebeller meningiolar

4. İntraventriküler Meningiolar

5. Orbital Meningiolar

6. Kalvarial Meningiolar

Meningioların yerleşim yerleri; %35 ile en sık konveksiteye yerleşirler. %20 oranında sfenoid kanatta ve yine aynı oranda parasagittal alanda görülür. %13 oranında infratentorial izlenirken, %5 ventrikül içi yerleşim vardır. %3 oranında tüberkulum sellaya yerleşirler (Şekil 1). Kalan kısım ise diğer bölgelere dağılır (68).



Şekil 1. Meningioların anatomik lokalizasyonları

1.1.6.1. Olfaktor Oluk Meningiomları

Bu tümörler etmoid kemiğin kribriform plakası üzerindeki ön kranial fossa tabanından kaynaklanmaktadır. Yavaş büyüme oranları ve frontal lobların etrafındaki yerleri ve yerleşimleri nedeniyle, bu tümörler tanı anında belirgin şekilde daha büyük bir boyuta ulaşmakta ve göreceli olarak zararsız klinik bulgulara sahip olmaktadır. Büyük bir tümör boyutu, sert ve vasküler bir yapı, orta hattın her iki tarafında uzama ve geniş bir bazal bağlanma genel özelliklerdir (69). Bu bölge yerleşimli meningiomlar boyutlarına göre küçük, orta ve büyük olmak üzere üçe ayrılırlar. Küçük tümörler 3 santimetre (cm) altındaki tümörleri, orta büyüklükteki tümörler 3 ile 6 cm. arasında olan tümörleri, büyük olan tümörler ise 6 cm.'den büyük olan tümörleri kapsar (70).

Hastaların çoğunluğu baş ağrısı belirtileri ile doktora gelirler (69). Olfaktor oluk meningiomları subfrontal alanda lokalize olmalarından dolayı genellikle boyutları büyüdüğünde semptom verirler ve hastalar erken teşhis edilemeyebilir. Olfaktor olukta görülen meningiomların en erken bulgusu tek taraflı koku duyusu kaybı iken, anterior serebral arter ve frontal lob basılarından dolayı kişilik değişiklikleri görülebilir (70).

Hemisferik defisitler, nöbetler, değişmiş davranışlar ve değişmiş duyu durumu, karşılaşılan büyük tümör boyutlarına rağmen nadir görülen belirtilerdir. Bu klinik özellikler tümörün parankim ile ilişkisinin doğasını ve olası cerrahi sorunları göstermektedir (69).

Olfaktor oluk meningiomları cerrahisi genellikle çok memnuniyet vericidir, çünkü dev tümörlerde bile, frontal lobların manipülasyona karşı büyük toleransı göz önüne alındığında, postoperatif klinik seyir çok uygundur (71). Olfaktor oluk meningiomlarında bir takım cerrahi yaklaşımlar tartışılmıştır. Bikoronal kafa derisi ve insizyon bifrontal kraniyotomi, standart ve konvansiyonel cerrahi yaklaşım olmuştur. Bazı yazarlar pterional cerrahiyi daha güvenli ve daha iyi bir cerrahi seçenek olarak tanımlamışlardır (69).

En sık bildirilen komplikasyonlarından biri, hiperostoz ve dural implantın çıkarılmasından kaynaklanan dural defektin uygun olmayan şekilde onarımından kaynaklanan BOS kaçağıdır . Daha ciddi olan cerrahi komplikasyonlar hayatı tehdit

eden vasküler yaralanma, özellikle anterior serebral ve anterior komminikan arter yaralanmalarıdır (71).

1.1.6.2. Tuberkulum Sella Ve Planum Sfenoidale Meningioları

Sellar tuberkül, hipofiz fossası ile sulkus kiazmatikus arasındaki kemiğin ismidir (72). Tuberkulum sella meningioları bu anatomik hatta oluşan meningioma verile ismidir ve tüm intrakranial meningioma %5-10'unu oluşturur (72, 73). Tuberkulum sella meningioları sıklıkla bir tarafa lateralize olurlar ve bu meningioma optik kanal işgali olguların büyük çoğunluğunda (%77) izlenir (74).

Planum sfenoidale meningioları ise anatomik olarak sulkus kiazmatikusun önündedir ve olfaktor oluğa yakın bölgeden oluşur. Bu meningioma bilateral yayılma eğilimindedirler ve daha sıklıkla orta hatta yerleşirler. Büyüdükçe önde olfaktor oluğa, arkada ise sellar tuberküle doğru genişler. Bu sebepten dolayı planum sfenoidale meningioma tanısını net bir şekilde koyabilmek için daha küçük boyutlarda yakalamak gerekir (72).

Tuberkulum sella meningiomalarının optik kanala yakınlığı optik siniri sıkıştırmaya neden olabilir ve görsel fonksiyon tümör büyümesinden etkilenebilir. Cerrahinin nihai hedefi görsel fonksiyonun korunmasıdır (75). Başağrsı diğer meningiomaalarda olduğu gibi burada da sık semptomlardandır. Bu meningioma hipofiz bezine doğru büyüseler bile bir endokrin bozukluğa yol açma ihtimali düşüktür. Hipofiz bezinde en sık etkilediği hormon ise prolaktindir (76).

Planum sfenoidale meningiomaalarında semptomlar daha çok başağrsı, epileptik aktivite, yavaş gelişen kişilik değişikliği ve kognitif fonksiyonlarda bozulma olarak kendini gösterir. Sık olmamakla birlikte anosmi ve körlüğe yol açabilirler (72).

1.1.6.3. Foramen Magnum Meningioları

Foramen magnum meningioları, bulundukları yerden dolayı, alt kranyal sinirler ile vertebral arter ve dallarla yakın ilişkileri nedeniyle şüphesiz zorlu lezyonlardır. Yavaş büyümeleri ve ilk semptom oluşturma kadar geçen sürenin uzun olması nedeniyle genellikle daha büyüktür (77).

Foramen magnum sınırlarını tanımlamak için kullandığımız noktalar şunlardır: Önde klivusun alt üçte biri ve C2'nin üst kenarı; yanlarda, juguler tüberküller ve C2 laminasının üst yanı ve arkada, skuamöz oksipital kemiğin ön kenarı ve C2 spinöz çıkıntıya kadar olan alan (77).

Meningiomların yavaş büyümesi, klinik tanıyı daha kompleks hale getirerek şikayetlerin başlamasıyla tanı arasındaki süreyi artırır. Foramen magnum meningiomlarında sıklıkla hastaların ilk şikayeti oksipitoservikal bölge ağrısıdır. Daha ileri dönemlerde ise parezi ve plejiler, alt kranial sinir tutulumuna bağlı klinik semptom ve bulgular görülebilir (78).

1.1.6.4. Sfenoid Kanat Meningiomları

Intrakranial meningiomlar arasında 3. sıradadır ve meningiomların %20'sini oluştururlar. İlk olarak 1938'de Cushing'in tanımladığı sfenoid kanat meningiomları medial, orta ve lateral (pterional) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır (79).

Daha sonrasında ise Yaşargil sfenoid kanat meningiomlarını lateral ve medial olarak iki gruba ayırmıştır. Bu sınıflamaya göre medial grup kavernöz sinüsten veya sfenoid kemiğin medialinden kaynaklanabilir. Bu şekilde klinoid, sfenoorbital, sfenokavernöz, sfenopetrozal, sfenopetroklival meningiomlar olarak kendilerini gösterebilirler (67).

En önemli klinik bulgu optik sinir basısına bağlı görme bozukluğu yapabilmesidir. Yine kavernöz sinüs tutulumu sonucu oftalmopleji yapabilirler. Orbital tutulum yaparak kozmetik problemlere yol açabilirler. Bunun dışında ise kitle etkisi nedeniyle baş ağrısı, nöbet, duyu-motor defisitler ve kognitif fonksiyonlarda bozulma yapabilirler (80).

1.1.6.5. Kavernöz Sinüs Meningiomları

Bu bölgenin meningiomları direkt olarak kavernöz sinüsün durasından oluşabileceği gibi, farklı bir bölgede oluşup kavernöz sinüs içine büyümüş lezyonları da görebiliriz. Sıklıkla tek taraflı olma eğiliminde olsalar bile bazen bilateral de olabilmektedirler. Kranial sinirlere (3-4-6 ve 5' in 1. ve 2. dalı) ve internal karotid artere (ICA) invaze olabilirler. Bu durumda görme bulguları ön planda olan kliniği oluşturur (81).

1.1.6.6. Serebellopontin Köşe Meningiomları

Bu bölgede görülen en sık ikinci tümördür. Serebellopontin köşenin sınırlarını yukarıdan tentorium, medialde pons, lateralde petroz piramit oluşturur. Posterior sınır ise serebellumdan oluşur (82).

İçerisinden geçen yapılar ise; anterior inferior serebellar arter, superior petrozal ven, 5-7-8. kranial sinirlerdir. Klinik bu yapıların etkilenmesine bağlı gelişir. İşitme kayıpları, tinnitus, dengesizlik, fasial kuvvetsizlik ve başağrıları genel klinik tabloyu oluşturur. Yine kitle etkisiyle obstrüksiyon yapabilir ve hastalarda hidrosefali kliniğine neden olabilirler (82).

1.1.6.7. Parasagittal ve Falks Meningiomları

Parasagittal meningiomlar intrakranial meningiomların %20-30'unu oluşturur. Cushing parasagittal meningiomayı, parasagittal açıyı dolduran ve tümör ile Santral Sinir Sistemi (SSS) arasında beyin dokusu olmayan bir kitle olarak tanımlamıştır. Süperior sagittal sinüse olan yakınlıkları ve sıklıkla istilası nedeniyle tam cerrahi rezeksiyonu engelleyebilir. İyi huylu ve potansiyel olarak cerrahi ile tedavi edilebilir olsa da, bu lezyonların rezeksiyonu, superior sagittal sinüsün yakınlığına ve / veya tutulumuna bağlı olarak komplike olabilir. Falks meningiomları ise falks serebriden kaynaklanır, genellikle iki taraflı büyüme paterni gösterir ve süperior sagittal sinüs tutulumu yapmayan tümörlerdir (83-85).

Parasagittal meningiomların sınıflamasında günümüzde Olivecrona sınıflaması kullanılmaktadır ve bu sınıflama süperior sagittal sinüs boyunca orjin aldıkları lokalizasyona göre yapılır. Krista galli koronal sutur arası ön 1/3, koronal ve lambdoid suturlar arası orta 1/3 ve lambdoid sutur ile torküler herofili arası arka kısım olarak sınıflandırılır (84, 86).

Her iki lokalizasyondaki tümörlerde de en sık başvuru şikayeti başağrısıdır. Hastalarda kafa içi basınç artışına bağlı olarak papil ödem, optik atrofi görülebilir. Bununla birlikte demans, kişilik değişiklikleri klinik tabloya eklenebilir. Nöbet varsa genellikle jeneralize tiptedir. Orta 1/3 yerleşim gösterenler santral alana yakınlıklarından dolayı daha erken bulgu verirler, dolayısıyla daha küçük boyutlarda anlaşılabilirler (87). Arka 1/3 yerleşimli olanların en belirgin özelliği hemianopsi görülmesidir. Görme bozuklukları eşlik eder fakat nöbet çok nadir görülür (88).

1.1.6.8. Konveksite Meningiomları

Intrakraniyal meningiomların %22'si konveksite meningiomlardır. Sıklıkla rastlantısal saptanır. En sık koronal suture yakın alanlara yerleşim gösterir. Klinik olarak sıklıkla başağrısı şikayetiyle başvursalar da, bu hastalar nöbet ile de gelebilirler. Yine kafa içi basınç artışına bağlı klinik semptom ve bulgular oluşturabilirler (89).

1.1.6.9. İntraventriküler Meningiomlar

Bu meningiomların küçük bir kısmı ventriküler boşlukta bulunur ve bunların da çoğunluğu lateral ventriküllerin atriyumunda ortaya çıkar. Sıvı boşluğunun kompensasyon mekanizmaları ve meningiomların yavaş büyüyen doğası genellikle tespit edilmeden önce önemli bir büyümeye izin verir (90).

Hastaların semptomatolojisi, tümörün yerleşim yerine göre farklılık gösterebilmektedir. Atriyum yerleşimli olanlar sıklıkla kafa içi basıncını artırması sonucu klinik prezentasyon verirken, trigona yerleşen veya oksipital alana yerleşen tümörler karşımıza görme bozukluğu ile gelebilirler. Dördüncü ventrikül yerleşimli olanlar ise obstrüktif hidrosefali yaparak kafa içi basınç artışı kliniği ile karşımıza gelirler (91).

1.1.7. Radyoloji

Meningiomların tanısında kullanılan görüntüleme teknikleri; direkt kafa grafileri, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve serebral anjiyografidir.

1.1.7.1. Direkt Grafi

En sık izlenen görüntü hiperosteoizistir. Sıklıkla iç tabulada tutulum izlenir ve hiperosteoiz için spesifik bölgeler parasagittal, konveksite, subfrontal ve sfenoid kanattır. Diğer izlenen görüntü kemik destrüksiyonudur. Yine direkt grafide artmış damarlanma görülebilir. Bir diğer bulgu da direkt grafide görülen kalsifikasyonlardır (92, 93).

1.1.7.2. Bilgisayarlı Tomografi

Meningiömlar normal beyin parankimi ile karşılaştırıldığında hiperdens görüntü oluşturlar. Daha sık ventriküler meningiömlarda görölmekle birlikte, kalsifikasyon tüm meningiömlarda görölebilir. Yine komşuluğundaki kemik dokuda hiperostoz görölebilir. Kontrastlı serilerde ise homojen kontrast tutan lezyonlar olarak görönlürler. Kafa tabanı yerleşimli meningiömlarda etmoidal sinüslerde havalanma artışı görölebilir (94).

1.1.7.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Meningiömlarda damar invazyonu, tümörün kendi damarlanmasını, parankimde yol açtığı ödemi, intraosseöz yayılımları ayrıntılı olarak tespit edebilir. T1 ağırlıklı sekanslarda meningiömlar izo-hipointens iken, T2 ağırlıklı sekanslarda ise hafif hiperintensir. Kontrastlı serilerde ise homojen kontrast tutulumu izlenir (95).

Dural kuyrukta kontrastlı serilerde görölür ve lezyondan periferde doğru uzanır. Meningiömların %72'lik bir kısmında dural kuyruk görölmektedir (95). Bu kalınlaşmanın nedeni meningial tutulum veya fibrovasküler reaktivitedir. Meningiömlarda beyin ödemi görölebilir ve bu ödem vazojenik bir ödemdir. Bu sebeple ödemin kaynağı beyin parankimi değil, meningiöml dokusunun kendisidir. Ödem T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens, T2 ağırlıklı sekanslarda ise hiperintensir (96).

1.1.7.4. MRG Anjiografi ve MRG Venografi

Meningiöml hastalarında preoperatif değerdendirmede sık kullanılan görüntüleme teknikleridir. Amaç tümörün beslendiğı damarların lokalizasyonunu, büyüklüğünü ve venöz sinüslere olan drenajının tespitini sağlamaktır. Tanısal anjiyografiye, hastaya damar embolizasyonu yapılmayacaksa ihtiyaç duyulmaz (97).

1.1.7.5. MRG Spektroskopi

Meningiömlarda tipik-atipik ayrımının yapılmasında ve malignite potansiyelinin belirlenmesinde kullanılır. MRG spektroskopide alanin pikinin

görülmesi meningiomlara spesifiktir. Bununla birlikte glutamin ve kolin artışı da görülmüştür. Kreatinin ve lipitlerde ise düşme izlenmiştir (98).

1.1.8. Tedavi

Meningiomlarda tedavide en etkin yöntem cerrahi olarak tümörün çıkarılmasıdır. Cerrahi açıdan riskli hastalar takip edilebilir veya radyasyon tedavisi uygulanabilir. Karar vermede hastanın şikayetleri, yaşı, komorbid hastalıkları, tümörün lokalizasyonu rol oynar (99). Meningiom cerrahisinde amaç çevre dokulara zarar vermeden kitlenin infiltre ettiği dura ve kemik dokusu ile total ya da totale yakın rezeksiyonudur. Tümörün tekrarlamasını belirleyen temel etmen cerrahi rezeksiyonun yeterliliğidir (100).

