

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜŐÜ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

MENİNGİOMA DOKU ÖRNEKLERİNDE
EGFR, 1p36, 14q GENLERİNİN
FLORESAN IN SİTU HİBRİDİZASYON (FISH)
YÖNTEMİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ILGIN GİZEM BEDİR

DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. MUHSİN ÖZDEMİR

ŐUBAT 2013

KABUL VE ONAY SAYFASI


Ilgın Gizem BEDİR' in Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı "**Meningioma Doku Örneklerinde EGFR, 1p36, 14q Genlerinin Floresan In Situ Hibridizasyon(FISH) Yöntemiyle Değerlendirilmesi**" başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek "**KABUL**" edilmiştir.

13.02.2013

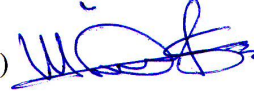
Üye: Prof.Dr. Sevilhan ARTAN



Üye: Prof.Dr. Ali ARSLANTAŞ



Üye: Yrd.Doç.Dr. Muhsin ÖZDEMİR (Danışman)



Üye: Yrd.Doç.Dr. Beyhan DURAK ARAS



Üye: Yrd.Doç.Dr. Oğuz ÇİLİNGİR



Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 18.11.2013 tarih ve 946/4.398 sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof.Dr.Kazım ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

ÖZET

Tüm kanserler içerisinde intrakranial tümörler % 1,5 oranında görülmekle beraber tüm kansere bağlı ölümlerin %2'sinden sorumludur. Meningiomlar primer intrakranial tümörlerin yaklaşık %20'sini oluştururlar. Yavaş büyüyen tümörler olmakla beraber çoğunlukla iyi huylu olmalarına rağmen kötü huylu davranış gösterenleri de vardır. özellikle de kadınlarda 40-60 yaş grubu arasında daha sık görülmektedir. Çocukluk çağı meningiomları erişkin meningiomlarına göre daha yüksek malignite sıklığına sahiptir. Meningiomlar meninkslerin bulunduğu her bölgede görülmektedirler.

Atipik ve malign meningiomlarda 1p kaybı sıklıkla tespit edilmekle beraber tümör progresyonunun ilerlemesinde belirteç olabilir. Malign dönüşümde ilk dikkat edilmesi gereken kromozomal bölgedir. Kromozom 14q kaybı benign, atipik ve anaplastik meningiomlarda görülmektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda 1p/14q kayıpları atipik ve anaplastik meningiomlarda oldukça sık gösterilmiştir. Kromozom 1p, 1p/14q gen delesyonlarının çalışmalarda meningiom prognozu ve progresyonunda önemli rol oynayabileceği vurgulanmıştır.

Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'na başvuran ve Patoloji Anabilim Dalı tarafından histopatolojik olarak incelenerek "Meningioma" tanısı alan 30 olgu Tıbbi Genetik Anabilim Dalı sitogenetik ve moleküler sitogenetik laboratuvarlarında çalışılmıştır. Bu olgular histopatolojik yöntemlerle 26'sı benign, 4'ü atipik meningiom olarak sınıflandırılmıştır. Bu olgularda EGFR, 1p36 ve 14q genlerine ait değişimler moleküler sitogenetik (FISH) analizlerle incelenmiştir. Olgularımızın % 20'sinde 1p36 delesyonu, %23'ünde EGFR trizomisi,

%3,3'ünde EGFR amplifikasyonu ve tetrazomisi, %13,3'ünde 14q (IGH) delesyonu saptanmıştır. Gen değişimleri, tümör dereceleri, tümör lokalizasyonları arasında istatistiksel bir anlam gözlenmemiştir.

Çalışmamız sonucunda meningioma progresyonunda 1p/14q delesyonlarının tümör derecelendirilmesi ve progresyonu hakkında bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünölmektedir.

Anahtar Kelimeler: Meningioma, EGFR, 1p36, 14q, FISH

SUMMARY

Intracranial tumours occurs witj in all cancers with 1,5 % frequency. Besides intracranial tumours are responsible of two personed among all cancer related daths. Meningiomas constitute approximately 20% of primary intracranial tumors. ,Although vast majority is benign and growing slowly there are also malignant once. This type of tumours are common between fourth and sixth decades, particularly in women. The childhood meningiomas tend to act more malignant than adulthood meningiomas. Meningiomas can ocur where meninges exist.

The loss of chromosome 1p which is detected in atypical and malign meningiomas could be used as a marker for tumour progression. The letter region is an important side transformation. Loss of 14q was found in benign, atypical and anaplastic meningiomas. In recent studies loss of 1p/14q were commonly found in atypical and anaplastic meningiomas.

In our study 30 cases with meningioma were included. Those cases were classified using histopathological methods: 26 benign,4 atypical meningiomas. Genetic alterations in EGFR gene, 1p36 and 14 loci were studied using FISH. Deletionsin 1p36, trisomy of EGFR, amplification and tetrasomy of EGFR and deletions in 14q are found 20 %, 23 %, 3,3 %,13,3 %, respectively. No statistical significance were found between gene alterations tumour grades and tumour localizations.

In conclusion 1p/14q deletions can be used as a marker for tumour grading an progression in meningiomas.

Anahtar Kelimeler: Meningioma, EGFR, 1p36, 14q, FISH

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	V
SUMMARY.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Kanser.....	3
2.1.1. Kansere neden olan etkenler	4
2.1.2. Kanser tipleri.....	4
2.1.3.Tümör hücresi özellikleri.....	5
2.2. Kanser ve Genetik	6
2.2.1. Onkogenler.....	7
2.2.2. Tümör baskılayıcı genler.....	8
2.2.3. DNA tamir genleri.....	8
2.3. Beyin Tümörleri	8
2.3.1. Epidemiyoloji.....	9
2.3.2. Beyin tümörü oluşumunu etkileyen faktörler.....	12
2.3.3. Olguların yaş ve cinsiyetleri.....	12
2.3.4. Beyin tümör tiplerinin histolojisi ve moleküler biyolojisi.....	13

2.3.5. Beyin tümörlerinin evrelendirilmesi.....	13
2.3.6. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) derecelendirmesi.....	13
2.3.7. Primer beyin tümörü.....	15
2.4. Meningioma.....	15
2.4.1. Atipik meningiomlar.....	19
2.4.2. Anaplastik meningiomlar.....	20
2.4.3. Meningiomlar ve genetik.....	20
2.4.3.1. Meningiomlar ve ailesel geçiş.....	22
2.4.3.2. Kromozom 1.....	22
2.4.3.3. EGFR.....	23
2.4.3.4. 14q.....	23
2.5. Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH).....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	25
3.1. Gereç.....	25
3.1.1. Araştırma grubu birey.....	25
3.1.2. Kullanılan gereçler.....	25
3.1.3. Cam malzeme.....	26
3.1.4. Kimyasal maddeler.....	27
3.1.5. Kullanılan problemler.....	28
3.1.6. Kullanılan stok solüsyonlar.....	28
3.2. Yöntem.....	30
3.2.1. Materyal alımı.....	30
3.2.2. Moleküler sitogenetik analizler.....	31
3.2.2.1. Direkt doku preparasyonu.....	31

3.2.3. FISH Analizi.....	32
3.2.3.1. FISH tekniğinin uygulanması.....	32
3.2.3.1.1. Preparatların ön yıkaması ve denatürasyonu.....	32
3.2.3.1.2. Prob denatürasyonu.....	33
3.2.3.1.3. Hibridizasyon.....	33
3.2.3.1.4. Hibridizasyon Ssonrası yıkamalar	33
3.2.3.1.5. Hibridize olan bölgelerin görüntülenmesi.....	34
3.2.3.1.6. Preparatların mikroskopta incelenmesi	34
3.2.3.1.7. Değerlendirme	34
3.3. İstatistiksel Analiz.....	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. Araştırma Grubu Bireylerinin Demografik Özellikleri.....	37
4.2. Yöntem ve Değerlendirmeye İlişkin Bulgular	40
4.3. FISH analiz bulguları.....	41
4.3.1. EGFR gen bölgesine ait anomaliler	44
4.3.2. 1p36 gen bölgesine ait anomaliler	47
4.3.3. 14q gen bölgesine ait anomaliler	49
4.3.4. 1p36/14q gen bölgesine ait anomaliler	50
4.3.5. Tümör Lokalizasyonu, 1p36/14q (IGH) Gen bölgelerine ait bulgular.....	51
4.4. İstatistiksel Verilerin Değerlendirilmesi.....	52
5. TARTIŞMA	53

5.1. FISH Yöntemi ile Saptanan Anomalilerle Literatür Bilgilerinin Karşılaştırılması.....	52
5.1.1. EGFR gen bölgesi değişimlerinin literatür bilgileriyle karşılaştırılması.....	53
5.1.2. Kromozom 1p36 gen bölgesi değişimlerinin literatür bilgileriyle karşılaştırılması.....	54
5.1.3. Kromozom 14q gen bölgesi değişimlerinin literatür bilgileriyle karşılaştırılması.....	56
5.1.4. Kromozom 1p36 ve 14q gen bölgesi değişimlerinin literatür bilgileriyle karşılaştırılması.....	57
5.1.5. EGFR, 1p36 ve 14q gen bölgesi değişimlerinin literatür bilgileriyle karşılaştırılması	59
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	62
7.KAYNAKLAR DİZİNİ.....	64
ÖZGEÇMİŞ.....	70

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Kanser patogeneğinde etkili genetik ve epigenetik değişimler.....	7
Şekil 2.2. Meningiomların oluşum ve ileri evrelerinde rol oynayan genetik değişiklikler.....	21
Şekil 4.1. Olgu 6’da görülen EGFR geni dizomisinin FISH görüntüsü.....	45
Şekil 4.2. Olgu 5’te görülen EGFR gen trizomisinin FISH görüntüsü.....	45
Şekil 4.3. Olgu 21’de görülen EGFR gen tetrazomisinin FISH görüntüsü.....	46
Şekil 4.4. Olgu 11’de görülen EGFR gen amplifikasyonunun FISH görüntüsü.....	47
Şekil 4.5. Olgu 6’da görülen 1p36 gen bölgesi normal hücre FISH görüntüsü.....	48
Şekil 4.6. Olgu 19’da görülen 1p36 gen bölgesi delesyonunun FISH görüntüsü.....	48
Şekil 4.7. Olgu 18’de görülen 14q (IGH) gen bölgesi normal hücre FISH görüntüsü.....	49
Şekil 4.8. Olgu 11’de görülen 14q (IGH) gen bölgesi delesyonunun FISH görüntüsü.....	50

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. Türkiyede bölgelere ve cinsiyete göre kanser vakaları.....	3
Tablo 2.2. GLOBOCAN 2008 kayıtlarına göre dünya çapında görülen kanser çeşitlerinin sıklık ve ölüm oranları.....	10
Tablo 2.3. WHO merkezi sinir sistemi tümörlerinin sınıflandırması, 2007.....	11
Tablo 2.4. Beyin tümörü gelişiminde rol oynadığı düşünülen olası faktörler.....	12
Tablo 2. 5. Meningiomların derecelendirilmesi ve histolojik alt sınıfları.....	17
Tablo 2.6. DSÖ derecelendirmesine göre Atipik Meningiomların Özellikleri.....	19
Tablo3.1. Carnoy's Fiksatif Solüsyonu.....	28
Tablo 3. 2. Preparatların Ön Yıkama Solüsyonları.....	28
Tablo 3. 3. Preparatların Denatürasyon Solüsyonu.....	29
Tablo 3. 4. Hibridizasyon Sonrası Solüsyonlar.....	29
Tablo 3. 5. Görüntüleme Sistemleri Solüsyonu.....	30
Tablo 4.1. Çalışma grubu Hastalarının yaş ve cinsiyet gruplarına göre dağılımları.....	37
Tablo 4.2: Çalışma Grubu Hastalarının Yaş, Cinsiyet ve Histopatolojik Özellikleri.....	38
Tablo 4.3: Çalışma Grubu Hastalarının Tanı, Tümör Boyutu ve Tümör Lokalizasyonları.....	39

TABLÖLAR DİZİNİ (devam ediyor)

Tablo 4.4. Çalışma grubu hastalarının histopatolojik tanıları ve FISH analiz sonuçları.....	42
Tablo 4.5: Çalışma grubu hastalarının cinsiyetlerine ve tümör derecelerine göre EGFR gen değişimlerine ait bulgular	44
Tablo 4.6. Çalışma grubu hastalarının cinsiyetlerine ve tümör derecelerine göre 1p36 gen bölgesine ait bulgular.....	47
Tablo 4.7. Çalışma grubu hastalarının cinsiyetlerine ve tümör derecelerine göre 14q (IGH) gen bölgesi değişimlerine ait bulgular	49
Tablo 4.8. Tümör Grade I ve Grade II olguların 1p36 ve 14q gen bölgesi değişimlerine göre sayıları.....	50
Tablo 4.9. Tümör lokalizasyonu, 1p36/14q (IGH) gen değişimlerine göre bulgular.....	51

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler	Açıklama
DNA:	Deoksiribonükleikasit
RNA:	Ribonükleikasit
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)
CBTRUS:	Birleşik Devletler Merkezi Tümör Kayıt Dairesi
SSS:	Santral Sinir Sistemi
SNP:	Tek Nükleotid polimorfizmi
FISH:	Floresan In Situ Hibridizasyon
NF2:	Nörofibromatozis tip 2
EGFR:	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
HER2/neu:	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
DM:	Double Minute
TGF- β:	Transforming growth factor alpha
NaCl:	Sodyum Klorür
NaOH:	Sodyumhidroksit
KH₂PO₄:	Potasyum dihidrojen Fosfat
Na₂HPO₄:	Di-Sodyum Hidrojen Fosfat

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

DAPI:	4',6'-diamino-2-fenilindol
µl:	Mikrolitre
ml:	mililitre
N:	Normal
Del:	Delesyon
amp:	Amplifikasyon
LOH:	Heterozigosite Kaybı
g:	Gram
PBS:	Phosphate buffered saline
SSC:	Saline-Sodium Citrate
rpm:	Round Per Minute

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin tümörleri, tüm hastalıklar içinde en dramatik prognozu olanlardan birini oluşturmaktadır.

Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi 2006-2008 verilerinde beyin tümörlerinin erkeklerde 8. , kadınlarda görülen kanserler arasında ise 9. sırada yer aldığı bildirilmektedir (62).

Meningiom dura mater boyunca araknoidal cap hücrelerinden köken alan, genelde yavaş büyüyen, büyük bir kısmı iyi huylu olan tümörlerden biridir. Tüm primer beyin tümörlerinin % 15-20' sini oluşturur. Bu tümörler DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından son olarak 2007 yılında benign (grade I), atipik (grade II), anaplastik (grade III) olarak üç grupta sınıflandırılmışlardır. İyi huylu olanların histopatolojik olarak en sık görülen alttipleri; meningotelyal, fibröz ve transisyoneldir (43, 63).

Meningiomların bir kısmının nüks oranı ve agresif kliniği daha siktir. Bu yüzden hem histopatolojik derecelendirme hem de sitolojik değerlendirmeler önemlidir.

Meningiomların yaş ilerledikçe görülme sıklıkları artar. Erkeklerle oranla kadınlarda daha sık görülür. Komşu yapılara kompresyon yapması nörolojik şikayetlere ve çeşitli semptomlara sebep olur. Bu tümörler ameliyatla tedavi edilebilir (8).

Meningiomalar iç ve dış etkenlerle oluşabilir. Dış etkenlere örnek olarak radyasyon, kafa travmaları, virüsler; iç etkenler de ise hormonları ve genetik yatkınlığı örnek verebiliriz (72).

Meningiomların oluşumunda spesifik genlerin fonksiyon bozuklukları olabileceği belirtilmektedir. Bu oluşuma tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, onkogenlerin aşırı salınımı sebep olabilir (54).

Meningiomlarda tespit edilen ve en sık gözlenen anormallik olan 22. kromozom delesyonlarının dışında yine sıklıkla kromozom 1p ve kromozom 14q kayıpları özellikle atipik ve malign meningiomlarda saptanmıştır. Bu kayıpların tümör derecesinin ilerlemesinde bir marker olarak kullanılabilceği belirtilmektedir (3).

Kromozom 1p36 bölgesinde tümör baskılayıcı gen bulunduğu ve kayıplarının tümör progresyonunun ilerlemesinde rol oynadığı belirtilmektedir (3, 4, 5, 36)

Meningiomlarda büyüme faktörlerinin aşırı salınımı gösterilmiştir. Büyüme faktörlerinin bu aşırı salınımları, dolayısıyla tümör hücrelerinin hızla çoğalmasına sebep olmaktadır (35).

Benign meningiomlarda kromozom 1p36 delesyonları, 14q delesyonları ve monozomi 14'ün görölmesi hastalığın tekrar edebileceğinin belirtisidir (3, 18, 45).

Meningioların beyin tümörleri içinde önemli bir kısım oluşturması, tümörün biyolojik davranışının değişken olmakla birlikte önceden tahmin edilememesi, çoğunun iyi huylu olmasına rağmen hastalığın tekrar oranının maligniteyle doğru orantılı olarak artması daha önce yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (21). Bu nedenlerle yapılan çalışmamızda meningiomlu olgulardan alınan tümörlerde EGFR, 1p36, 14q gen değişimlerinin FISH yöntemiyle değerlendirilmesi, tümör sınıflandırılmasının yapılması, lokalizasyonlarının belirlenmesi, genetik marker değişimlerinin belirlenip tümör progresyonu ve hastalığın prognozuyla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

Kanser, DNA tamiri, hücre döngüsü, apoptozis, farklılaşma gibi temel hücresel görevleri kontrol eden genlerdeki mutasyonların sonucunda oluşan genetik bir hastalıktır (73). Kanser hücrelerinin sürekli ve kontrolsüz çoğalması kanserin gelişmesine sebep olur.

Kanser araştırmalarında erken tanı ve tedavi önemli olmakla birlikte kansere yakalanmada yüksek riskli kişilerin, kanser gelişmeden önce tespit edilebilmesi çok önem taşımaktadır (21, 38, 54).

Dünya çapında ölümlere yol açan kanser 2008 yılında tüm ölümler içerisinde 7.6 milyon ölümlerle %13 oranında yer alır. Dünya çapında kanserden ölümlerin hızla artarak bu oranın 2030 yılında 13.1 milyon kişiyi etkileyebileceği bildirilmiştir (43).

Türkiye Sağlık Bakanlığı'nın 2003 yılında yayınladığı sağlık istatistiklerine göre 2000 verilerine dayanarak kanser vakalarının yıllık görülme sıklığı Tablo 2.1'de verilmiştir (21).

Tablo 2.1. Türkiyede bölgelere ve cinsiyete göre kanser vakaları (21)

BÖLGELER	Toplam		Erkek		Kadın	
	Sayı	İnsidans	Sayı	İnsidans	Sayı	İnsidans
Marmara Bölgesi	7.627	43.96	4.450	50.28	3.177	37.33
Ege Bölgesi	6.300	70.48	3.922	86.98	2.378	53.68
Akdeniz Bölgesi	6.376	54.92	3.710	63.49	2.666	46.24
İç Anadolu Bölgesi	3.099	36.72	1.954	46.71	1.145	26.90
Karadeniz Bölgesi	4.872	55.96	2.889	65.68	1.983	46.04
Doğu Anadolu Bölgesi	3.270	53.28	1.948	61.26	1.322	44.70
Güneydoğu Anadolu Bölgesi	1.784	27.00	1.068	31.58	716	22.19
Adresi Bilinmeyen	91		41		50	
TOPLAM	33.419	49.29	19.982	58.18	13.437	40.16

2.1.1 Kansere neden olan etkenler

Kansere sebep olan maddelere karsinojen denir. Karsinojenlerin epidemiyolojik çalışmalar olan çeşitli deney hayvanları çalışmaları ve insan popülasyonlarında yapılan çalışmalarla kansere rastlanma sıklığı (örn; sigara içenlerde akciğer kanserinin sık görülmesi gibi) saptanmıştır. Tümörlerin gelişimi çok aşamalı bir işlem olduğundan birçok değişik faktör kanserin ortaya çıkma olasılığını etkileyebilir.

Kansere neden olan ajanları radyasyon, kimyasal bileşikler ve virüsler olarak üç geniş grupta inceleyebiliriz. Çevresel faktörler içinde en iyi ortaya konulan faktör radyasyondur. Radyasyon DNA hasarlarına ve mutasyonlara sebep olarak etki ederler. Literatürde çevresel ajanlarla Santral Sinir Sistemi (SSS) tümörleri sıklığı arasında ilişki kuran yayınlar bulunmaktadır. Çocukluk çağında ya da erişkin çağda tedavi ya da tanı amacıyla radyasyona maruz kalınması SSS tümörleri sıklığını arttırmaktadır. Erişkinlerde yüksek doz radyasyon ile özellikle meningeom sıklığında artış olabileceği belirtilmektedir (61, 72).

2.1.2 Kanseri tipleri

Kanser, herhangi bir hücrenin kontrolsüz çoğalmasıyla kitle ya da tümör oluşturabilecek neoplazilerdir (54). Gerek tedavi gerek davranış açısından farklı olan yüzden fazla kanser çeşidi vardır.