Meningiomların cerrahi rezeksiyon derecesini belirlemede Simpson sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 3). Bu sınıflamanın amacı cerrahide çıkarılan tümör miktarı ile tümörün tekrarlama riski arasında bir tahmin yürütebilmektir. Bu sınıflamayı geliştirip mikroskobik rezeksiyonu da ekleyen Kobayashi ve arkadaşları 1992’de bu sınıflamayı yayınlamışlardır (Tablo 4) (101).

Tablo 3. Simpson cerrahi rezeksiyon derecesi

Derece	Cerrahi rezeksiyonun derecesi	5 yıllık rekürrens
1	Tümörün makroskobik olarak dura ve anormal kemik ile beraber çıkarılması	%9
2	Tümör makroskopik olarak total çıkarılır ve dura tutulum yeri koagüle edilir	%19
3	Tümör makroskopik olarak total çıkarılır, dura ve kemik tutulumu koagüle edilmez	%29
4	Tümör parsiyel olarak çıkarılır	%44
5	Tümörün basit dekompresyonu veya biyopsi	...

Tablo 4. Kobayashi cerrahi rezeksiyon derecesi

Derece	Kobayashi cerrahi rezeksiyon derecesi
1	Dural tutulum ve anormal kemikle birlikte tümörün makroskopik total çıkarılması
2	Tümörün makroskopik total çıkarılması ve dural tutulumun koagüle edilmesi
3a	Tümörün makroskopik total çıkarılması fakat dural tutulumun rezeke veya koagüle edilmemesi
3b	Tümörün intradural mikroskobik total çıkarılması fakat ekstradural uzantıların ve dural tutulumun koagüle veya rezeke edilmemesi
4a	Tümörün önemli nöral ve vasküler yapıları korumak amacıyla subtotal çıkarılması ve dural tutulumun rezeksiyonu
4b	Tümörün %10'dan azı kalacak şekilde subtotal rezeksiyonu
5	Tümörün dekompresyonu veya biyopsi

Meningiomların embolizasyonunda amaç çok büyük boyutlardaki ve vasküler beslenmesi fazla olan tümörlerin vaskülaritesini bozarak tümör boyutlarını küçültüp, cerrahiye yardımcı olabilmektir. Cerrahi sırasındaki olası abondan kanamalar engellenmeye çalışılır. Embolizasyonda en uygun zaman cerrahiden 24 saat öncesidir (102).

Radyoterapi meningiomlar için primer ya da yardımcı tedavi olarak kullanılmaktadır. Meningiomların birincil tedavisinde genellikle boyutları küçük olan tümörlerde, kafa tabanı yerleşimli lezyonlarda, sinüs ven invazyonu olan tümörlerde, multipl olanlarda, malign potansiyel gösterenlerde kullanılır. Bununla birlikte büyük boyutlardaki kitlelerin boyutlarını küçülterek cerrahiye yardımcı kullanımları da vardır. Gama knife radyocerrahisi tümör büyümesini kontrol altına alması ve komplikasyon oranlarının düşük olması nedeni ile yaygın kullanılmaktadır (103, 104).

Radyoterapide komplikasyon ihtimalini yükselten nedenler tümörün yeri, büyüklüğü ve tümör çevresinde ödem olup olmamasıdır. Tümör kranial sinirlere yakınsa düşük doz vermek gerekir. Tümör venöz sinüsleri tutmuş ya da yakın seyirli ise radyoterapi sonrasında ödem görülme oranı artar. Bunun sebebinin venöz göllenme olduğu düşünülmektedir. Radyoterapinin yol açtığı temel komplikasyonlar ise nekroz, retinal hemoraji, optik atrofi ve hipogonadizm olarak sıralanabilir (105, 106).

Kemoterapide en sık hidroksiüre kullanılsa da standart bir kemoterapi protokolü yoktur. Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada ilk tedavinin cerrahi rezeksiyon olduğu söylenmektedir. Cerrahide rezidü olması durumlarında ya da nüks

varlığında radyoterapi yapılabilir. Bunlara rağmen yanıt alınamıyorsa kemoterapi ve immünoterapi denenebileceği belirtilmiştir (107).

Meningiomlarda rekürrens cerrahi sonrası kalan tümör hücrelerinden yeniden tümörün büyümesi ya da gerçekten başka bir odaktan yeni tümör oluşumu olarak iki formda karşımıza çıkabilir. Daha sık karşılaştığımız grup tümör kalıntılarından büyüyen grup olsa da sonuç olarak tedavide bir farklılık yoktur. Meningiomların tekrarlama olasılığını artıran faktörler tümörün ne kadarının çıkarıldığı, hastanın yaşı, tümörün histolojik tipi patolojisi olarak sıralanabilir. Derece 1 meningiomlarda 5 yıllık rekürrens %5, derece 2'lerde %40, derece 3'lerde ise %50-80 olarak bildirilmiştir. Tuberkulum sella, posterior fossa gibi zor lokalizasyondaki meningiomlar daha sık tekrarlar, konveksite meningiomlarının tekrar oranları daha düşüktür (61, 108).

Meningiomların histopatolojisi, derecesi ve cerrahi olarak ne kadar tümörün çıkarıldığı prognoz ile doğrudan ilişkili olan parametrelerdir. Derece 1 yani tipik meningiomlarda 5 yıllık yaşam beklentisi %70 iken, malign meningiomlarda %30-50 ve anaplastik tiplerde ise %50-90 seviyelerindedir (61).

Meningiomlar hastada klinik oluşturmuyorsa, kitle etkisi yoksa görüntülemelerinin takibinde büyüme yoksa ömür boyunca takipte kalabilirler (109). 2,5 cm den küçük meningiomların yarısında 5 yıllık takipte büyüme görülmemiş, %26'sında ise boyutunun %10'undan fazla büyüme görülmüştür (110).

1.2. Transient Reseptör Potansiyeli (TRP) Kanalları

Transient reseptör potansiyel (TRP) kanallarının keşfi, Drosophila türü sirke sineklerinin gözlerinde olan fotoreseptörler ile yapılan çalışmalar sonucunda 1989 yılında gerçekleşmiştir. Mutasyon olmuş kanallarda sürekli bir ışığa karşı, gelip geçici bir direnç oluşturmalarıyla karakterize olduğu anlaşılmıştır (111, 112).

İyon kanallarının transient reseptör potansiyeli süper familyası çoğu Ca^{+2} bazıları da Mg^{+2} için geçirgen olan 30'dan fazla katyonik kanaldan oluşmaktadır. TRP kanallarının bu süper ailesi, dizi homolojisi temelinde, TRPC veya kanonik aile, TRPV veya vanilloid ailesi, TRPM veya melastatin ailesi, TRPP veya polisitin ailesi, TRPML veya mukoplipin ailesi, TRPA veya ankirin ailesi ve TRPN veya NOMPC ailesi olarak 7 gruptan oluşur. İkibinli yılların başlarında kanalların TRP süper

ailesinin, voltaj kapılı potasyum kanallarına benzer bir moleküler yapıya sahip olduğu ileri sürülmüştür. Beşinci ve altıncı hidrofobik transmembran alanları arasında yer alan gözenek bölgesinin yakınında bazı homo-tetramerik veya hetero-tetramerik yeniden düzenlemeler bildirilmiştir. Üç boyutlu yapısı TRPM2, TRPM4 ve TRPM8 kanalları için ayrıntılı olarak incelendiğinde, TRP kanallarının yapısı hakkındaki bilginiz önemli ölçüde güncellenmiştir. Kanalların TRP üst familyası, uyarılamayan hücrelerde önemli bir rol oynar. Ayrıca, TRP ile ilişkili birçok proteinin sinir sisteminde de eksprese edilebileceği ve duyu fizyolojisinde önemli fonksiyonlara sahip olabileceği öne sürülmüştür (6, 113).

1.2.1. TRPM Kanalları

Bilinen dört alt ailesi vardır: TRPM1 / 3, TRPM2 / 8, TRPM4 / 5 ve TRPM6 / 7. TRPM kanalları Ca^{2+} ve Mg^{2+} için farklı geçirgenlik gösterir (114). TRP kutusu, TRPM ailesinin C-terminal alanında bulunur, ancak N-terminalinde ankirin tekrarı yoktur. Üç boyutlu kriyoyapı elektronik mikroskopisi kullanılarak elde edilen en son verilere göre, TRP alanı sürekli bir α -sarmal değildir, aksine sarmal yapı uzunluğunun yaklaşık üçte ikisinde bir kırılmaya sahiptir, böylece TRP alanını iki parçaya böler (115). Tüm TRPM proteinlerinin N-terminal kısmı genellikle TRPC ve TRPV familyalarındaki aynı bölgelere göre yaklaşık 300-400 aminoasit (aa) daha uzundur. Bu bölgede ayrıca yaklaşık 700 aa TRPM- homoloji alanı da vardır. TRPM ailesinin C-terminal dizileri 1000 ila 2000 aa arasında değişen yüksek değişkenlikler gösterir. C-terminal bölgelerinde TRPM2, TRPM6 ve TRPM7 kanalları gibi enzimatik alanlara sahip üç TRPM üyesi vardır. TRPM2 kanalı, mono / dinükleotidik polifosfatları parçalayan Nudix hidrolazlarına benzer bir enzimatik alana sahiptir. Bu etki ADP-ribozu AMP ve riboz-fosfata hidrolize eder, ancak etkinliği varsayılan Nudix enzimlerinininkinden çok daha düşüktür. Diğer yandan, TRPM6 ve TRPM7 kanalları atipik alfa protein kinazlar olarak sınıflandırılan kinaz alanları içerir (116, 117).

1.2.1.1. TRPM1 ve TRPM3

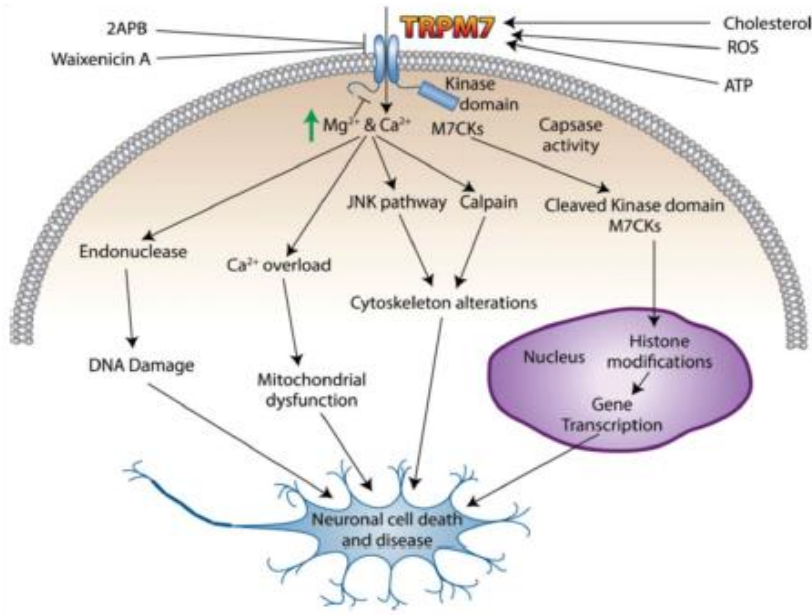
Ailesinin ilk üyesi olan TRPM1 başlangıçta melastatin 1 olarak keşfedilmiştir; bu nedenle bu ailenin diğer 8 üyesine melastatin için TRPM adı verilmiştir. TRPM1 geni, 58 kilobayt(kb)'ın üzerinde gen uzunluğu olan 27

eksondan oluşur; farelerde kromozom 7 üzerinde bulunur. İnsanlarda TRPM1, kromozom 15 üzerinde lokalizedir. TRPM1 geninin mRNA transkripti, yaklaşık 5.4 kb'dir. TRPM1, sadece cildin ve gözün pigment hücrelerinde eksprese edilen yaklaşık 182 kDa'lık bir 1603 aa proteinini kodlar (112, 118, 119).

Transient Receptor Potential Melastatin 1 gibi, TRPM3 geni farklı mRNA'lar verir. Fare beyinde farklı uzunluklarda üç transkript saptanmıştır. TRPM3 mRNA transkriptlerinde ve dolayısıyla protein ürünlerinde görülen farklılıklar, uzun varyant için depo tükenmesi veya kısa olan için hipotonik çözelti ile indüksiyon gibi farklı sinyal mekanizmalarına neden olabilir. Bu gerçek, TRPM3'ün böbrekte spesifik ekspresyonuna ek olarak, bu kanalın renal osmo-homeostaza karışmasını önermektedir. Diğer yandan, TRPM3 kanalı, transfekte HEK293 hücrelerinde TRPM3 aracılı akım ile saptanabilen sfingozin ile aktive edilen ilk katyon kanalı olarak karakterize edilmiştir. İlginç bir şekilde, TRPM3 kanalları seçici olmayan ancak kalsiyum geçirgen membran kanalları oluştururken, onları bir çeşit steroid reseptörü yapan pregnenolon sülfat gibi bazı steroidler tarafından hızla aktive edilebilir (120-123).

1.2.1.2. TRPM6 ve TRPM7

Transient Receptor Potential Melastatin 1 ve TRPM3'ün en yakın akrabalarıdır. Gerçekten de, C-terminal alanları farklı olmasına rağmen, birçok amino asit N-terminal dizileri içinde aynıdır. Dahası, altıncı transmembran bölgesini takip eden transmembran alanları, varsayılan gözenek ve küçük sitozolik alan, bu dört kanal arasında benzerlikler gösterir. TRPM6 ve TRPM7, C-terminallerinde bir protein kinaz alanı ile karakterize edilir. TRPM7'nin aksine, TRPM6'nın bağırsak ve böbrek epitelinde spesifik bir ifadesi vardır. Bununla birlikte, genle modifiye edilmiş fareler kullanılarak TRPM6'nın yakın zamanda sistematik olarak değerlendirilmesi, TRPM6'nın plasental trofoblastlarda kritik rol oynadığını göstermiştir. TRPM6'nın ayrıca hücre yüzeyinde fonksiyonel TRPM6 / TRPM7 komplekslerinin birleşmesi ile sonuçlanan en yakın homologue TRPM7 ile spesifik olarak etkileşime girdiği gösterilmiştir. mTRPM6'nın mTRPM7 ile yeniden birleşmesi, epitelyal hücrelerde fizyolojik Mg^{+2} ve Mg ATP seviyelerinin mevcudiyetinde yüksek yapıcı mTRPM6 / 7 aktivitesinin oluşmasına izin verir (Şekil 2) (124).