Kanser patolojisinde iyi huylu ve kötü huylu tümörleri ayırabilmek en önemli husustur (28). Bir hücre genetik kontrolünü kaybederse çok hücreli bir yığın olan iyi huylu tümör (benign) oluşturabilir. Bu tümörler ameliyatla alınabilir ve ciddi hasarlar oluşturmaz. Ancak, tümör hücreleri bu yapıdan çıkarak kan dolaşımına girebilir, diğer dokulara yayılabilir ve ikincil tümörler (metastaz) oluşturabilirse kötü huylu tümör (malign) olurlar. Bu tümörlerin tedavileri zordur; tekrar edebilirler, hayati tehlike oluşturabilirler, kalıcı hasarlara sebebiyet verebilirler (73). Sadece malign neoplaziler kansere yol açar bu yüzden de kanser tehlikelidir (27).

Kanserler karsinomlar, sarkomlar, hematopoetik olarak 3 ana grup altında toplanırlar:

1. Karsinomlar: Epitelyum hücrelerinden kaynaklanırlar. İnsan kanserlerinin %90'ını oluştururlar.

2. Sarkomlar: Kas, kemik, kıkırdak ve fibröz doku gibi bağ dokusundan oluşan solid tümörlerdir.

3. Hematopoetik: Kemik iliği ya da lenfatik sistemi tutan ve damarlar yoluyla yayılan lösemi ve lenfomalardır. İnsan kanserlerinin % 7'sini oluştururlar. Kan ya da immün sistem hücrelerinden gelişirler.

Bu tümörlerin her biri yerleşim yeri, doku tipi, histolojik yapısı ve malignansi derecesine göre sınıflandırılmaktadırlar (28, 54).

2.1.3 Tümör hücresi özellikleri

Tümör, bir hücrenin genetik değişimi sonucu anormal çoğalmasıyla oluşan yapıdır. Bu klonal hücre topluluğu zamanla büyür, mutasyonlar artar ve tümör ilerlemesi görülür. Mutasyonlu hücreler hızlı çoğalarak diğer hücrelerden daha avantajlı duruma geçerek baskın özellik kazanırlar. Sağkalım, çoğalma hızı, invazyon ve metastaz açısından avantajlı yeni hücre klonu ortaya çıkar. Buna klonal seçim denir. Klonal seçimde tümör gelişimi devam eder ve giderek daha malign özellik kazanır (28).

Tümör hücresinin özelliklerini özetlersek:

- 1- Tümör hücreleri kontrolsüz çoğalırlar.
- 2- Ekstrasellüler büyüme faktörlerine gereksinim azalır. Hücre çoğalması için kendi büyüme faktörlerini üretebilirler.
- 3- Aşırı büyüme faktörleri üretimi, hücre bölünmesinin sürekli uyarılmasına neden olur. Bu da otokrin büyümeyi sağlar.
- 4- Normal hücrelerde hücre bölünmesinde hücreler arası iletişim vardır. Ancak tümör hücrelerinde bu iletişim bozulmuştur. Hücre bölünmesi durdurulamaz. Bu sebeple, hücrelerde düzensiz çok katlı çoğalma ortaya çıkar.

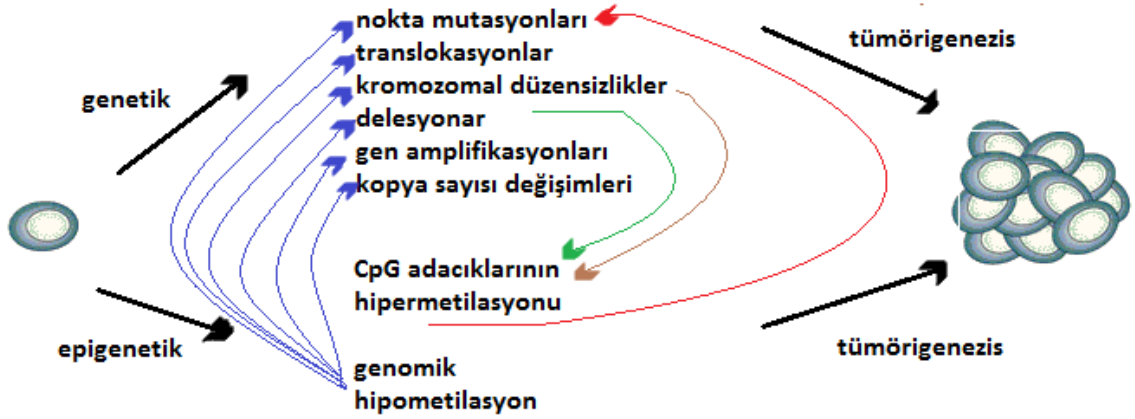
- 5- Tümör hücreleri tarafından salgılanan proteazlarla, ekstrasellüler matriks elemanları parçalanır ve malign hücreler komşu dokuya yayılır.
- 6- Tümör hücrelerinden yeni kan damarlarının oluşumunu (anjiogenezis) sağlayacak olan büyüme faktörleri salgılanır. Böylece çoğalan tümör hücrelerine besin, gerekli ve yeterli oksijen yeni kan damarları ile sağlanır.
- 7- Hücre farklılaşması yitilir.
- 8- Normal yaşlanan hücreler apoptoza girerken kanser hücrelerinde apoptozis görülmez. Bu nedenle tümör hücreleri normal hücrelere göre daha uzun yaşarlar (10, 28, 40).

2.2 Kanser ve Genetik

Kanser, hücrenin temel düzenleyici ve tamirden sorumlu mekanizmalarının kusurlarından kaynaklandığı için hücresel ve moleküler düzeyde incelenmesi gereken bir hastalıktır.

Genler bazı tümörlerde primer, bazı tümörlerde ise çevresel faktörlerle birlikte sekonder faktör olarak etki gösterir. Kanser gelişirken, mutasyonlar tek bir somatik hücrede oluşur ve anormal çoğalmayla kanser gelişimine yol açar. Herediter (kalıtsal) kanserde ise, kanserin başlamasına neden olan mutasyonlar germ hücrelerine aktarılır ve böylece vücudun bütün hücrelerinde yer alır. Mutasyonların gen ifadesini değiştirmesi tüm kanserlerin ortak özelliği olarak kabul edilir (7).

Kanser hücrelerindeki anormallikler; genomik düzensizlikler, translokasyonlar, anöploidiler, kromozom kayıpları, DNA çoğalması (amplifikasyonu) ve kromozom delesyonları gibi kusurlardır (Şekil 2.1) (15, 54). Kanser tipleri oluşurken genlerde başkalaşımilar ortaya çıkmaktadır. Böylece sporadik (kendiliğinden) ya da kalıtsal fark etmeksizin kanserin genetik orjinli olduğu belirtilmektedir (21, 28, 54).



Şekil 2.1. Kanser patogenezinde etkili genetik ve epigenetik değişimler (15, 54)

Kanser oluşumundan sorumlu tüm genlere bakıldığında 3 grup altında toplanırlar. Bunlar:

- 1) Onkogenler
- 2) Tümör baskılayıcı genler
- 3) DNA tamir genleri'dir.

2.2.1 Onkogenler

Proto-onkogenler hücre büyümesi, gelişmesi, bölünmesini kontrol eden genlerdir (28, 54, 73). Proto-onkogenler mutasyona uğradığında veya hatalı ifade bulduğunda kansere sebep olabilecek onkogen haline dönüşürler. Proto-onkogenleri, onkogen haline getiren mutasyon, fonksiyon kazandıran mutasyon olarak isimlendirilir. Onkogenler böylece anormal hücre çoğalmasına ve tümör gelişimine sebep olur.(11, 28)

Onkogen aktivasyonu kromozomal translokasyonlar, delesyon ve nokta mutasyonları, amplifikasyonlar ve transkripsiyonel düzenlemenin bozulmasıyla olabilir ve onkogenler anormal protein sentezi ve aşırı protein yaparlar. Bu proteinlere de onkoprotein adı verilir (54, 73). Hematolojik malignansilerde sıklıkla gözlenen yapısal anormallikler solid tümörlerde de gözlenmektedir (54). Solid tümörlerde tanımlanmış onkogen amplifikasyonları da vardır (28).

2.2.2 Tümör baskılayıcı genler

Hücre çoğalmasını sınırlayan ya da inaktive eden genlerdir. Hücrede negatif düzenleyicidirler. Bu genlerde oluşan anormallikler sebebiyle kontrolsüz hücre çoğalması gerçekleşir. Bu mutasyonlara fonksiyon kaybettiren mutasyon denir (28).

Tümör süpressör genin her iki allelinde de mutasyon oluştuğunda, bu gen fonksiyon kaybeder ve tümör gelişimi olur (54). Kalıtım yoluyla kansere yatkınlık gösteren bazı hastalar doğduklarında tümör baskılayıcı genlerin bir allelinde heterozigot mutasyon barındırırlar. Eğer ilerleyen yaşam dönemlerinde diğer allel de mutasyona uğrayarak fonksiyon kaybederse bu durumda kanser gelişebilir (12, 28, 54).

2.2.3 DNA tamir genleri

DNA tamir genleri; baz eksizyon (kesip çıkarma) tamiri, yanlış eşleşme tamiri, nükleotit eksizyon tamir genlerinden oluşur. Bu genler, mitotik rekombinasyon ve kromozomal segregasyon gibi büyük kromozom parçalarını ilgilendiren kontrol sürecinde yer alırlar (28).

Kanser oluşum sürecinde fonksiyon kayıpları önemli bir etkidir (39). Örneğin DNA tamir genlerinin hasarları beyin tümörlerinde saptanmıştır. Meningiomlarda DNA tamir genlerinden 12 SNP (Single nükleotid polimorfizm) bildirilmiştir. Bunlardan en önemlisi 4 intron bölgesindeki SNP rs4968451'in kodladığı BRIP1 (breast cancer susceptibility gene 1-interacting protein 1) meningiom gelişim riskini arttırmaktadır (12).

2.3. Beyin Tümörleri

Tümör etiyojisi sinir sisteminin her bölgesinde gözlenebilir. Sinir sistemi tümörleri de bir sınıflandırma ile incelenebilir. Bu sınıflandırma ilk defa 19. Yüzyılın sonlarında Virchow tarafından gösterilmiş olup bugün de kullandığımız (glioma-

nörinoma) gibi isimler türetilmiştir. Bu çalışmadan sonra başka araştırmacılar da kendi adlarıyla çeşitli sınıflandırmalar yapmış olup hala sınıflandırma tartışmaları devam etmektedir (8).

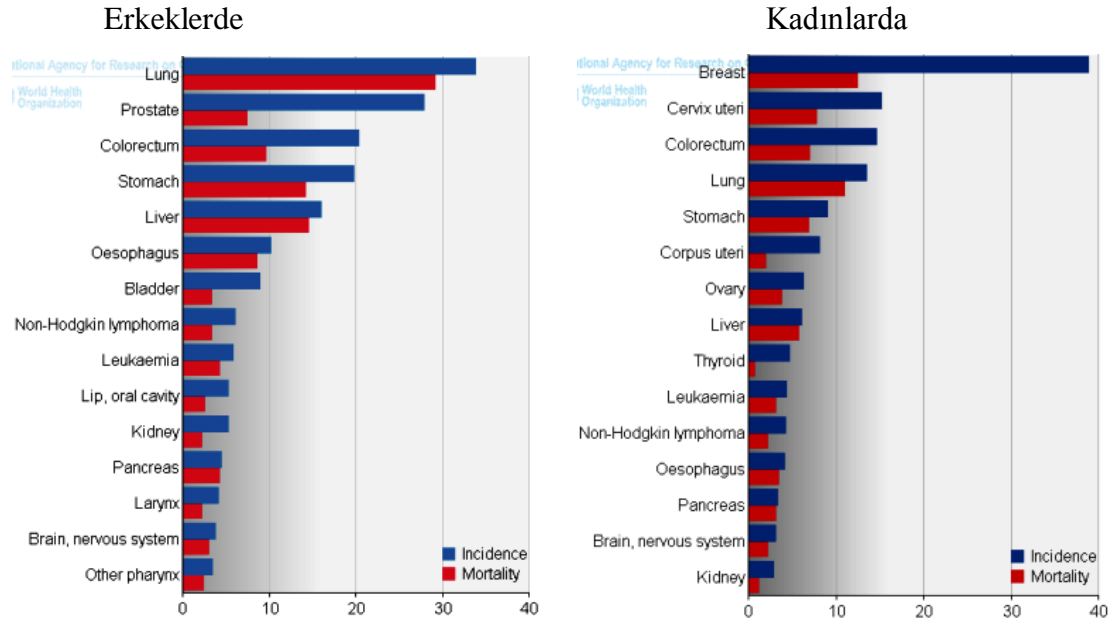
İyi huylu beyin tümörü demek bu tümörün zararsız olduğu anlamına gelmemektedir. Tümörün bulunduğu yerde oluşturduğu etki, kötü huylu bir beyin tümörü gibi yüksek morbidite ve mortaliteye sebebiyet verebilir (66).

2.3.1 Epidemiyoloji

Beyin tümörleri diğer kanserlerle karşılaştırıldığında nadir görülmesine rağmen en agresif hastalıklardan biridir.

Amerika'da kanser türleri içerisinde beyin tümörü insidansı %1.4'tür (22). Amerika Beyin Tümörü Kayıt Merkezi (Central Brain Tumor Registry Of The United States, CBTRUS)'nin yayınladığı raporda ise primer beyin tümörü (benign ve malign olanlar) insidansı yüzbinde 11.4 ve 23.5 arasında değişir. Primer beyin tümörlerinin kadınlarda erkeklerden biraz daha fazla görülmüş olup kadınlarda ortalama yaşın 57 olduğu bildirilmiştir. GLOBOCAN 2008 verilerine göre tablo 2.2'de kanser çeşitlerinin sıklık ve ölüm oranları verilmiştir (17) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. GLOBOCAN 2008 kayıtlarına göre dünya çapında görülen kanser çeşitlerinin sıklık ve ölüm oranları (100.000 bireyde)



Sağlık Bakanlığı kanser kayıt verilerine göre tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık % 14'ü SSS tümörleridir. 0 – 14 yaş grubunda yer yıl yaklaşık 3000 yeni kanser vakası teşhis edildiğine göre yıllık yeni SSS tümürlü olgu sayısı yaklaşık 420 olacaktır. 2004 yılında 266 erkek ve 205 kadın olgu, 2005 yılında 323 erkek ve 242 kadın olgu, 2006 yılında ise 312 erkek ve 267 kadın olguda beyin ve sinir sistemi tümörü rapor edilmiştir . Türk Tabipler Birliği 2006 verilerine göre ise Türkiye’de beyin tümörleri tüm kanser olguları içerisinde kadınlarda %3.99, erkeklerde ise %3.77 oranında görülmektedir (61).