Şekil 2. TRPM7 etki mekanizması

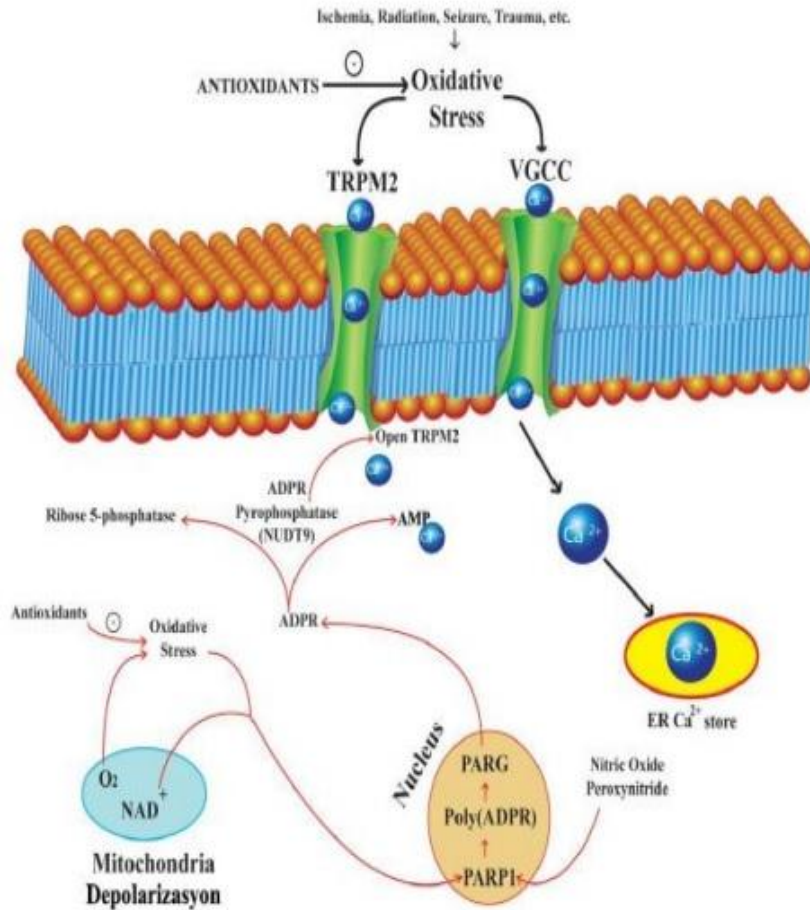
1.2.1.3. TRPM4 ve TRPM5

Kalsiyuma geçirgen olmayan ancak kalsiyumla aktiveleştirilen sodyum kanalları olan TRPM4 ve TRPM5, plazma zarının depolarizasyonuna aracılık eder. TRPM5'in seçici ekspresyonu başlangıçta tat tomurcuklarında bulunmuştur ve bu da tat transdüksiyonunda rol oynayabileceğini öne sürmüştür. Daha sonra TRPM5 immünoaktivitesi, ana koku alma epitelyumu ve vomeronazal organ gibi diğer kemosensoriyal organlarda görülmüştür, bu da TRPM5'in memeli kemosensoriyal organlarının intrinsik bir sinyal bileşeni olduğunu düşündürmektedir. TRPM4 içindeki kalmodulin (CaM), ATP ve proteinkinaz C (PKC) fosforilasyon sahaları için varsayılan bağlanma bölgeleri, hücre içi kalsiyum, ATP, ADP, AMP ve bu kanalın Ca^{2+} duyarlılığı ile modüle edilmiş aktivitesi ile tutarlıdır. Tüm varsayılan ATP bağlanma sahaları, C-terminal CaM bağlanma sahaları ve PKC fosforilasyon sahaları ile birlikte ikinci ve üçüncü transmembran alanı arasındaki N-terminalinde ve hücre içi bağlayıcıda bulunur (124).

1.2.1.4. TRPM2 ve TRPM8

Ailedeki üçüncü enzim olan TRPM2, proteinin sitozolik C-terminallerindeki enzimatik alanı yoluyla bir ADP-riboz pirofosfat aktivitesi ile birleştirilen katyon kanalı aktivitesiyle birleştirilmiş kalsiyum aktivitesini gösterir.

Transient Receptor Potential Melastatin 2'nin, vücudun konakçı savunma sisteminde yer alan hidrojen peroksit tarafından aktive edildiği bilinmektedir ve bir hidrojen peroksitle aktive edilen katyon kanalı oluşturmaktadır. Gerçekten de, bu kanal özellikle çeşitli makrofaj hücre kültürü çizgileri, periferik kan monositleri ve nötrofiller dahil olmak üzere monositik soy hücrelerinde, aynı zamanda beyin bağışıklık hücrelerinde, mikroglia da bulunur. TRPM2, pankreas gibi diğer organlarda ve pankreatik adacık hücrelerinden türetilen hücre hatlarında da bulunabilir (Şekil 3) (124).



Şekil 3. TRPM2 etki mekanizması

1104 aa tortusu içeren bir protein olan TRPM8, TRP ailesinin ana korunmuş bölgesi özelliğini gösterir. Kromozom 2 üzerinde lokalizedir ve 27 ekson içerir. TRPM8 kanalı, 130 kDa alt biriminden oluşan bir homotetramerdir. TRPM8'e mRNA'nın alternatif eklenmesi ile 11 izoform üretir. Bu ekleme varyantları içinde ikisi (SM8a ve SM8β) özellikle prostatta bulunur ve tam uzunlukta proteinin düzenleyicileri olarak işlev görür (125, 126). TRPM8 kanalı ana ifadesini hem dorsal kökten hem de trigeminal gangliyonlardan ve periferik sinir sisteminde genikülat gangliyonlardan bir alt popülasyonda gösterir. Protein yine de prostat ve genitoüriner sistem, mesane, vasküler düz kas, karaciğer, akciğer ve odontoblastlar gibi dokularda da bulunmuştur. Hücrede, bu kanal bir plazma membranı gösterir ve bir membran lokalizasyonu sağlar. Bununla birlikte, prostat kanseri hücrelerinde, TRPM8'in endoplazmik retikulum zarında da tespit edildiği gösterilmiştir (127).

1.2.2. Kanserde TRPM Kanalları

1.2.2.1. Prostat Kanseri

Transient Receptor Potential Melastatin kanallarının çoğunun prostat kanserine karıştığı gösterilmiştir. Normal prostat hücrelerinde TRPM8 ekspresyon seviyesi çok düşüktür, prostat kanseri hücrelerinde ise büyük ölçüde artar. TRPM2 kanalının prostat kanserinde, özellikle prostat kanseri hücre çoğalmasında rol oynadığı gösterilmiştir. Prostat kanseri gelişiminde aktör olarak tanımlanan bir başka TRPM kanalı, TRPM4 kanalıdır. TRPM4, artan bir göç yoluyla androjene duyarsız prostat kanserinde bir kanser sürücüsü geni olarak tanımlanmıştır (124).

1.2.2.2. Pankreas Kanseri

Pankreas kanserinde yer alan ana TRPM kanalı TRPM7'dir. Gerçekten de sağlıklı olanlara kıyasla kanser dokularında 13 kat fazla sentezlenir ve ekspresyonu PDAC ilerlemesi ile ilişkilidir. Önemli olarak, TRPM7 ekspresyonu hastanın hayatta kalması ile ters orantılıdır. TRPM7'nin BxPC-3 hücre göçünü modüle ettiği mekanizma Mg^{+2} bağımlıdır (128).

1.2.2.3. Akciğer Kanseri

Transient Receptor Potential Melastatin 7 kanalı, pro-onkojen olarak bilinen epitelyal growth faktör (EGF) ekspresyonu ile pozitif korelasyon gösterir. TRPM7'nin siRNA yoluyla A549 akciğer kanseri hücrelerinde tükenmesi hücre göçünü inhibe eder. TRPM8, TRPA1 ile sinerjik bir etki yoluyla akciğer kanserinde invaziv bir fenotipe katkıda bulunur. Gerçekten de sonuçlar, TRPM8 kanallarının ayırıcı protein2 (UCP2)'yi metabolik transformasyonu tetiklemek için uyardığını gösterirken, TRPA1 olumsuz koşullar sırasında otofajiyi indükleyerek invaziv bir fenotipe yol açmaktadır. TRPM5 ekspresyonu uygulandığında deneysel akciğer metastazındaki artışla gösterildiği gibi, TRPM5 kanalının akciğer metastazında yer alması muhtemeldir. TRPM5 aktivitesi, asidik pH ile indüklenen matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ekspresyon hızını ve metastaz oluşumu için gerekli proteini arttırmıştır. Tümör taşıyan farelerin tedavisinde TRPM5'in bir inhibitörü olan trifenilfosfin oksit (TPPO) kullanımı, spontan akciğer metastazını önemli ölçüde azaltmıştır (124).

1.2.2.4. Meme Kanseri

Transient Receptor Potential Melastatin 7 ve TRPM8 ekspresyonunun meme kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dhennin-Duthille ve ark. insan meme duktal adenokarsinom (hBDA) dokusunda, bitişik tümör olmayan dokuya kıyasla yüksek seviyelerde TRPM7 ve TRPM8 ekspresyonu gözlemlemişlerdir. TRPM7 ve TRPM8 ekspresyonu, Scarff-Bloom-Richardson (SBR) derecesi, Ki67 proliferasyon indeksi ve tümör büyüklüğü ile önemli ölçüde ilişkilidir. TRPM7, kanser gelişimindeki çeşitli süreçleri etkiler. Meme karsinomu dokusunda Ki67 mitoz markırı ile yukarı regüle edilmiş TRPM7 kanalı arasındaki pozitif korelasyon, meme kanserinin hücre çoğalmasında bu kanalın rolünü düşündürmektedir. TRPM7 ayrıca miyosin-IIA filament stabilitesinin düzenlenmesiyle hücre yapışmasını ve göçünü etkileyebilir ve ağır zinciri fosforile ederek protein lokalizasyonunu etkiler (129, 130).

Transient Receptor Potential Melastatin 8 kanalları ile ilgili olarak, MCF-7 meme kanseri hücre hattında ve meme adenokarsinomlarında hem mRNA hem de protein seviyelerinde yüksek oranda eksprese edilirler ve özellikle östrojen reseptörü pozitif (ER +) tümörler ile ilişkilidirler (131).

1.2.2.5. Melanoma

Transient Receptor Potential Melastatin 1 (melastatin olarak da bilinir)'in melanomdaki rolü yadsınamaz. Bu kanal ilk olarak B-16 fare melanom hücre hattında keşfedilmiştir. TRPM1'in melanom gelişimindeki azalmış ekspresyonu, melanom hücresinin düşük ile yüksek metastatik bir fenotipe geçişinin yanı sıra hasta prognozu ile de ilişkilidir. Örneğin, TRPM1'in yaygın ekspresyonu olan evre I tümörlerde hastaların 8 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %100 iken, aynı evrede ancak TRPM1 ekspresyonu olmayan hastaların 8 yıllık sağkalım oranları 77 ± 15 dir. TRPM7 kanalları ayrıca, melanosit fizyolojisinde ve melanom hücrelerinde detoksifiye edici olarak hareket ederek koruyucu olarak işlev görür.

Transient Receptor Potential Melastatin 2'ye gelince, melanom apoptozu ve nekrozu indükleyebilen bir faktör olarak belirtilmektedir (124, 131) Normal hücrelerde, TRPM8 melanositin pigmentasyonunu inhibe eder. Bununla birlikte, G-361 insan melanoma hücre hattında TRPM8 aktivitesi, hem hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunda hem de akımın genliğinde uzun süreli bir artışa neden olarak melanom hücrelerinin hayatta kalmasını büyük ölçüde azaltmıştır. Bu nedenle, TRPM8 kanalları melanom proliferasyonunda rol oynar (132).

1.2.2.6. Mide Kanseri

Transient Receptor Potential Melastatin 7 kanallarının, insan mide adenokarsinom hücrelerinin büyümesinde ve hayatta kalmasında baskın aktörler oldukları gösterilmiştir. TRPM2 yıkımı, hücre proliferasyonunu inhibe eder ve mide kanseri hücrelerinde apoptozu teşvik eder (124).

1.2.3. İskemide TRPM Kanalları

Kan akışı etkilenen dokuya geri döndürülürse iskemi tersine çevrilebilir, ancak bu iskemi / reperfüzyon (I/R) hasarı adı verilen ikincil bir etkiye neden olur. I/R hasarı, doku hasarına katkıda bulunan hem inflamasyon faktörlerinin hem de reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile karakterizedir. Son on yılda, I/R hasarındaki ROS'un rolleri yoğun bir şekilde ele alınmıştır. Çok sayıda çalışma, hipoksi/iskemi sırasında artan ROS oluşumunu göstermiştir ve ROS üretiminde reoksijenasyon/reperfüzyon ile bir artış olduğuna dair çok sayıda kanıt vardır.

Örneğin, I / R aşamasında aşırı ROS, hücresel sinyal iletimini bozarak, inflamasyon faktörlerini aktive ederek ve lipid peroksidasyonunu indükleyerek hücre ölümüne neden olur (133).

Son zamanlarda ortaya çıkan kanıtlar, TRPM kanal alt ailesinin ikinci üyesi olan TRPM2'nin bir ROS sensörü olduğunu göstermektedir. Ca^{2+} geçirgen katyonik bir kanal olarak TRPM2, hücre içi Ca^{2+} 'yi artırarak, ROS üretimini düzenleyerek veya sitokin üretimini artırarak birçok fizyolojik ve patolojik süreçte önemli bir rol oynar. Çok sayıda çalışma TRPM2'nin I/R hasarında zararlı bir rol oynadığını göstermiştir. TRPM2 kanalı, oksidatif stresi algılama ve tepki verme yeteneğine sahip hücreler sunan hücresel redoks potansiyel sensörü olarak hizmet veren en açık kanaldır (133).

1.3. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI)

Manyetik rezonans görüntüleme ile yapılar T1 ağırlıklı ve T2 ağırlıklı sekansların sinyal özelliklerine göre birbirinden ayrılırlar. Ancak bazı klinik vakalarda T1 ve T2 sekansların özellikleri dokuları tanımlamada yetersiz kalmaktadır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), T1 ve T2 sekanslarının mekanizmaları dışındaki mekanizmalar kullanılarak dokuların tanınmasına ve mikroskopik düzeyde incelenmesine olanak sağlar (134).

Genel Bilgiler: Difüzyon, su moleküllerinin rastlantısal mikroskopik hareketlerine verilen isimdir (Şekil 4) (135). Gri cevherde de olduğu gibi mikroyapıları rastlantısal olarak dizili ya da moleküllerin hareketlerine düzenli engeller göstermeyen dokularda difüzyon her yöne doğru eşit olur ve bu izotropik bir difüzyon örneğidir. Beyaz cevherde ise mikroyapılar belli bir düzenle yerleşmiştir ve olan dokularda difüzyon bir yönde diğer yönlerle göre daha fazla olabilir ve buna ise buna anizotropik difüzyon denir (134).



Şekil 4. Su moleküllerinin difüzyondaki yayılım şekilleri

Normal MRI sekansları dışında, difüzyon ağırlıklı olarak çalışılan ilk sekanslar 1965 senesinde Stejskal ve Tanner tarafından tanımlanmıştır. Stejskal ve Tanner T2A spin eko sekansına ek olarak eşit ve zıt yönde iki gradiyent pulsu kullanmışlardır (135).

Konvansiyonel MRG'de su moleküllerinin dokuların içerisindeki yayılımının, elde edilen MR sinyaline katkısı kısıtlıdır. Difüzyon MRG de ise çok güçlü manyetik gradiyentler eşliğinde ekoplanar sekansı kullanılarak su moleküllerinin hareketlerini görüntülemek ve yüksek sinyal almak mümkün olmaktadır (136).

Difüzyon MRI Görüntüsü Elde Edilme Tekniği: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, çekim gücü 1.5 tesla ve daha üstünde cihazlara ek olarak ekoplanar görüntüleme kapasitesi olan sistemler ile yapılabilmektedir. Ekoplanar spin eko T2 sekansına, denk büyüklükte fakat zıt tarafa hareketli iki granyent eklenir. Su molekülleri manyetik alan gradiyenti yönünde hareket ettikçe, ne kadar uzağa hareket ettiklerine bağlı olarak sabit moleküllere oranla transvers manyetizasyonda faz kayması oluşturlar. Bu faz kayması, spin eko sinyalinin yoğunluğu ile doğrudan alakalıdır. Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde faz kayması o kadar büyüktür ki, sonuçta sinyal kaybı oluşur (134, 135).

Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde protonlar, hızları yüksekse bu durum T2 sinyal kaybına yol açar ve koyu görünürler. Aksine protonlar hareketsiz ya da yavaş difüzyon gösteriyorsa T2 sinyalinde fazla değişiklik olmayacaktır ve parlak görüneceklerdir (134).

Bütün hareket artefaktları ADC değerlerinde yalancı yüksekliğe yol açabilir. Hastanın kendi hareketlerine ek olarak, kalp ve nefes hareketleri dahi ciddi faz kaymalarına yol açabilir ve bu şekilde hayalet artefaktlar oluşturabilirler. Ekoplanar görüntüleme bütün bu artefaktları azaltır ya da yok eder.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Olguların Seçimi, Verilerin Toplanması ve Klinik Parametreler

Çalışmamıza, Kasım 2017 ile Nisan 2020 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde intrakranial kitle nedeniyle opere edilen, patoloji sonucu "meningiom" olarak gelen toplam 30 hasta dahil edildi. Olguların dosyaları, radyolojik tetkikleri ve ayrıntılı patoloji sonuçları değerlendirildi. Tüm hastaların preoperatif ve postoperatif MRG görüntüleri değerlendirildi. Hastaların operasyon esnasında elde edilen doku örneklerinden yapılan standart histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemelerin sonuçları patoloji anabilim dalında incelendi.

Çalışmamızda ameliyat endikasyonu koyulan meningiom hastalarının operasyonlarında rutin eksize edilen kitleler dışında bir doku alınmadı. Eksize edilen kitle dokularında bu çalışmaya özel olarak, TRPM2 ve TRPM7 iyon kanalı reseptörleri immünohistokimyasal olarak Patoloji AD. Laboratuvar'ında incelendi. Ayrıca Radyoloji AD.'da, hastalarda ameliyat öncesi yine rutin olarak elde edilen kraniyal MRG'lerin difüzyon sekanslarında; kitle içinde, kitle komşuluğunda ve simetrik beyin dokusunda ADC değerleri ölçüldü.

Çalışmamız için; üniversitemizin Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı, hastanemizin Başhekimliği'nden de materyallerin kullanım izni alınmıştır (toplantı tarihi 22.11.2018, toplantı sayısı 19, karar numarası 17).

2.2. Meningiom Olgusu Veri Toplama ve Takip Formu:

1. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet) kaydedildi.
2. Klinik bulguları not edildi.
3. Meningiomların lokalizasyonu (kraniyal MR bulguları) kaydedildi.
4. Difüzyon MRG sekanslarında kitlenin ADC değerleri ölçülüp, kaydedildi.
5. Kitle dokularında TRPM-2 ve TRPM-7 reseptör aktiviteleri; İmmünohistokimyasal boyanmanın yaygınlığı ve şiddeti değerlendirilerek boyanma skoru oluşturuldu.

2.3. İmmünohistokimyasal İnceleme

Fırat Üniversitesi Patoloji AD Laboratuvar'ında 15 adet düşük dereceli meningiom ve 15 yüksek dereceli meningiom olgularının kitle dokuları parafin bloklarda 4 mikron kalınlığında elde edilen kesitlerle TRPM2 (anti- Clusterin antibody FNab01.78.1, 100 µl, 1:200, Fine Test China) ve TRPM7 (TRPM7 Polyclonal Antibody bs-9044R 100 µl 1:200, Bioss, USA) boyamaları için otomatik boyama cihazında (Ventana Medical System .SN:712299, REF:750-700, Arizona,USA) işleme alındı. Elde edilen preparatlar Leica DM500 ışık mikroskobu ile değerlendirilip, Leica DFC295 cihazı ile fotoğraflandırıldı.

Boyamada immünreaktivitenin yaygınlığı (0.1: <%25, 0.4:%26-50, .0.6:%51-75, 0.9:%76-100) ve şiddeti (.0:yok, +0.5: çok az, +1:az, +2: orta, +3:şiddetli) esas alınarak histoskor oluşturuldu (histoskor= yaygınlık x şiddet).

2.4. Difüzyon MRG ADC Ölçümleri

Tüm incelemeler 1,5 Tesla ve 3 Tesla (Philips) MRG cihazlarıyla yapılmıştır. Tüm hastalara ameliyat öncesi rutin MRG protokollerimiz ile çekimler yapıldı. Konvansiyonel MRG ve kontrastlı MRG ile kitlenin boyutu ve lokalizasyonu belirlendi. Ayrıca yine rutinde uygulanan Diffüzyon Ağırlıklı Görüntülerden elde edilen ADC değerleri de çalışmada kullanılmak üzere not edildi. Bahsettiğimiz tüm bu sekansların teknik özellikleri aşağıdaki gibidir:

1. Aksial T1 A spin-eko (SE) sekansı (TR / TE=623/15; kesit kalınlığı 5 mm; interslice gap, 1 mm; FOV 23 cm)

2. Aksial T2A fast spin-eko (FSE) sekansı (TR /TE=3000/80; kesit kalınlığı, 5 mm; interslice gap, 1 mm; FOV 23 cm)

3. Aksial FLAIR sekansı (TR/TE =9000/90; kesit kalınlığı, 5 mm; interslice gap, 1 mm; FOV 23 cm)

4. 0.1 mmol/kg intravenöz kontrast madde (Gadobutrol,Gadoterik asit, Gadodiamid) enjeksiyonu sonrası sagittal T1A GRE (TR/TE: 8/4 ms; kesit kalınlığı 1 mm; interslice gap, 1 mm; FOV 24 cm)

5. DAG'ler single shot SE echo planar görüntüleme sekansı (EPI) ile aksial planda üç yönde gradient uygulaması ile elde edilmiştir (TR /TE=3200/74; kesit kalınlığı 5 mm interslice gap, 1 mm; FOV 23 cm; b değerleri 1.5 T MR'da, 0 ve 1000, 3 T MR'da 0-200-400-600-800-1000 s/mm²). ADC haritası otomatik olarak oluşturulmuştur.

2.5. Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemleri olarak sayı, yüzde, ortalama, standart sapma kullanılmıştır. İki bağımsız grup arasında niceliksel sürekli verilerin karşılaştırılmasında t-testi kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümlerin analizinde tekrarlı ölçüm Anova testi ve tekrarlı ölçümler t-testi kullanılmıştır.

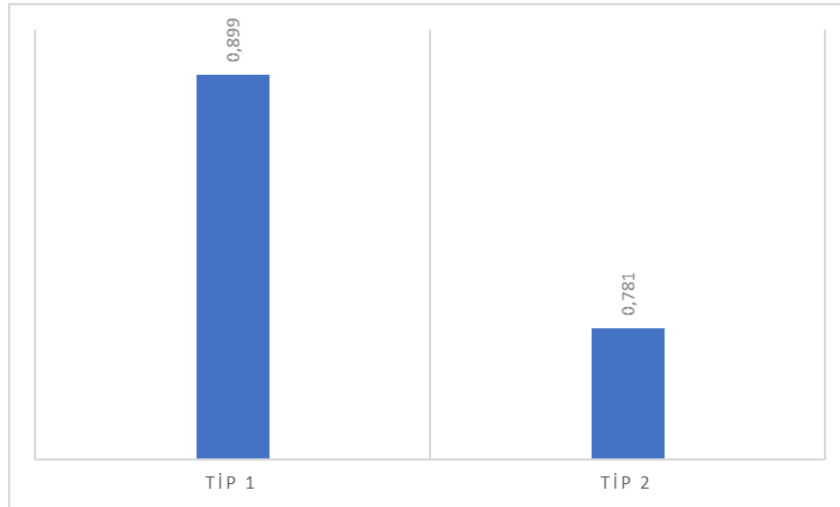
3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 30 olgunun 13'ü kadın 17'si erkekti. 18 yaş üzeri çalışmaya alınan olguların tarafımıza başvurduklarındaki yaş ortalaması 55 (yaş aralığı 34-77) idi.

Tablo 5. Kitle içi ADC değerlerinin gruplara göre farklılaşma durumu

	Grup	N	Ort	Ss	t	p
Kitle	Tip 1	15	0,899	0,135	3,679	0,001
	Tip 2	15	0,781	0,112		

Hastaların gruplara göre kitle ADC değerleri anlamlı farklılık göstermektedir ($t_{(58)}=3,679$; $p=0,001<0,05$). Gruplara göre tip 1 (benign)'in kitle değeri ($\bar{x}=0,899$), tip 2 (malign)'nin kitle değerinden ($\bar{x}=0,781$) yüksek bulunmuştur (Şekil 5) (Tablo 5).



Şekil 5. Gruplara göre kitle ADC değerleri

Tablo 6. Kitle çevresi ADC değerlerinin gruplara göre farklılaşma durumu

	Grup	N	Ort	Ss	t	p
Kitle Çevresi	Tip 1	15	0,835	0,229	-1,674	0,099
	Tip 2	15	0,944	0,275		

Hastaların kitle çevresi ADC değerleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 7. Simetrik beyin dokusunda ADC değerlerinin gruplara göre farklılaşma durumu

	Grup	N	Ort	Ss	t	p
Simetrik	Tip 1	15	0,811	0,172	-0,315	0,754
	Tip 2	15	0,822	0,095		

Hastaların simetrik beyin dokusundaki ADC değerleri grup değişkenine göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo7).

Tablo 8. Tip 1 grubunda ADC değerleri arasındaki fark

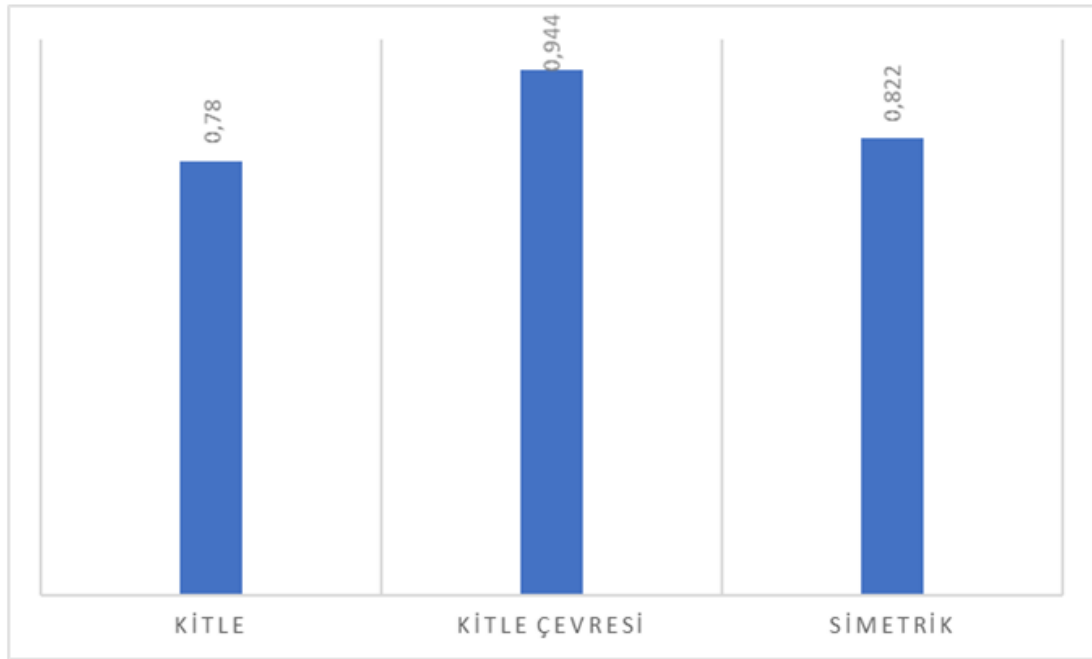
	Ort	Ss	N
Kitle	0,898	0,135	15
Kitle çevresi	0,834	0,228	15
Simetrik	0,810	0,172	15
F	2,247		
P	0,119		

Tip 1 (benign) grubunda, kitle, kitle çevresi ve simetrik beyin dokusundaki değerler arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

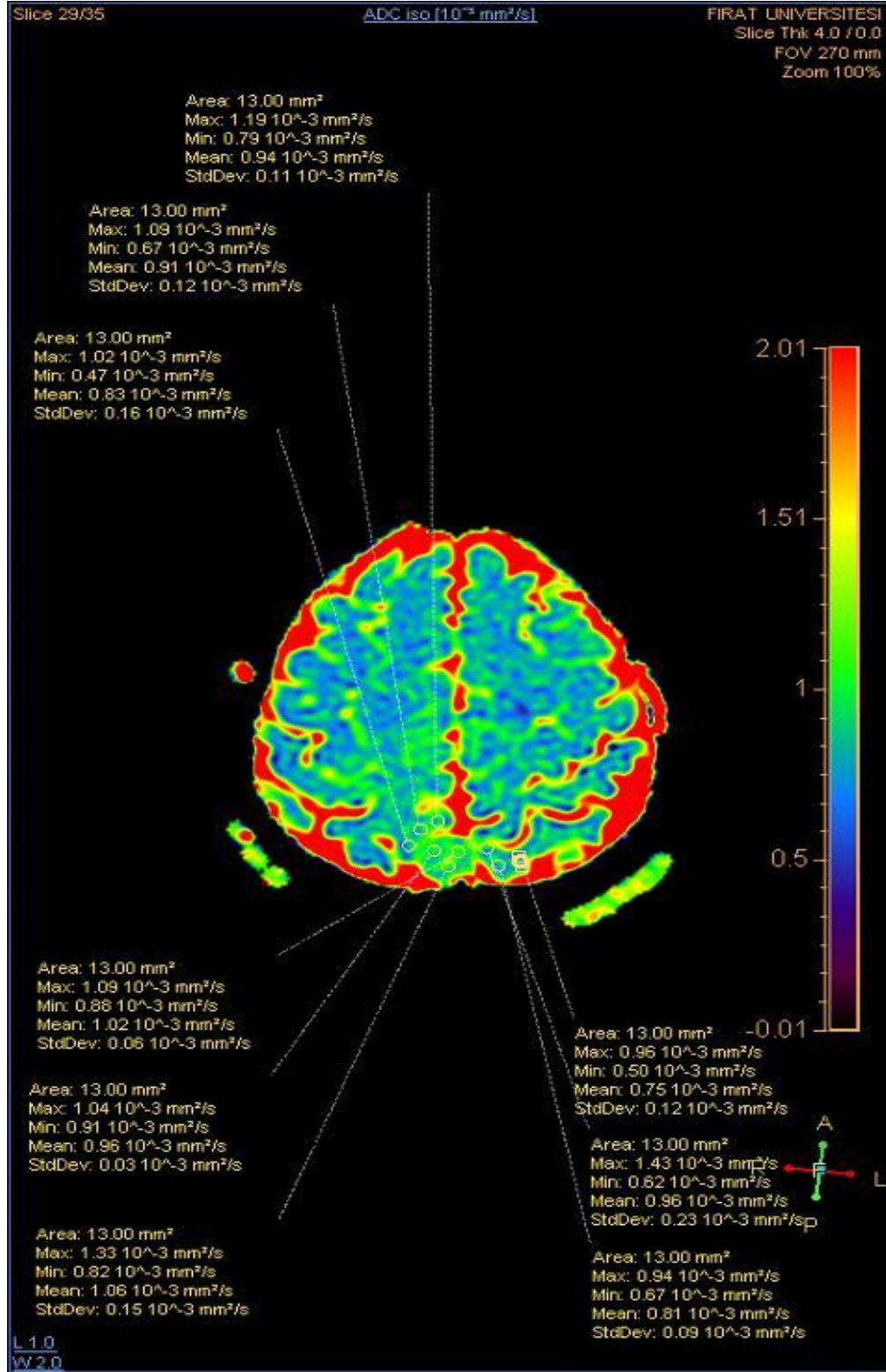
Tablo 9. Tip 2 grubunda değerler arasındaki fark

	Ort	Ss	N
Kitle	0,780	0,112	15
Kitle çevresi	0,944	0,275	15
Simetrik	0,822	0,094	15
F		6,631	
p		0,008	
Fark		1,3<2	