1993’te WHO (World Health Organization) tümörleri benigninden maligne doğru evre I’den IV’e doğru sınıflandırmıştır. Bu sınıflama hem histopatolojik özellikler hem de yaşam süresi verilerine de dayanmaktadır. Günümüzde en çok kullanılan sistem ise 1979, 1993, 2000 ve son olarak 2007 yılında yeniden gözden geçirilerek düzenlemeler yapılan güncel WHO sınıflandırmasıdır (Tablo 2.3) (37, 43, 63).

Tablo 2.3. WHO merkezi sinir sistemi tümörlerinin sınıflandırması, 2007 (43)

1. Nöroepitelial doku tümörleri	Ganglioglioma
Astrositik Tümörler	Anaplastik gangliogliom
Pilositik astrositom	Santral nörositom
Pilomiksoid astrositom	Ekstraventriküler nörositom
Subependimal dev hücreli astrosito	Serebellar liponörositom
Pleomorfik ksantoastrositom	Papiller glionöronal tümör
Diffüz astrositom	Paragangliom
Fibriler astrositom	4. ventrikülün glionöral tümörü
Gemistositik astrositom	Pineal bölge tümörleri
Protoplasmik astrositom	Pineositoma
Anaplastik astrositom	Pineoblastoma
Glioblastoma	İntermediyer farklılık gösteren pineal tm
Dev hücreli glioblastom	Pineal bölge papiller tümörü
Gliosarkom	Embriyonal tümörler
Gliomatosis serebri	Medulloblastom
Oligodendroglial tümörler	Primitif nöroektodermal tümör
Oligodendroglioma	Atipik teratoid/rabdoid tümör
Anaplastik oligodendroglom	2.Kranial ve paraspinal sinir tümörleri
Oligoastrositik tümörler	Scwannom
Oligoastrositom	Nörofibrom
Anaplastik oligoastrositom	Perinörom
Ependimal tümörler	Malign periferel sinir kılıfı tümörleri
Subependimoma	3.Meninkslerin tümörleri
Miksopapiller ependimom	Meningoepitelial hücre tümörleri
Ependimoma	Mezenkimal tümörler
Sellüler	Primer melanositik lezyonlar
Papiller	Histogenezi bilinmeyen tümörler
Clear cell	4.Lenfoma ve hematopoetik tümörler
Tanisitik	5.Germ hücreli tümörler
Anaplastik ependimom	Germinom
Koroid pleksus tümörleri	Embriyonal karsinom
Koroid pleksus papillomu	Yolk sak tümörü
Atipik koroid pleksus papillomu	Koryokarsinom
Koroid pleksus karsinomu	Teratom
Diğer nöroepitelial tümörler	Mikst germ hücre tümörleri
Astroblastom	6.Sellar bölge tümörleri
3.ventrikülün kordoid glioması	Kraniofarengiom
Angiosentrik glioma	Granüler hücreli tümör
Nörönel ve miks nörönel-gliyal tümörler	Pituisitoma
Serebellum displastik gangliositoması	Adenohipofiz onkositoması
Desmoplastik infantil astrositom	7.Metastatik tümörler
Gangliositom	

2.3.2. Beyin tümörü oluşumunu Eetkileyen Faktörler

Beyin tümörlü olguların sadece az bir kısmında immün baskılayıcılar, radyasyon ve bazı kalıtsal sendromlar rol oynamaktadır (48). Bu tümörlerle ilişkili kalıtsal hastalıklar tüm beyin tümörlerinin % 1-2'sini oluşturmaktadır. Terapötik dozda verilen iyonize radyasyon beyin tümörü gelişiminde risk faktörü oluşturmaktadır. Organ transplantasyonu sonrası immün baskılayıcı kullanımı aynı şekilde tümör oluşum riskini artırır (65). Beyin tümörü gelişiminde rolü tam olarak bilinmeyen ancak bu konuda bilimsel çalışmaların devam etmekte olduğu olası nedenler Tablo 2.4'te verilmektedir (48).

Tablo 2.4. Beyin tümörü gelişiminde rol oynadığı düşünülen olası faktörler (48)

Faktör	Etkinlik ve Örnekler
Mobil telefonlar	Radyofrekans dalgalarına maruz kalma
Düşük frekanslı elektromanyetik alan	Evde ve işyerinde maruz kalma
Spesifik enfeksiyonlar	Virüsler, toxoplazma gondii, intrauterin influenza, varicella
Alerji	Atopi
Diyet	Nitrosamine / nitrosamide / nitrit / nitrat /Aspartat
Sigara, pipo kullanımı, alkol kullanımı	Günlük / aylık kullanım miktarları
Kimyasal ajanlar	Saç boyaları, solventler, pestisit, hava kirliliği
Meslekler	Yapıştırıcı fabrikalarında ve petrol rafinelerinde çalışanlar

2.3.3. Olguların yaş ve cinsiyeti

Cinsiyet durumuna bakıldığında primer beyin tümörleri erkeklerde bayanlara göre daha yüksek oranda gözlenir. Ancak meningiomlar bayanları %80 oranında fazla etkilerken, gliomlar ise erkekleri bayanlara göre %40 oranında fazla etkilemektedir

Beyin tümörlerinin tümü için ortalama olgu yaşı 54 iken histolojik gruplara göre bu yaş aralıkları değişmektedir. Glioblastom ve meningiomda bu yaş ortalaması 62 olup meningiomlarda yaş insidansı, 85'in üzerindeki olgular için gittikçe artmaktadır. Astrositom ve glioblastomalarda insidans 65-74 yaşlar arasında, oligodendrogliomlarda ise insidans 35-44 yaşlar arasında sıkça görülmektedir (49, 72).

2.3.4. Beyin tümör tiplerinin histolojisi ve moleküler biyolojisi

Beyin tümör tipleri, yayılım çeşidine ve malignitesine göre WHO tarafından sınıflandırılmıştır. Daha sık gen mutasyonu olan yayılcı tümör formları derece III olarak değerlendirilmektedir.

2.3.5. Beyin tümörlerinin evrelendirilmesi

Tümörler tıp bilimcilerinin kolay iletişimi ve tedavinin doğru planlanabilmesi için evrelendirilir. Tümör derecesi tümör malignitesini gösterir. Tümör evresi mikroskopik olarak şu kriterlere göre belirlenir:

- Normal hücreler ile benzerlik (atipi)
- Büyüme hızı (mitotik indeks)
- Kontrolsüz büyümeyi gösteren bulgular
- Tümörün santral kesimindeki ölü tümör hücreleri (nekroz)
- İnvazyon ve/veya yayılım potansiyeli
- Vaskülarite (39)

2.3.6. Dünya sağlık örgütü (WHO) derecelendirmesi

Tümörün biyolojik davranışının histolojik derecelendirme ile önceden anlaşılabilmesini sağlar. Klinik uygulamalar için tümör derecesi; özellikle adjuvan radyoterapi, özel kemoterapotiklerin seçilmesinde ve tedavi modelinin belirlenmesinde önemlidir.