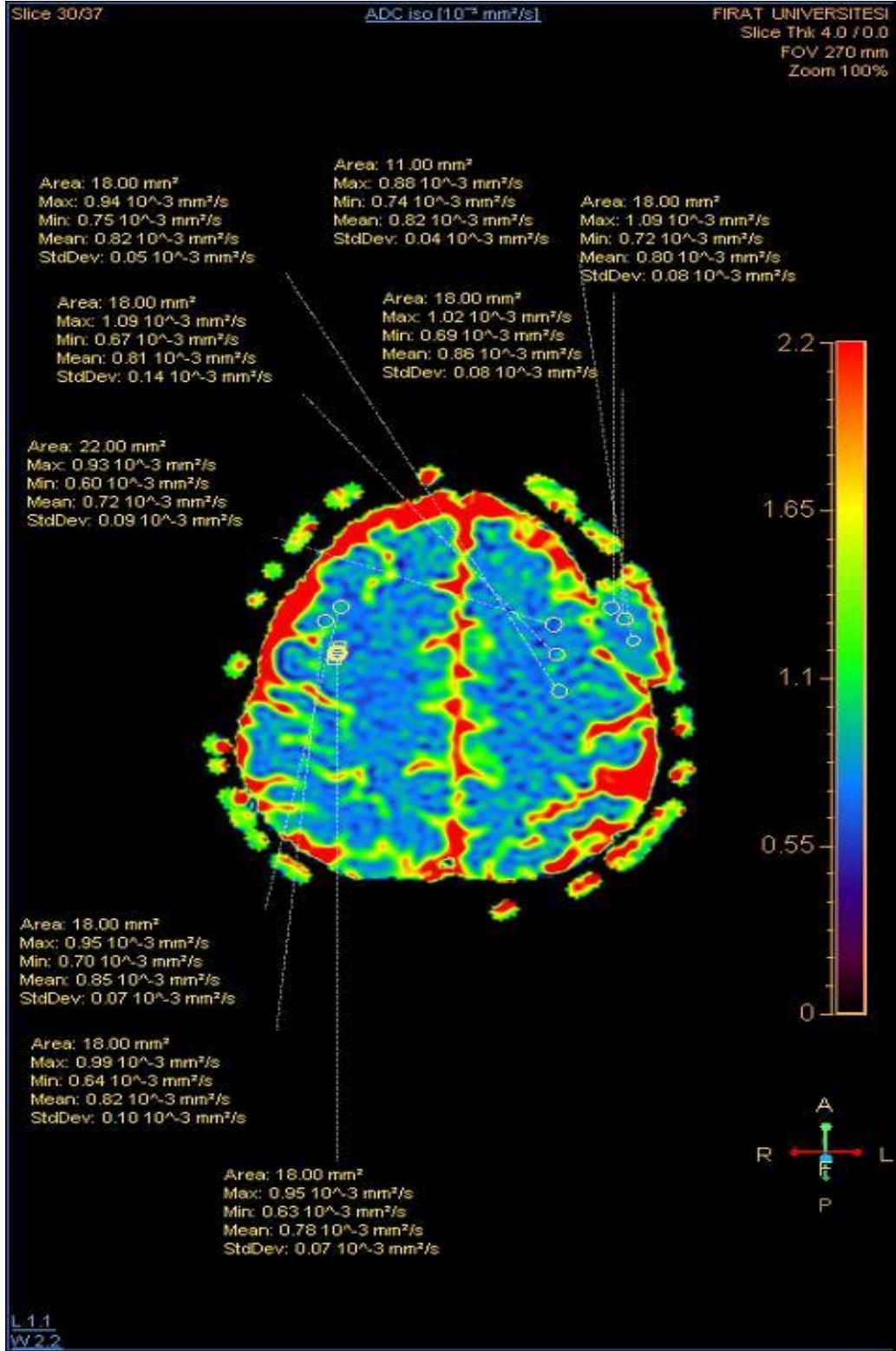
Tip 2 (malign) grubunda ise kitle çevresi ADC değerleri kitle ve simetrik beyin dokusu ADC değerlerinden yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 9) (Şekil 6).



Şekil 6. Tip 2 (malign) meningiomlarda kitle, kitle çevresi ve simetriğindeki ADC değerleri



Şekil 7. Çalışmaya dahil edilen Tip 1(benign) meningiom hastalarından birinin sağ oksipital bölgedeki kitle , kitle çevresi ve simetrik beyin dokusundaki ortalama ADC değerleri görüntü haritası



Şekil 8. Çalışmaya dahil edilen Tıp 2(malign) meningiom hastalarından birinin sol paryetal bölgedeki kitle , kitle çevresi ve simetrik beyin dokusundaki ortalama ADC değerleri görüntü haritası

Tablo 10. TRPM2 değerlerinin gruplara göre farklılaşma durumu

	Grup	N	Ort	Ss	t	p
Trpm2	Tip 1	15	1,223	0,716	-1,212	0,236
	Tip 2	15	1,527	0,653		

Transient Receptor Potential Melastatin 2 değerleri grup değişkenine göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 11. TRPM7 değerlerinin gruplara göre farklılaşma durumu

	Grup	N	Ort	Ss	t	p
Trpm7	Tip 1	15	1,053	0,750	1,802	0,085
	Tip 2	15	0,647	0,448		

Transient Receptor Potential Melastatin 7 değerleri grup değişkenine göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 12. Tip 1 meningiomlarda TRPM2 ile TRPM7 arasındaki fark

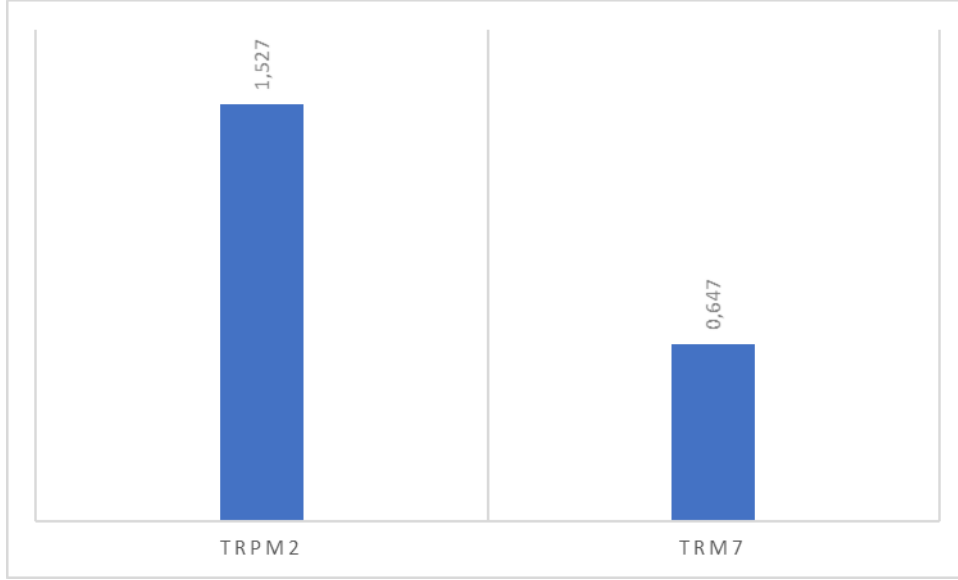
Gruplar	N	Ort	Ss	t	p
Trpm2	15	1,223	0,716	0,861	0,404
Trpm7	15	1,053	0,750		

Transient Receptor Potential Melastatin 2 ile Trpm7 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 12).

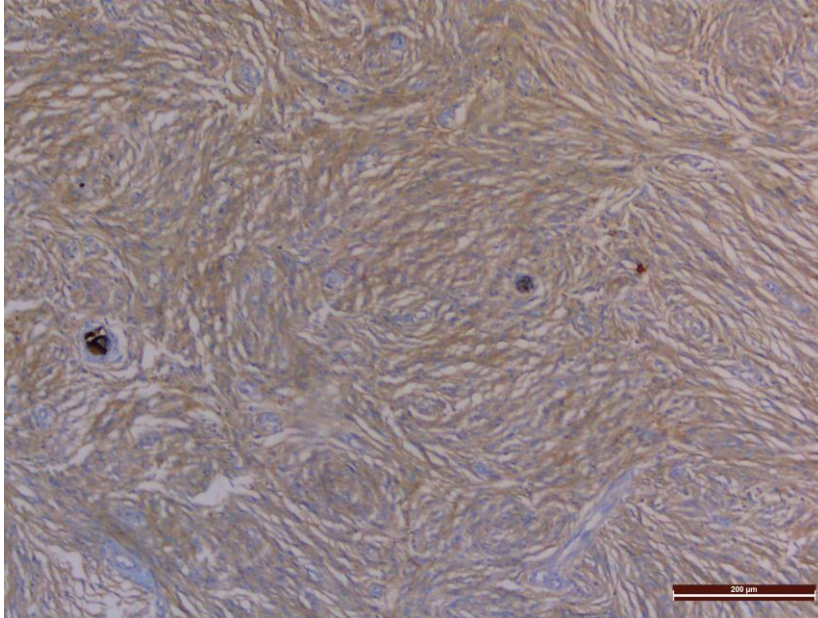
Tablo 13. Tip 2 meningiomlardaTRPM2 ile TRPM7 arasındaki fark

Gruplar	N	Ort	Ss	t	p
Trpm2	15	1,527	0,653	4,140	0,001
Trpm7	15	0,647	0,448		

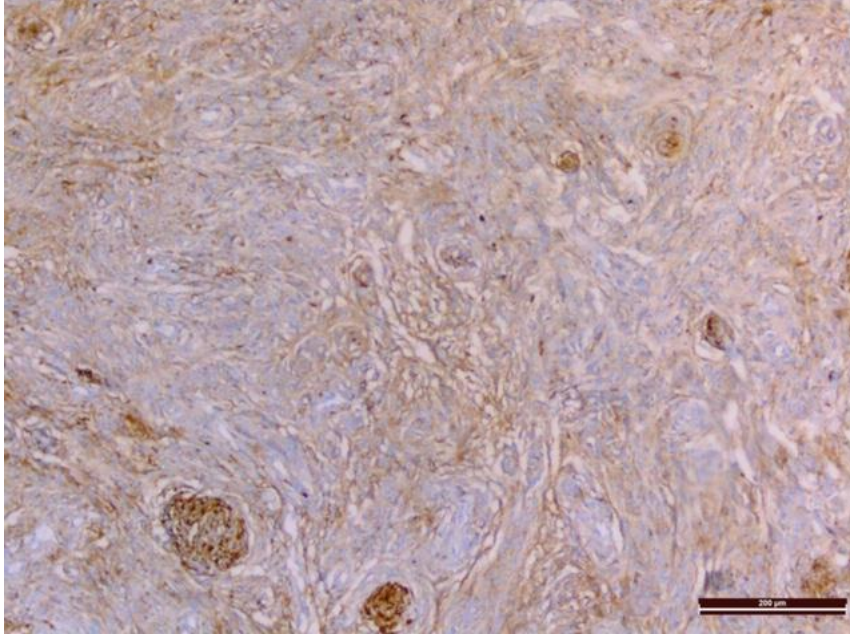
TRPM2 ile TRPM7 ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($t_{(14)}=4,140$; $p=0,001<0,05$). TRPM2 ortalaması ($\bar{x}=1,527$) TRPM7 ortalamasından ($\bar{x}=0,647$) yüksektir (Tablo 13) (Şekil 7).



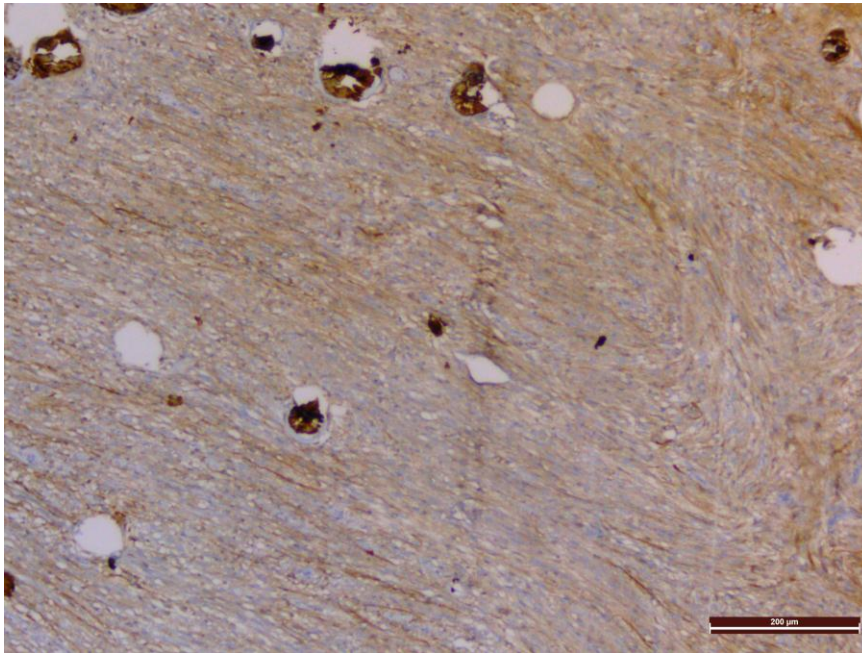
Şekil 9. Tip 2 meningiomlarda TRPM2 ve TRPM7 ekspresyonu arasındaki fark



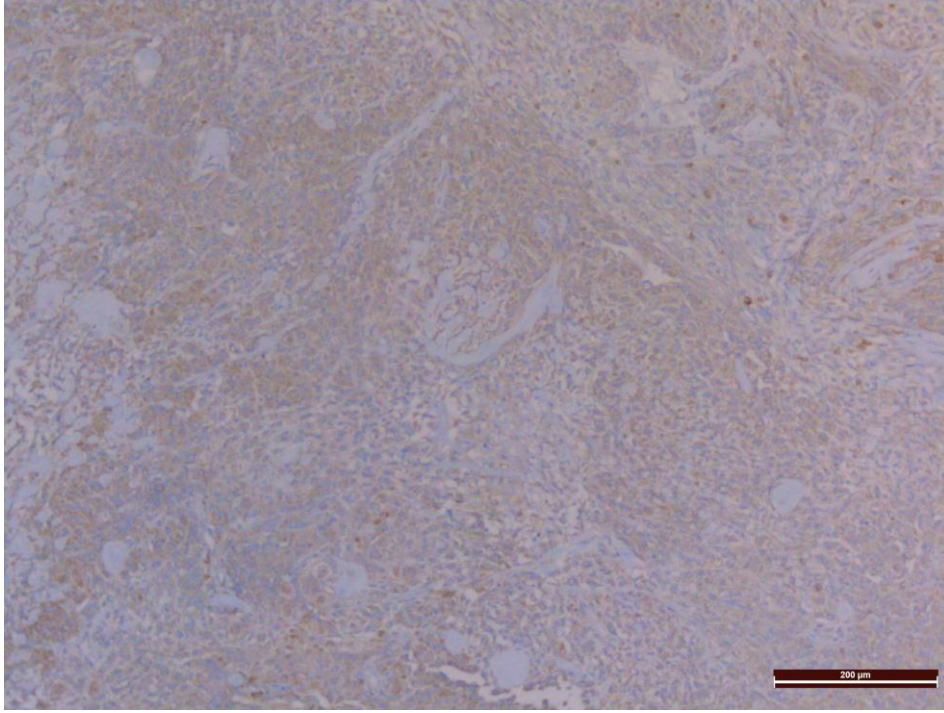
Şekil 10. Çalışmaya dahil edilen tip 1(benign) meningiom hastalarından birindeki TRPM 2 ekspresyonunun immünohistokimyasal görüntüsü



Şekil 11. Çalışmaya dahil edilen tip 2(malign) meningiom hastalarından birindeki TRPM 2 ekspresyonunun immünohistokimyasal görüntüsü



Şekil 12. Çalışmaya dahil edilen tip 1(benign) meningiom hastalarından birindeki TRPM 7 ekspresyonunun immünohistokimyasal görüntüsü



Şekil 13. Çalışmaya dahil edilen tip 2(malign) meningioma hastalarından birindeki TRPM 7 ekspresyonunun immünohistokimyasal görüntüsü

4. TARTIŞMA

Meningiomlar meninkslerden kaynaklanan tümörlerin büyük çoğunluğunu oluştururlar ve araknoid ‘kep’ hücrelerinden köken alırlar. Meningiomlar primer beyin tümörlerinin % 15-20’sini meydana getirirler (22, 23).

Meningiomlarda tedavide en etkin yöntem cerrahi olarak tümörün çıkarılmasıdır. Cerrahi açıdan riskli hastalar takip edilebilir veya radyasyon tedavisi uygulanabilir. Karar vermede hastanın şikayetleri, yaşı, komorbid hastalıkları, tümörün lokalizasyonu rol oynar (99).

Transient Receptor Potential Melastatin kanallarının bilinen dört alt ailesi vardır: TRPM1/3, TRPM2/8, TRPM4/5 ve TRPM6/7. TRPM kanalları Ca^{2+} ve Mg^{+2} için farklı geçirgenlik gösterir (114). TRP kutusu, TRPM ailesinin C-terminal alanında bulunur, ancak N-terminalinde ankirin tekrarı yoktur. Üç boyutlu kriyoyapı elektronik mikroskopisi kullanılarak elde edilen en son verilere göre, TRP alanı sürekli bir a-sarmal değildir, aksine sarmal yapı uzunluğunun yaklaşık üçte ikisinde bir kırılmaya sahiptir, böylece TRP alanını iki parçaya böler (115). Tüm TRPM proteinlerinin N-terminal kısmı genellikle TRPC ve TRPV familyalarındaki aynı bölgelere göre yaklaşık 300-400 aa daha uzundur. Bu bölgede ayrıca yaklaşık 700 aa TRPM- homoloji alanı da vardır. TRPM ailesinin C-terminal dizileri 1000 ila 2000 aa arasında değişen yüksek değişkenlikler gösterir.

C-terminal bölgelerinde TRPM2, TRPM6 ve TRPM7 kanalları gibi enzimatik alanlara sahip üç TRPM üyesi vardır. TRPM2 kanalı, mono / dinükleotidik polifosfatları parçalayan Nudix hidrolazlarına benzer bir enzimatik alana sahiptir. Bu etki ADP- ribozu AMP ve riboz-fosfata hidrolize eder, ancak etkinliği varsayılan Nudix enzimlerininkinden çok daha düşüktür. Diğer yandan, TRPM6 ve TRPM7 kanalları atipik alfa protein kinazlar olarak sınıflandırılan kinaz alanları içerir (116).

İyon kanalları apoptozis, proliferasyon, farklılaşma gibi hücre süreçlerinde görevlidir. Aktivasyonlarının özellikle otofajik aktiviteyi bloke, blokajlarının ise otofajik aktiviteyi arttırarak kanser hücresi gelişimini engelleyebileceği bildirilmiştir (117).

Tsavalier ve ark. (137) 2001 yılında bir prostat cDNA kütüphanesini taramışlardır ve TRPM 8 geninin, prostat kanserinin dönüşümü üzerindeki

ekspresyonunun artması nedeniyle yeni bir prostata özgü gen olarak tanımlanmıştır. Gerçektende, normal prostat hücrelerinde TRPM8 ekspresyonu seviyesi çok düşüktür, prostat kanseri hücrelerinde ise büyük ölçüde artar.

Zeng ve ark. (138) 2010 yılında TRPM2 kanalının prostat kanserinde, özellikle prostat kanseri hücre çoğalmasında rol oynadığını göstermişlerdir. TRPM2 mRNA seviyeleri prostat kanseri dokusunda ve LnCaP ve PC3 hücre hatlarında daha yüksektir. TRPM2 transkriptlerinin yüksek bir ekspresyonu, cerrahi örneklerin eşleşen benign hücrelerine kıyasla malign epitel hücrelerinin %75'inde bulunur. TRPM2'nin sadece plazma zarında ve lizozomlar gibi sitozolde eksprese edildiği iyi huylu hücre dizilerinin aksine kötü huylu prostat kanseri hücreleri (PC3), çekirdeklerinde de TRPM2 lokalizasyonu gösterir. PC3 hücre çoğalmasında TRPM2'nin rolü yadsınamaz; kanalın poli (ADP-riboz) polimerazlarının aktivitesinden bağımsız bir mekanizma vasıtasıyla TRPM2'nin siRNA'sının yıkılması ile hücre büyümesinin inhibisyonu gösterilmiştir.

Rybarczyk ve ark. (139) pankreas kanserinde yer alan ana TRPM kanalının TRPM7 olduğunu belirtmişlerdir. Sağlıklı olanlara kıyasla kanser dokularında 13 kat fazla sentezlendiği ve ekspresyonu PDAC ilerlemesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Önemli olarak, TRPM7 ekspresyonu hastanın hayatta kalması ile ters ilişkilidir. TRPM7'nin BxPC-3 hücre göçünü modüle ettiği mekanizma Mg^{+2} bağımlıdır.

Dhennin-Duthille ve ark. (140) 2011 yılında yaptıkları çalışmada insan meme duktal adenokarsinom (hBDA) dokusunda, bitişik tümör olmayan dokuya kıyasla yüksek seviyelerde TRPM7 ve TRPM8 ekspresyonu gözlemlemişlerdir. TRPM7 ve TRPM8 ekspresyonu, Scarff-Bloom-Richardson (SBR) derecesi, Ki67 proliferasyon indeksi ve tümör büyüklüğü ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. TRPM7, kanser gelişimindeki çeşitli süreçleri etkiler. Meme karsinomu dokusunda Ki67 mitoz markeri ile yukarı regüle edilmiş TRPM7 kanalı arasındaki pozitif korelasyon meme kanserinin hücre proliferasyonunda bu kanalın rolünü düşündürmektedir.

Transient Receptor Potential Melastatin 1 (melastatin olarak da bilinir)'in melanomda tutulumu yadsınamaz. Bu kanal ilk olarak B-16 fare melanom hücre hattında keşfedilmiştir. TRPM1 ekspresyonu, primer kutanöz ve dikey büyüme fazı melanomlarının ilerlemesi sırasında giderek azalır. Aslında, TRPM1 mRNA, invaziv primer melanomların neredeyse %80'inde veya tamamında yoktur. Bu nedenle,

TRPM1 geni tümör baskılayıcı olarak kabul edilir. Faregiller hücre dizilerinde Duncan ve ark. TRPM1'in melanom hücre dizisinin zayıf metastatik varyantlarında yüksek seviyelerde ifade edildiğini ve yüksek metastatik melanom hücre dizisinde çok düşük seviyelerde ifade edildiğini göstermişlerdir (141). Benzer insan melanom deneylerinde, Deeds ve ark. melanositik nevüslerde yüksek seviyelerde TRPM1 mRNA ve melanom metastazlarında TRPM1 mRNA bulmuşlardır (142). Sonuç olarak, TRPM1'in melanom gelişimindeki azalmış ekspresyonu, melanom hücresinin düşük ila yüksek metastatik bir fenotipe geçişi ve hasta prognozu ile ilişkilidir.

Transient Receptor Potential Melastatin 7 kanallarının, insan mide adenokarsinom hücrelerinin büyümesinde ve hayatta kalmasında baskın aktörler oldukları gösterilmiştir. Kim ve ark. (143) insan gastrik adenokarsinom hücrelerinin en yaygın kullanılan hattı olan mide kanseri hücrelerinde TRPM7 haberci RNA ve proteinin bol miktarda ekspresyonunu ortaya koymuşlardır. TRPM7 kanallarının 2-aminoetoksidifenil borat (2-APB) ile bloke edilmesi veya TRPM7 ekspresyonunun siRNA ile susturulması, bu hücrelerin büyümesini ve hayatta kalmasını inhibe etmiştir. Kim ve ark. (143) daha sonra ginsenosid Rg3'ün, TRPM7 kanal aktivitesini bloke ederek mide kanseri hücrelerinin büyümesini ve hayatta kalmasını engellediğini bulmuşlardır.

Transient Receptor Potential Melastatin 8 proliferasyon ve metastaza aracılık ederek osteosarkomda rol oynar. Wang ve ark. (144) TRPM8'in hem insan osteosarkom hücrelerinde hem de osteokondroma örneklerinde aşırı eksprese edildiğini tespit etmişlerdir. Ek olarak, TRPM8 yıkımının hücre çoğalması, yer değiştirmesi ve istilasının azalmasına neden olduğu görülmüştür. Skuamöz hücreli kanserde (SCC) tıpkı osteosarkomda olduğu gibi, TRPM8 kanalı yüksek seviyelerde eksprese edilir ve invazyon potansiyelinin modülatörü olarak işlev görür (145).

Hiroi ve ark. (146) 2012 yılında yayınladıkları çalışmalarında nötrofil TRPM2'nin miyokard reperfüzyon hasarının alevlenmesinde rol oynadığını göstermişlerdir. TRPM2 aktivasyonunun aracılık ettiği reperfüzyon alanındaki nötrofillerin birikmesi, miyokardiyal I/R hasarında önemli bir rol oynayacaktır. Chen ve ark. (147) 2015 yılında TRPM7'nin in vivo hipoksik-iskemik beyin hasarında önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir. Seçici olmayan TRPM7 inhibitörü karvakrolün bir fare hipoksik-iskemik beyin hasarı modelinde beyin hasarını önemli

ölçüde azalttığını bildirmişlerdir. TRPM7'nin inhibisyonunun, hipoksik-iskemik beyin hasarından sonra davranışsal sonuçları da koruduğu bildirilmiştir.

Glioblastomalar, yıkıcı proliferatif ve invaziv özelliklere sahip ilerleyici beyin tümörleridir. İyon kanalları, ilaç geliştirme için ikinci en büyük hedef sınıftır. Chen ve ark. 2015 yılında yaptığı çalışmada, TRPM7 inhibitörü karvakrolün insan U87 glioblastom hücre dizisinin canlılığı, apoptoza direnci, migrasyonu ve invazivliği üzerindeki etkilerini araştırmışlardır (147).

U87 hücrelerinde TRPM7 mRNA ve protein ekspresyonu normal insan astrositlerinden daha yüksektir. Çalışmada tüm hücre yama-klemp kaydı, karvakrolün HEK293 hücrelerinde rekombinant TRPM7 akımını ve U87 hücrelerinde endojen TRPM7 benzeri akımı bloke ettiğini gösterilmiştir (147). Karvakrol tedavisi, U87 hücrelerinin canlılığını, göçünü ve istilasını azaltmıştır. Karvakrol ayrıca MMP-2 protein ekspresyonunu azaltmış ve kokilinin fosforilasyonunu arttırmıştır. Ayrıca, karvakrol Ras / MEK / MAPK ve PI3K / Akt sinyal yollarını inhibe etmiştir. Bu nedenle, karvakrol tedavisinin, TRPM7 kanallarının inhibisyonu yoluyla glioblastomaların tedavisinde terapötik potansiyele sahip olabileceği çalışmada belirtilmiştir. Çalışmamızda meningioma hastalarının patoloji kesitlerinde TRPM2 ve TRPM7 iyon kanalları üzerinde durulmuştur. Daha önce prostat kanserinde, pankreas kanserinde, meme kanserinde, mide kanserinde, melanomada, miyokard reperfüzyon hasarında, hipoksik-iskemik beyin hasarında ve beynin kötü huylu tümörü olan glioblastoma multiformede iyon kanalları ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

Çalışmamızda 30 meningioma hastası; 15'i tip 1 (benign) ve 15'i tip 2 (malign) olarak 2 gruba ayrılmıştır. TRPM2 ve TRPM7 iyon kanallarının ekspresyonu ayrı ayrı değerlendirildiğinde hem tip 1 (benign) hem de tip 2 (malign) olarak ayrılan gruplarda anlamlı farklılıklar göstermemiştir. Her iki grupta da belirgin olarak TRPM iyon kanallarının ekspresyonu görülmüştür. TRPM2 ve TRPM7 iyon kanalları tip 1 (benign) hastalarda karşılaştırılmıştır. TRPM2'nin ekspresyonu TRPM7'ye göre artmış olarak izlense de bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Fakat TRPM2 ve TRPM7 iyon kanalları tip 2 (malign) hastalarda birbiri arasında karşılaştırıldığında; TRPM2 ekspresyonu, TRPM7'ye göre belirgin olarak daha fazladır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ve görünür difüzyon katsayısının (ADC) hesaplanması, doğru değerlendirme ve farklı beyin tümör tiplerinin tedavi planlaması için yeni, invaziv olmayan ve güvenilir bir görüntüleme tekniğidir. Benzer şekilde ADC değerleri karşılaştırılarak meningiom derecesi tahmin edilip histolojik parametrelerle ilgili yorum yapılabilir.

Bano ve ark. (148) 2013 yılında yayınladıkları çalışmalarında klinik olarak teşhis edilen veya histolojik olarak doğrulanmış meningiomlu hastalara 1,5 T'de DWI dahil görüntüleme yapmışlardır. Tümörlü dokular, kontralateral normal dokular ve peritümöral ödem için sinyal yoğunlukları (SI) ve ADC'ler hesaplanmış ve tümörlü dokular için normalize edilmiş ADC (NADC) oranı belirlenmiştir. SI skorları, ADC haritaları ve ADC değerleri görsel ve kantitatif olarak analiz edilmiş ve her iki değerde karşılaştırılmıştır. Malign (tip 2) meningiomların ortalama ADC'si ($0,64 \pm 0,05$ ve $0,42 \pm 0,03$), iyi huylu (tip 1) meningiomlara ($1,04 \pm 0,12$ ve $0,80 \pm 0,07$) kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($P < 0,05$). Malign tipteki ortalama NADC oranı da benign tipten anlamlı olarak daha düşük olarak bulunmuştur ($P < 0,05$). Peritümöral ödem için ortalama ADC değerleri iyi huylu ve kötü huylu meningiomlar arasında farklılık göstermemiştir.

Surov ve ark. (149) 2015 yılında yayınladıkları çalışmalarında derece II / III tümörlerin, derece I meningiomlardan daha düşük ADC ortalama değerlerine sahip olduğunu bulmuşlardır. ADC ortalamaları tümör proliferasyon indeksi ile negatif, ADC minimum değerleri ise tümör hücre sayısı ile negatif korelasyon göstermiştir. Sonuç olarak ADC ortalama değeri arttıkça tümör benign karakter kazanırken, ADC ortalama değeri azaldıkça tümörün evresi artarak malign karakter kazanmaktadır. Aynı şekilde ADC min değerleri için tümör hücre sayısı arttıkça ADC min değerleri azalmaktadır. Ancak çalışmada bunun tümörün evresi ile ilgili bir tahmin yürütmede anlamlı farklılık yaratmadığı görülmüştür. ADC ortalamalarının, benign ve atipik / malign tümörleri ayırt etmek için kullanılabileceği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda da hastaların ADC ortalama değerlerini hesapladıktan sonra bunun hücre sayısındaki artış ve tümör evresi ile ilişkisinin, yine iyon kanallarının ekspresyonu ile tümör evresindeki değişimin vurgulanması amaçlanmıştır. Hastaların tip 1 (benign) ve tip 2 (malign) gruplara göre ayrıldıktan sonra kitle dokusundaki ADC değerleri karşılaştırıldığında p değeri baz alınarak

yapılan kıyaslamada anlamlı farklılık olduğu gözlemlenmiştir. Tip 2 (malign) hastalarda ADC ortalama değerleri tip 1 (benign) hastalarındaki ADC ortalama değerlerinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu bulgular literatür ışığında değerlendirilirse; meningiomların evresi arttıkça kitle içinden yapılan ölçümlerde ADC değerlerinin düşmesi, yani difüzyonun azalması, malignite arttıkça hipersellüitenin, mitozun, atipinin artmasına, yani kitle içindeki solid doku yoğunluğunun artıp, sıvı hareketlerinin azalmasına bağlanmıştır.

Bulgularımız arasında bir korelasyon olabileceği dikkat çekicidir. Tip 2 (malign) menengioma tip 1 (benign) olanlara göre hem TRPM2 iyon kanallarının ekspresyonunun daha fazla olduğu hem de tip 2 (malign) menengioma yine tip 1 (benign) olanlara göre difüzyon MR'de ADC değerlerinin kitle içinde düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu veriler bize daha malign ve hipersellüler menengioma TRPM2 iyon kanallarının ekspresyonunun ve muhtemelen fonksiyonlarının artışının kitle içi katyon yoğunluğunu arttırarak su moleküllerinin difüzyonunun azalmasına neden olabileceğini düşündürmektedir.