WHO'nun sınıflandırmasında ise derecelendirme, çeşitli histolojik özelliği olan tümörlerin malignansi ölçütüdür.

- **Evre 1**

- Yavaş büyüyen hücreler
- Normale yakın mikroskopik görünüm
- Düşük malignite
- Survey genellikle uzun
- Yavaş çoğalma
- Cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra kür şansı bulunan tümörler

- **Evre 2**

- Görece yavaş büyüyen hücreler
 - Anormal mikroskopik bulgular
 - Komşu normal dokuyu invaze edebilir
 - Daha yüksek evreli olarak nüks edebilir
 - Düşük çoğalma potansiyeline rağmen sıklıkla tekrarlayan tümörler
- Örneğin düşük dereceli astrositom, anaplastik astrositoma ve glioblastoma dönüşebilmektedir.

- **Evre 3**

- Genellikle histolojik olarak malignansi bulgusu gösterme
- Aktif anormal hücre yapımı
- Belirgin anormal mikroskopik bulgular
- Komşu normal dokuya sızma
- Genellikle daha yüksek evreli olarak nüks etme eğilimi

Üçüncü derece tümörlü hastalar çoğunlukla adjuvan radyoterapi veya kemoterapi görmektedir.

- **Evre 4**

- Sitolojik olarak malign, nekroz eğilimli neoplaziler
- Hızlı anormal hücre yapımı
- İleri derecede anormal mikroskopik bulgular
- Hızlı büyümeyi sürdürebilmek için neovaskülarizasyon
- Santral kesimde nekroz

Ölümcül bir seyir gösterirler (37, 39).

2.3.7. Primer beyin tümörü

Beyin kafatası kemiği, menings deneni dura mater, arachnoid mater ve pia mater denilen üç ince membranın koruduğu süngerimsi yumuşak bir organdır. Meningslerle ventriküller arasında akan serebrospinal sıvı beyni bir yastık gibi korur. Beyinden köken alan tümörlere primer beyin tümörü denir. Beyin tümörlerinin sınıflandırmaları histopatolojik incelemelerle belirlenir. Primer beyin tümörleri buldukları beyin kısmına veya başladığı hücre tipine göre isimlendirilir. En çok görülen gliomalar olup astrositoma, beyin sapı gliomu, oligodendroglioma, ependimoma en yaygın görülenleridir. Diğer yaygın primer beyin tümörleri ise: meningioma, şivanoma, medulloblastoma, kraniyofaranjiomadır (53, 56).

2.4. Meningioma

Spinal kord ve beyinin meningoendotelial hücrelerinden kaynaklanan, yavaş gelişen ve merkezi sinir sisteminin en sık karşılaşılan tümörlerinden biri meningiomlardır. Araknoid membranın dış tabakasını oluşturan cap hücrelerinden orjin alan meningiomlar ilk kez 1922 yılında Harvey Cushing tarafından adlandırılmıştır (20).

En sık yerleşim yerleri beyin yarım kürelerinin konveksitesi, falks, sfenois kemiğin küçük kanadı ve olfaktör yarığı da içine almak üzere kafa boşluğunun ön yarısıdır.

Meningiomlar primer beyin tümörlerinin %15'ini, spinal kord tümörlerinin ise %25'ini oluştururlar (44). Meningiomlar tüm beyin tümörlerinin %30'unu oluşturur ve 100.000 bireyde 2.3 oranında görülür (2, 55). Tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Kadınlarda görülme oranı erkeklerdekine göre 2:1'dir (69). Meningiomlar, büyük çoğunluğu benign karakterli ekstraaksiyel yerleşimli tümörlerdir (51, 72).

Meningiomlar genellikle benign tümör olarak bilinse de uzun vadede anlamlı oranda tekrarlama, morbidite veya mortalite gösterirler.

Olguların %70' ini kadınlar oluşturur. Genellikle iyi sınırlı, yavaş büyüyen ve cerrahiye takiben iyi sonuçlar veren kitlelerdir. Meningiom operasyonundan sonraki en iyi sonuçlar klinik öyküleri daha kısa süreli olan hastalarda alınır (1).

Beyin parankiminin invazyonu tümörün tekrar edebileceğinin önemli bir işaretidir. Atipik meningiomlar sıklıkla tekrarlarlar. Ayrıca komşu beyin, kemik ve cilde sıçrarlar (19, 42).

Dünya sağlık örgütünün sınıflandırmasına göre tüm meningiomların, %80'inin derece I, % 15-20'sini derece II, % 1-3'ünü derece III meningiomlar oluşturur. Benign meningiomlar yavaş büyür ve 5 yıllık yinelenme oranı tümörün komple çıkarılmasından sonra % 5'tir (18, 59).

WHO meningiomları üç gruba ayırmıştır. Literatürde en sık karşılaşılan meningiom tipinin meningotelyomatöz tip (%29-59) veya psammomatöz tip (%21-57), ikinci sıklıkta ise transizyonel tipin tespit edildiği bildirilmiştir (Tablo 2.5) (8, 58, 67).

Tablo 2.5 Meningiomların derecelendirilmesi ve histolojik alt sınıfları (8)

Tekrarlama riski düşük ve yavaş büyüyen meningiomlar	
Meningotelyal meningiom	WHO Grade I
Fibröz (fibroblastik) meningiom	WHO Grade I
Transisyonel (mikst) meningiom	WHO Grade I
Psammomatöz meningiom	WHO Grade I
Anjiomatöz meningiom	WHO Grade I
Mikrokistik meningiom	WHO Grade I
Sekretuar meningiom	WHO Grade I
Lenfoplazmositten zengin meningiom	WHO Grade I
Metaplastik meningiom	WHO Grade I
Tekrarlama riski olan ve hızlı büyüyen meningiomer	
Atipik meningiom	WHO Grade II
“Clear cell” meningiom	WHO Grade II
Kordoid meningiom	WHO Grade II
Rhabdoid meningiom	WHO Grade III
Papiller meningiom	WHO Grade III
Anaplastik meningiom	WHO Grade III

Meningiomlarda meningotelyal, fibroblastik, transizyonel ve psammomatöz gibi iyi bilinen histolojik tiplerinin dışında yeni bir varyant olarak da sekretuar tip meningiom bildirilir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilen sekretuar tip meningiom ender bir varyanttır. Örneğin 31 olguluk bir seride sekretuar meningiomun tüm meningiomların yaklaşık % 3'ünü oluşturduğu bildirilmiştir (32). Sekretuar tip meningiomlar nadir gürülmekle beraber diğer meningiomlardan farklı radyolojik bulgu

verirler (9). Aynı zamanda bu özelliği ile de patolojik tanısından önce malign meningiom gibi değerlendirilebilir (68).

Meningioların ekstrakraniyal metastazı nadir görülmekle beraber maligniteyi çağırır (19). Ekstrakraniyal metastaz sıklığı benign meningiomlarda 1/1000 civarındayken malign meningiomlarda % 11-43 civarındadır (57).