Yine çalışmada tip 1 (benign) ve tip 2 (malign) meningiomların kitle çevrelerinden ADC ölçümleri yapılmış ve hastaların kitle çevresi değerlerinin gruplara göre anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür. Çalışmamızda daha sonra her iki grup için kitlenin karşı hemisferdeki simetriğinden ADC ölçümleri yapılmıştır. Hastaların simetrik puanları grup değişkenine göre anlamlı farklılık göstermemiştir. Çalışmamızda tip 1 (benign) meningiom hastalarını kitle, kitle çevresi ve simetrik beyin dokusu ADC değerleri alınarak karşılaştırdığımızda tip 1 grubunda değerler arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Fakat tip 2 (malign) meningiom hastalarının kitle, kitle çevresi ve simetrik beyin dokusu ADC değerlerini karşılaştırdığımızda kitle çevresi değerleri, kitle ve simetrik beyin dokusu değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu kitle çevresi dokularda su moleküllerinin hareketinin ve difüzyonunun arttığının bir göstergesi olarak yorumlanmıştır. Bu durum da tip 2 (malign) menengioma sıklıkla peritümöral ödemin daha yoğun olmasına atfedilmiştir. Dolayısıyla, tip 2 menengioma tümörün daha hipersellüler olması, tümörün çevresindeki dokuların ise daha ödemli olması bu belirgin ADC değeri farkına neden olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda TRPM2 ve TRPM7 iyon kanallarının menenjiom dokularından bakılan materyallerde ekspresyonları tespit edilmiştir. Tip 1 menenjiom hastalarında her iki iyon kanalının değerleri arasında anlamlı fark yokken, tip 2 (malign) menenjiom hastalarında TRPM2'nin salınımı TRPM7'ye göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazla bulunmuştur. ADC ölçümlerinde de tip 1 (benign) ve tip 2 (malign) menenjiomlar arasında bazı farklılıklar olduğu görülmüştür. Benign karakterdeki tip 1 menenjiomlarda kitle içi ADC değerleri artmış olarak bulunmuştur. Malign karakterdeki menenjiomlarda ise kitle içi ADC değerleri düşük olarak tespit edilmiştir. Tümör evresi arttıkça kitle ADC değerlerinin düşmesi yani difüzyonun azalması hipersellülarite ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca verilerimiz daha malign ve hipersellüler menenjiomlarda TRPM2 iyon kanallarının ekspresyonunun ve muhtemelen fonksiyonlarının artışının kitle içi katyon yoğunluğunu arttırarak da su moleküllerinin difüzyonunun azalmasına neden olabileceğini düşündürmektedir. Tip 2 (malign) menenjiom hastalarında kitle çevresi ADC değerlerinin ise kitle ve simetrik beyin dokusundan daha yüksek olduğu görülmüştür. Tümör malignitesi arttıkça kitle çevresinde ADC değerlerinin artması ise artan peritümöral ödem ile ilişkilendirilmiştir. Verilerimiz benzeri klinik, laboratuvar ve radyolojik çalışmalar ile desteklenirse menenjiomlarda iyon kanallarına yönelik yapılabilecek tedavi seçeneklerine ve tanıda difüzyon MR'da ADC ölçümleri ile tümör decesinin tespitine ya da tahminine bir katkı sağlayabilir.

5. KAYNAKLAR

1. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61(3): 215-225.
2. Lamszus K. Meningioma Pathology, Genetics, and Biology. *Journal of Neuropathol Exper Neurol* 2004; 63(4): 275-286.
3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114(2): 97-109.
4. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery* 2005; 57(6): 1088-1095.
5. Jeong H, Kim YH, Lee Y, Jung SJ, Oh SB. TRPM2 contributes to LPC-induced intracellular Ca²⁺ influx and microglial activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 485(2): 301-306.
6. Hantute-Ghesquier A, Haustrate A, Prevarskaya N, Lehen'kyi V. TRPM Family Channels in Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018; 11(2): 58-60.
7. Sun Y, Sukumaran P, Schaar A, Singh BB. TRPM7 and its role in neurodegenerative diseases. *Channels (Austin)* 2015; 9(5): 253–261.
8. Byung JK. Chansik Hongc Role of transient receptor potential melastatin type 7 channel in gastric cancer. *Integr Med Res* 2016; 5(2): 124–130.
9. Tsutsui M, Hirase R, Miyamura S, Nagayasu K, Nakagawa T, Mori Y, et al. TRPM2 exacerbates central nervous system inflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis by increasing production of CXCL2 chemokines. *J Neurosci* 2018; 38: 2203-2217.
10. Nakashima S, Shiozaki A, Ichikawa D, Hikami S, Kosuga T, Konishi H, et al. Transient Receptor Potential Melastatin 7 as an Independent Prognostic Factor in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res* 2017; 37(3): 1161-1167.

11. Baskan O, Silav G, Bolukbasi FH, Canoz O, Geyik S, Elmaci I. Relation of apparent diffusion coefficient with Ki-67 proliferation index in meningiomas. *Br J Radiol* 2016; 89(1057): 20140842.
12. Tang Y, Dundamadappa SK, Thangasamy S, Flood T, Moser R, Smith T, et al. Correlation of apparent diffusion coefficient with Ki-67 proliferation index in grading meningioma. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202(6): 1303-1308.
13. Hatiboglu MA, Cosar M, Iplikcioglu AC. Sex Steroid and Epidermal Growth Factor Profile of Giant Meningiomas Associated with Pregnancy. *Neurol Surg* 2007; 20: 142-149.
14. Thomas R, True LD, Bassuk JA. Differential Expression of Osteonectin/SPARC during Human Prostate Cancer Progression. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1140–1149.
15. Al-Rodlan N, Laws E. Meningioma; A historical study of the tumor and its surgical management. *Neurosurgery* 1990; 26(5): 832-847.
16. Cushing H. The meningiomas(dural endotheliomas): their source and favoured seats of origin. *Brain* 1922; 45: 282-316.
17. Moore KL. *Clinically Oriented Anatomy*. 1999.
18. Haines D, Frederickson R. The meninges. Al-Mefty A, (ed). *Meningiomas*. New York: Raven Press, 1991: 9-25.
19. Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi. In: Taner D, editor. 10 ed. Ankara: ODTÜ Yayıncılık, 2011.
20. Mills SE. *Histology for Pathologists*. Mills SE, (ed). Lippincott Williams & Wilkins 2007.
21. Leslie PG. *Textbook of Histology*. 4 ed: Elsevier, 2016.
22. Kepes JJ, Chen WY, Connors MH. Chordoid meningeal tumors in young individuals with peritumoral lymphoplasmic cellular infiltrates causing systemic manifestations of the Constleman Syndrome. A report of seven cases. *Cancer* 1988; 62: 391-406.

23. Roggendorf W, Schuster T, Peiffer J. Proliferative potential of meningiomas determined with the monoclonal antibody Ki-67. *Acta Neuropathol* 1987; 73: 361 – 364.
24. Baldi I, Engelhardt J, Bonnet C, Bauchet L, Berteaud E, Grüber A, Loiseau H. Epidemiology of meningiomas. *Neurochirurgie* 2018; 64(1): 5-14.
25. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM. Epidemiology of Intracranial Meningioma. *Neurosurgery* 2005; 57: 1088–1095.
26. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* 2010; 99(3): 307-314.
27. Scheithamer BW. Tumors of the meninges: Proposed modification of the WHO classification. *Acta Neuropathology Berlin* 1990; 80: 343-354.
28. Preston-Martin S, Mack W, Handerson BE. Risk factors for gliomas and meningiomas in males in Los Angeles County. *Cancer Res* 1989; 49: 137- 6143.
29. Al-Mefty O, Haddad GF. Meningiomas. Rengachary SR. Wilkins(ed): *Principle of Neurosurgery* 1994; 41: 150-167.
30. Fuchs HE, Tomita T. Neurocutaneous Syndromes and Meningiomas of Childhood. In: *Pediatric Neurosurgery, Surgery of the developing nervous system*. 4th(ed). Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2001; 771-781.
31. Annegers JF, Laws ER, Kurland LT, Grabow JD. Head trauma and subsequent brain tumors. *Neurosurgery* 1979; 4(3): 203-206.
32. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery* 2005; 57(6): 1088-1095.
33. Barnholtz-Sloan JS, Kruchko C. Meningiomas: causes and risk factors. *Neurosurg Focus* 2007; 23(4): 2.
34. Harrison MJ1, Wolfe DE, Lau TS, Mitnick RJ, Sachdev VP. Radiation-induced meningiomas: experience at the Mount Sinai Hospital and review of the literature. *J Neurosurg* 1991; 75(4): 564-574.

35. Al-Mefty OO, Topsakal CC, Pravdenkova SS. Radiation induced meningiomas: Clinical, pathological, cytokinetic, cytogenetic characteristics. *J Neurosurg* 2004; 100(6): 1002-1013.
36. Sadetzki S, Flint-Richter P, Ben-Tal T, Nass D. Radiation-induced meningioma: a descriptive study of 253 cases. *J Neurosurg* 2002; 97(5): 1078-1082.
37. Gold DG, Neglia JP, Dusenbery KE. Second neoplasms after megavoltage radiation for pediatric tumors. *Cancer* 2003; 97(10): 2588-2596.
38. Kawahara I, Masui K, Horie N, Matsuo T, Kitagawa N, Tsutsumi K, et al. Radiation-induced meningioma following prophylactic radiotherapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Neurosurg* 2007; 43(1): 36-41.
39. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(21): 1528-1537.
40. Donnel MS, Meyer GA, Donegan WL. Estrogen receptor protein in intracranial meningiomas. *J. Neurosurg* 1993; 78: 456-462.
41. Wolfsberger S, Doostkam S, Boecher-Schwarz HG, Roessler K, van Trotsenburg M, Hainfellner JA, et al. Progesterone-receptor index in meningiomas: correlation with clinicopathological parameters and review of the literature. *Neurosurg Rev* 2004; 27(4): 238-245.
42. Hu J, Little J, Xu T, Zhao X, Guo L, Jia X, et al. Risk factors for meningioma in adults: a case-control study in northeast China. *Int J Cancer* 1999; 83(3): 299-304.
43. Pravdenkova S, Al-Mefty O, Sawyer J, Husain M. Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas. *J Neurosurg* 2006; 105(2): 163-173.
44. Sanson M, Cornu P. Biology of meningiomas. *Acta Neurochir(Wien)* 2000; 142(5): 493-505.

45. Friend KE, Radinsky R, McCutcheon IE. Growth hormone receptor expression and function in meningiomas: effect of a specific receptor antagonist. *J Neurosurg* 1999; 91(1): 93-99.
46. Smith JS, Lal A, Harmon-Smith M, Bollen AW, McDermott MW. Association between absence of epidermal growth factor receptor immunoreactivity and poor prognosis in patients with atypical meningioma. *J Neurosurg* 2007; 106(6): 1034-1040.
47. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* 2010; 99(3): 307-314.
48. Wigertz A, Lonn S, Mathiesen T, Ahlbom A, Hall P, Feychting M, et al. Risk of brain tumors associated with exposure to exogenous female sex hormones. *Am J Epidemiol* 2006; 164(7): 629-636.
49. Cowppli-Bony A, Bouvier G, Rue M, Loiseau H, Vital A, Lebailly P, et al. Brain tumors and hormonal factors: review of the epidemiological literature. *Cancer Causes Control*. 2011; 22(5): 697-714.
50. Momoli F, Siemiatycki J, McBride ML, Parent MÉ, Richardson L, Bedard D, et al. Probabilistic Multiple-Bias Modeling Applied to the Canadian Data From the Interphone Study of Mobile Phone Use and Risk of Glioma, Meningioma, Acoustic Neuroma, and Parotid Gland Tumors. *Am J Epidemiol* 2017; 186(7): 885-893.
51. Phillips LE, Koepsell TD, van Belle G, Kukull WA, Gehrels JA, Longstreth WT. History of head trauma and risk of intracranial meningioma: population-based case-control study. *Neurology* 2002; 58: 1849-1852.
52. Eskandary H, Sabba M, Khajepour F, Eskandari M. Incidental findings in brain computed tomography scans of 3000 head trauma patients. *Surg Neurol* 2005; 63: 550-553.
53. Inskip PD, Linet MS, Heineman EF. Etiology of brain tumors in adults. *Epidemiol Rev* 1995; 17(2): 382-414.
54. Lamszus K, Vahldiek F, Mautner VF, Schichor C, Tonn J, Stavrou D, et al. Allelic losses in neurofibromatosis 2-associated meningiomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59(6): 504-512.

55. Ikeda K, Saeki Y, Gonzalez-Agosti C, Ramesh V, Chiocca EA. Inhibition of NF2-negative and NF2-positive primary human meningioma cell proliferation by overexpression of merlin due to vector-mediated gene transfer. *J Neurosurg* 1999; 91(1): 85-92.
56. Perry A, Giannini C, Raghavan R, Scheithauer BW, Banerjee R, Margraf L, et al. Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas: a clinicopathologic study of 53 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60(10): 994-1003.
57. Lamszus K, Kluwe L, Matschke J, Meissner H, Laas R, Westphal M. Allelic losses at 1p, 9q, 10q, 14q, and 22q in the progression of aggressive meningiomas and undifferentiated meningeal sarcomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1999; 110(2): 103-110.
58. Leone PE, Bello MJ, Campos JM, Vaquero J, Sarasa JL, Pestaña A, et al. NF2 gene mutations and allelic status of 1p, 14q and 22q in sporadic meningiomas. *Oncogene* 1999; 18: 2231.
59. Soylemezoglu F. Pathological Classification of Meningiomas. *Turk Neurosurg* 2011; 21(2): 84-90.
60. Louis DN, Perry A, Reifenberger G. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131(6): 803–820.
61. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114(2): 97-109.
62. Kshetty VR, Ostrom QT, Kruchko C. Descriptive epidemiology of World Health Organization grades II and III intracranial meningiomas in the United States. *Neuro Oncol* 2015; 17: 1166-1173.
63. Commins DL, Atkinson RD, Burnett ME. Review of meningioma histopathology. *Neurosurg Focus* 2007; 23(4): 3-5.
64. Rogers L, Gilbert M, Vogelbaum MA. Intracranial meningiomas of atypical(WHO grade II) histology. *J Neurooncol* 2010; 99(3): 393-405.

65. Kane AJ, Sughrue ME, Rutkowski MJ, Shangari G, Fang S, McDermott MW, et al. Anatomic location is a risk factor for atypical and malignant meningiomas. *Cancer* 2011; 117(6): 1272-1278.
66. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, Horowitz PM, James CD, Lukas RV. An overview of meningiomas. *Future Oncol* 2018; 14(21): 2161-2177.
67. Gazi YM. *Microneurosurgery of CNS Tumor*. Gazi YM,(ed). *Microneurosurgery*. First ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1966: 134-185.
68. Haddad GF, Abdulrauf IS. Extrinsic Tumors. *Youmans Neurological Surgery*. Pennsylvania: Curtis Center, 2004: 1099-1132.
69. Goel A, Bhaganagare A, Shah A, Kaswa A, Rai S, Dharurkar P, Gore S. Olfactory groove meningiomas: An analysis based on surgical experience with 129 cases. *Neurol India* 2018; 66(4): 1081-1086.
70. Yilmazlar S. Olfactory Groove Meningiomas. *Turk Neurosurg* 2011; 21(2): 113-121.
71. Guinto G. Olfactory groove meningiomaas. *World Neurosurg* 2015; 83(6): 1046-1047.
72. Sade B. Tuberculum sellae and planum sphenoidale meningiomas. *Turk Neurosurg* 2011; 21(2): 122-125.
73. Abdulrazag MA, Omar C, Peter H, Griffith H. Meningiomas of the Tuberculum and Diaphragma Sellae. *J Neurol Surg B Skull Base* 2015; 76(1): 74–79.
74. Sade B, Lee JH. High incidence of optic canal involvement in tuberculum sellae meningiomas: rationale for aggressive skull base approach. *Surg Neurol* 2009; 72(2): 118-123.
75. Lee S, Hong SH, Cho YH, Kim JH, Kim CJ. Anatomical Origin of Tuberculum Sellae Meningioma: Off-Midline Location and Its Clinical Implications. *World Neurosurg* 2016; 89: 552-561.
76. Fahlbusch R, Schott W. Pterional surgery of meningiomas of the tuberculum sellae and planum sphenoidale: surgical results with special consideration of ophthalmological and endocrinological outcomes. *J Neurosurg* 2002; 96(2): 235-243.

77. Bruneau M, George B. Classification system of foramen magnum meningiomas. *J Craniovertebr Junction Spine* 2010; 1(1): 10-17.
78. Aras Y, Kırı T. Foramen Magnum Meningiomas. *Turk Neurosurg* 2011; 21(2): 158-161.
79. Nakamura M, Roser F, Jacobs C, Vorkapic P, Samii M. Medial sphenoid wing meningiomas: clinical outcome and recurrence rate. *Neurosurgery* 2006; 58(4): 626-639.
80. Honig S, Trantakis C, Frerich B, Sterker I, Kortmann RD, Meixensberger J. Meningiomas involving the sphenoid wing outcome after microsurgical treatment-a clinical review of 73 cases. *Cent Eur Neurosurg* 2010; 71(4): 189-198.
81. Al-Mefty O, Heth JA. Cavernous sinus meningiomas. Dolenc VV, Rogers L,(eds). *Cavernous Sinus*. Vienna: Springer, 2009.
82. Aydın Y, Çavuşoğlu H. Meningiomas of the Cerebello-Pontine Angle. *Turk Neurosurg* 2011; 21(2): 146-150.
83. Munich SA, Eddelman D, Byrne RW. Retrospective review of a venous sparing approach to resection of parasagittal meningiomas *J Clin Neurosci* 2019; 64: 194-200.
84. Colli BO, Carlotti CG, Assirati JA, Dos Santos MB, Neder L, Dos Santos AC. Parasagittal meningiomas: follow-up review. *Surg Neurol* 2006; 66: 20-27.
85. Kim CY, Jung HW. Falcine meningiomas. LEE J,(editör). *Meningiomas, Diagnosis Treatment and Outcome*. London: Springer-Verlag, 2009: 319-325.
86. DiMeco F, Li KW, Casali C, Ciceri E, Giombini S, Filippini G, et al. Meningiomas invading the superior sagittal sinus: surgical experience in 108 cases. *Neurosurgery* 2004; 55(6): 1263-1272.
87. Berkman MZ. Parasagittal and falx meningiomas. *Turk Neurosurg* 2011; 21(2): 106-112.
88. Sindou MP, Alvernia JE. Results of attempted radical tumor removal and venous repair in 100 consecutive meningiomas involving the major dural sinuses. *J Neurosurg* 2006; 105(4): 514-525.

89. Morokoff AP, Zauberma J, Black PM. Surgery for convexity meningiomas. *Neurosurgery* 2008; 63(3): 427-433.
90. Lin M, Bakhsheshian J, Strickland B, Rennert RC, Chu RM, Chaichana KL, Zada G. Exoscopic resection of atrial intraventricular meningiomas using a navigation-assisted channel-based trans-sulcal approach: Case series and literature review. *J Clin Neurosci* 2019; 38: 30689-30687.
91. Timürkaynak. E, Sabuncuoğlu. H. Intraventricular Meningiomas. *Turk Neurosurg* 2011; 21(2): 162-167.
92. Gutrie BL, Ebersold MJ. Neoplasms of the intracranial meningiom in Youmans JT(ed): *Neurological Surgery*. W.B Saunders, 1990; 3: 3250-3315.
93. Buetow MP, Buetow PC, Smirniotopoulos JG. Typical, atypical, and misleading features in meningioma. *Radiographics* 1991; 11(6): 1087-1106.
94. Borges A. Imaging of the central skull base. *Neuroimaging Clin N Am* 2009; 19(4): 669-696.
95. Grossman RI, Yousem DM. *Neuroradiology: The requisites*. 1. Baskı. St Louis: Mosby, 2003.
96. Bitzer M, Opitz H, Popp J, Morgalla M, Gruber A, Heiss E, et al. Angiogenesis and brain oedema in intracranial meningiomas: influence of vascular endothelial growth factor. *Acta Neurochir (Wien)* 1998; 140(4): 333-340.
97. Dowd CF, Halbach VV, Higashida RT. Meningiomas: the role of preoperative angiography and embolization. *Neurosurg Focus* 2003; 15(1): 10-12.
98. Yue Q, Isobe T, Shibata Y, Anno I, Kawamura H, Yamamoto Y, et al. New observations concerning the interpretation of magnetic resonance spectroscopy of meningioma. *Eur Radiol* 2008; 18(12): 2901-2911.
99. Sughrue ME, Kane AJ, Shangari G, Rutkowski MJ, McDermott MW, Berger MS, et al. The relevance of Simpson Grade I and II resection in modern neurosurgical treatment of World Health Organization Grade I meningiomas. *J Neurosurg* 2010; 113(5): 1029-1035.

100. Sughrue ME, Sanai N, Shangari G, Parsa AT, Berger MS, McDermott MW. Outcome and survival following primary and repeat surgery for World Health Organization Grade III meningiomas. *J Neurosurg* 2010; 113(2): 202-209.
101. Benli K (editör). Temel Nöroşirurji. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2004.
102. Nakajima N, Fukuda H, Adachi H, Sasaki N, Yamaguchi M, Mitsuno Y, et al. Long term volume reduction effects of endovascular embolization for intracranial meningioma: preliminary experience of 5 cases. *World Neurosurg* 2017; 105: 591-598.
103. Bruce E. Pollock. Stereotactic radiosurgery for intracranial meningiomas: indications and results. *Neurosurgical Focus* 2003; 14(5): 1-7.
104. Chuang CC, Chang CN, Tsang NM, Wei KC, Tseng CK, Chang JT, et al. Linear accelerator-based radiosurgery in the management of skull base meningiomas. *J Neurooncol* 2004; 66(1-2): 241-249.
105. Tanaka M, Imhof HG, Schucknecht B, Kollias S, Yonekawa Y, Valavanis A. Correlation between the efferent venous drainage of the tumor and peritumoral edema in intracranial meningiomas: superselective angiographic analysis of 25 cases. *J Neurosurg* 2006; 104(3): 382-388.
106. Chan RC, Thompson GB. Morbidity, mortality, and quality of life following surgery for intracranial meningiomas. *J Neurosurg* 1984; 60(1): 52-60.
107. Chamberlain MC. The role of chemotherapy and targeted therapy in the treatment of intracranial meningioma. *Curr Opin Oncol* 2012; 24(6): 666-671.
108. Nakasu S, Fukami T, Jito J, Nozaki K. Recurrence and regrowth of benign meningiomas. *Brain Tumor Pathol* 2009; 26(2): 69-72.
109. Hsu CC, Pai CY, Kao HW, Hsueh CJ, Hsu WL, Lo CP. Do aggressive imaging features correlate with advanced histopathological grade in meningiomas? *J Clin Neurosci* 2010; 17(5): 584-587.
110. Saloner D, Uzelac A, Hetts S, Martin A, Dillon W. Modern meningioma imaging techniques. *J Neurooncol* 2010; 99(3): 333-340.

111. Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature* 2003; 4; 426: 517–524.
112. Fang D, Setaluri V. Expression and Up-regulation of alternatively spliced transcripts of melastatin, a melanoma metastasis-related gene, in human melanoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279: 53–61.
113. Montell C, Birnbaumer L, Flockerzi V. The TRP channels, a remarkably functional family. *Cell* 2002; 108: 595–598.
114. Pedersen SF, Owsianik G, Nilius B. TRP channels: An overview. *Cell Calcium* 2005; 38: 233–252.
115. Winkler PA, Huang Y, Sun W, Du J, Lü W. Electron cryo-microscopy structure of a human TRPM4 channel. *Nature* 2017; 552: 200–204.
116. Mederos Y, Schnitzler M, Wäring J, Gudermann T, Chubanov V. Evolutionary determinants of divergent calcium selectivity of TRPM channels. *FASEB J* 2008; 22: 1540–1551.
117. Polatoğlu S, Balcı AE, Önalın E, Tektemur A, Çakmak M. İnsan akciğer kanserlerinde TRPM gen ve Piezo iyon kanallarının ekspresyonu. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2019; 39(1): 26-32.
118. Montell C. The TRP superfamily of cation channels. *Sci STKE* 2005; 2005: 3-5.
119. Hunter JJ, Shao J, Smutko JS, Dussault BJ, Nagle DL, Woolf EA, et al. Chromosomal localization and genomic characterization of the mouse melastatin gene(Mlsl1). *Genomics* 1998; 54: 116–123.
120. Grimm C, Kraft R, Sauerbruch S, Schultz G, Harteneck C. Molecular and functional characterization of the melastatin-related cation channel TRPM3. *J Biol Chem* 2003; 278: 2149–21501.
121. Lee N, Chen J, Sun L, Wu S, Gray KR, Rich A, et al. Expression and characterization of human transient receptor potential melastatin 3(hTRPM3) *J Biol Chem* 2003; 278: 20890–20897.
122. Grimm C, Kraft R, Schultz G, Harteneck C. Activation of the melastatin-related cation channel TRPM3 by D-erythro-sphingosine. *Mol Pharmacol* 2005; 67: 798–805.

123. Drews A, Mohr F, Rizun O, Wagner TF, Dembla S, Rudolph S, et al. Structural requirements of steroidal agonists of transient receptor potential melastatin 3 (TRPM3) cation channels. *Br J Pharmacol* 2014; 171: 1019–1032.
124. Hantute-Ghesquier A, Haustrate A, Prevarskaya N, Lehen'kyi V. TRPM Family Channels in Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018; 11(2): 58-60.
125. Bidaux G, Beck B, Zholos A, Gordienko D, Lemonnier L, Flourakis M, et al. Regulation of activity of transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8) channel by its short isoforms. *J Biol Chem* 2012; 287: 2948–2962.
126. Bidaux G, Borowiec AS, Dubois C, Delcourt P, Schulz C, Vanden Abeele F, et al. Targeting of short TRPM8 isoforms induces 4TM-TRPM8-dependent apoptosis in prostate cancer cells. *Oncotarget* 2016; 7: 29063–29080.
127. Latorre R, Brauchi S, Madrid R, Orio P. A cool channel in cold transduction. *Physiology* 2011; 26: 273–285.
128. Rybarczyk P, Gautier M, Hague F, Dhennin-Duthille I, Chatelain D, Kerr-Conte J, et al. Transient receptor potential melastatin-related 7 channel is overexpressed in human pancreatic ductal adenocarcinomas and regulates human pancreatic cancer cell migration. *Int J Cancer* 2012; 131: 851–861.
129. Drennan D, Ryazanov AG. Alpha-kinases: Analysis of the family and comparison with conventional protein kinases. *Prog Biophys Mol Biol* 2004; 85: 1–32.
130. Dhennin-Duthille I, Gautier M, Faouzi M, Guilbert A, Brevet M, Vaudry D, et al. High expression of transient receptor potential channels in human breast cancer epithelial cells and tissues: Correlation with pathological parameters. *Cell Physiol Biochem* 2011; 28: 813–822.
131. Chen J, Luan Y, Yu R, Zhang Z, Zhang J, Wang W. Transient receptor potential (TRP) channels, promising potential diagnostic and therapeutic tools for cancer. *Biosci Trends* 2014; 8: 1–10.
132. Guo H, Carlson JA, Slominski A. Role of TRPM in melanocytes and melanoma. *Exp Dermatol* 2012; 21: 650–654.

133. Zhan KY, Yu PL, Liu CH, Luo JH, Yang W. Detrimental or beneficial: the role of TRPM2 in ischemia/reperfusion injury. *Acta Pharmacol Sin* 2016; 37(1): 4-12.
134. Gelal F. Difüzyon MR Görüntüleme. *Türk Radyoloji Derneği, Temel Radyoloji Fizigi*, Mayıs 2005, İzmir. Sempozyum Bildiri Kitabı. İzmir: İnan Basım, 2005; 246- 253.
135. Keyik B, Edgüer T, Çakmakcı E. Difüzyon ağırlıklı MRG'nin konvansiyonel beyin MRG'ye katkısı. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2002; 8: 323-329.
136. Sener RN. Difüzyon MRG'de "apparent diffusion coefficient"(ADC) değerleri. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2001; 7: 460-463.
137. Tsavaler L, Shapero MH, Morkowski S, Laus R. Trp-p8, a novel prostate-specific gene, is up-regulated in prostate cancer and other malignancies and shares high homology with transient receptor potential calcium channel proteins. *Cancer Res* 2001; 61: 3760–3769.
138. Zeng X, Sikka SC, Huang L, Sun C, Xu C, Jia D, et al. Novel role for the transient receptor potential channel TRPM2 in prostate cancer cell proliferation. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010; 13: 195–201.
139. Rybarczyk P, Gautier M, Hague F, Dhennin-Duthille I, Chatelain D, Kerr-Conte J, et al. Transient receptor potential melastatin-related 7 channel is overexpressed in human pancreatic ductal adenocarcinomas and regulates human pancreatic cancer cell migration. *Int J Cancer* 2012; 131: 851–861.
140. Dhennin-Duthille I, Gautier M, Faouzi M, Guilbert A, Brevet M, Vaudry D, et al. High expression of transient receptor potential channels in human breast cancer epithelial cells and tissues: Correlation with pathological parameters. *Cell Physiol Biochem* 2011; 28: 813–822.
141. Duncan LM, Deeds J, Cronin FE, Donovan M, Sober AJ, Kauffman M, McCarthy, JJ. Melastatin expression and prognosis in cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 568–576.
142. Deeds J, Cronin F, Duncan LM. Patterns of melastatin mRNA expression in melanocytic tumors. *Hum. Pathol* 2000; 31: 1346–1356.

143. Kim BJ, Hong C. Role of transient receptor potential melastatin type 7 channel in gastric cancer. *Integr Med Res* 2016; 5: 124–130.
144. Wang Y, Yang Z, Meng Z, Cao H, Zhu G, Liu T, Wang, X. Knockdown of TRPM8 suppresses cancer malignancy and enhances epirubicin-induced apoptosis in human osteosarcoma cells. *Int J Biol Sci* 2013; 10: 90–102.
145. Okamoto Y, Ohkubo T, Ikebe T, Yamazaki J. Blockade of TRPM8 activity reduces the invasion potential of oral squamous carcinoma cell lines. *Int J Oncol* 2012; 40: 1431–1440.
146. Hiroi T, Wajima T, Negero T, Ishii M, Nakano Y, Kiuchi Y, et al. Neutrophil TRPM2 channels are implicated in the exacerbation of myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2013; 97: 271-281.
147. Chen W, Xu B, Xiao A, Liu L, Fang X, Liu R, et al. TRPM7 inhibitor carvacrol protects brain from neonatal hypoxic–ischemic injury. *Mol Brain* 2015; 8: 11.
148. Bano S, Waraich MM, Khan MA, Buzdar SA, Manzur S. Diagnostic value of apparent diffusion coefficient for the accurate assessment and differentiation of intracranial meningiomas. *Acta Radiol Short Rep* 2013; 2(7): 484-490.
149. Surov A, Gottschling S, Mawrin C, Prell J, Spielmann RP, Wienke A, Fiedler E. Diffusion-weighted imaging in meningioma: prediction of tumor grade and association with histopathological parameters. *Transl Oncol* 2015; 8(6): 517-523.

6. ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında İzmir’de doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Ankara’da tamamladıktan sonra, 2005 yılında başladığım Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden 2011 yılında mezun oldum. Aynı yıl Hakkari Yüksekova Devlet Hastanesi’nde pratisyen hekim olarak zorunlu hizmet görevime başladım ve yaklaşık olarak 2 yıl burada görevime devam ettim. Daha sonra çeşitli devlet hastanelerinde acil hekimi olarak çalışmaya devam ettikten sonra 2015 yılı temmuz ayında Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı’nda ihtisasa başladım ve halen bu göreve devam etmekteyim. Evli ve iki çocuk babasıyım.