Benign meningiomlara göre atipik ve anaplastik meningiolar nadir görülen, kötü prognoz gösteren tümörlerdir. Benign bir meningiomda mutasyonların birikimi ile kötü hastalık seyri atipik veya anaplastik meningiomla sonuçlanabilir. İki tümöründe tedavisi zordur, yüksek nüks ve kötü sağkalım oranları vardır. Metastazlar nadirdir. Işın tedavisi, total ya da subtotal tümör çıkarımı da tedavide kullanılabilir (13).

Meningioma etiyolojisinde travma, viral sebepler, bazı malignensilerin predispozisyonu ve radyasyon bulunur. Olguların 1/3'ünde geçmişte yaşadığı ciddi bir travma dikkat çekici olup travmanın kesin rolü bilinmemektedir. Bilinen en önemli etiyolojik faktör radyasyondur. Kranial radyoterapi alan kişilerde meningioma görülme oranı, normal kişilere göre dört kat fazla olduğu gözlenmiştir (14, 27).

Meningioma gelişimi için NF2 geninin delesyonu, iyonize radyasyon ve kafa travmaları yüksek risk oluşturur (18).

Meningiomalarda görülen semptomlar görülme sıklığına göre sıralanırsa:

- Baş ağrısı (% 84,8)
- Bulantı-kusma (%42,15)
- Nöbet geçirme (%27,61)
- Motor defisit (% 18,60)
- Görme bozuklukları (%16,86)
- Asemptomatik (% 10) (29)

2.4.1. Atipik menenjiomlar

SSS sınıflandırmasında DSÖ'ye göre atipik menenjiomlar benign ve malign formlar arasında bir geçiş grubu olarak belirtilir. Tüm menenjiomların % 4,7-15'ini oluşturduğu belirtilmektedir (55).

Atipik menenjiomların derece I benign olanlara göre nüksünün kısa süreli ve sağkalım süresinin daha kısa olduğu büyük serilerde ortaya konmuştur (10, 43). Atipik menenjiomlarda 5 yıllık izleme sonrası %41 oranında nüks görülmüş olup nüks eden hastalığın sağkalımı kısalttığı gösterilmiştir. Tümörün total ya da subtotal çıkarılmasından sonra ışın tedavisi verilmesi tartışma konusu olarak sürmektedir.

2007 DSÖ derecelendirme sisteminde en önemli yenilik atipik menenjiom kriterleri arasına beyin invazyonunun da dahil edilmesidir (Tablo 2.6) (43).

Tablo 2.6. Dünya Sağlık Örgütü derecelendirmesine göre Atipik Menenjiomların Özellikleri (43)

Derece II Atipik Menenjiomlar
Sık mitoz (4 veya daha fazla/ her bir 10 büyütme sahasında) Veya Aşağıdaki kriterlerden 3 veya daha fazlasının olması “sheeting” (katmanlı) mimari Artmış hücre sayısı Belirgin çekirdekçik Çekirdek/ sitoplazma oranı yüksek küçük hücre Spontan nekroz alanı veya Kordoid menenjiom Şeffaf hücreli menenjiom Beyin invazyonu varlığı

Benign ve atipik menenjiomlarda en sık görülen anomali kromozom 22 kaybı ve NF2 gen mutasyonlarıdır. Bunlara ek olarak kromozom 1p, 6q, 10, 14q, 18q kayıpları; 1q,9q, 12q, 15q, 17q, 20q kazanımları; Notch, WNT, IGF, VEGF aktivasyonu; TSLC ekspresyon kaybı; PR ekspresyon kaybı; telomeraz/hTERT aktivasyonu görülmektedir (60) .

2.4.2. Anaplastik meningiomlar

DSÖ sınıflamasına göre atipik meningiomlar evre II ve anaplastik (malign) olanlar evre III olarak sınıflandırılırlar. DSÖ derecelendirmesinde derece III tümörlerinde olan anaplastik meningiomların grup içinde papiller ve rabdoid alt grupları da bulunmaktadır. Bölgesel hastalığın tekrarı ve yayılımına sebep olabilecek agresif davranış gösterirler ve nadiren metastaz yaparlar. Nadir görülen, kötü prognoz gösteren tümörlerdir (52).

Malign meningiomlarda ise belirgin malign sitoloji mevcut olup mitotik indeks artmıştır ve belirgin nekroz vardır. Bunlar derin kortikal beyin invazyonu gösterirler (29).

Metastatik beyin tümörlerinin %44'ü akciğer, %10'u meme, %7'si böbrek, %6'sı da gastrointestinal sistemden kaynaklanır. Malign meningiomlar, tüm meningiomların %1-3'ünü oluştururlar (43).

Yüksek dereceli veya malign meningiomlar, kromozom 1 lokuslarındaki delesyonlarla ilişkili olup 6p, 9q ve 17p delesyonlar ile de düşük oranda karakterizedirler. Malign meningiomlarda p53 genindeki mutasyonlar da rapor edilmiştir (41).

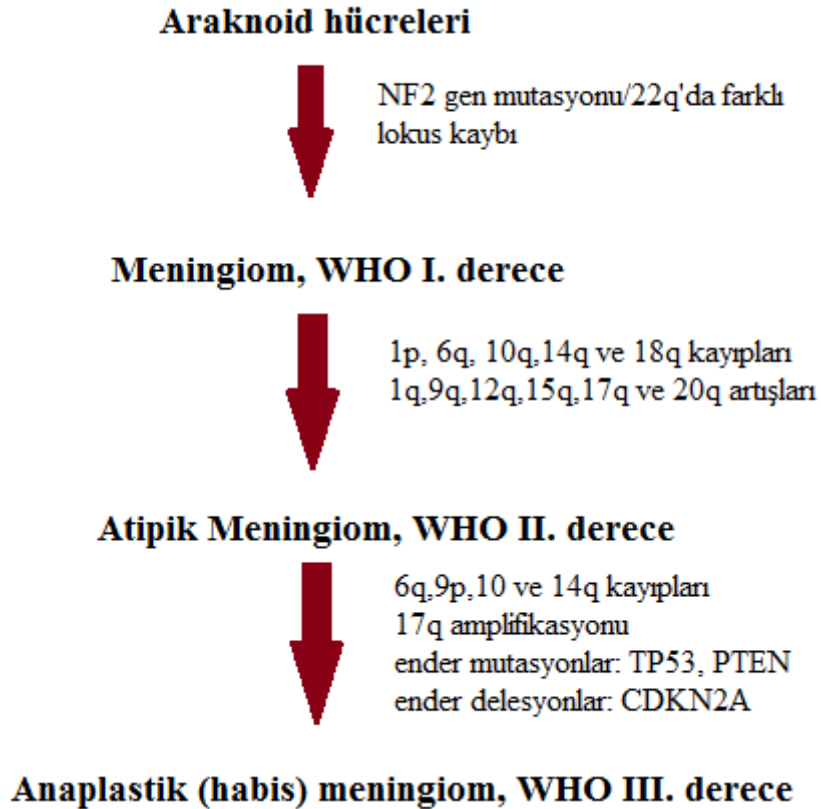
2.4.3 Meningiomlar ve genetik

Spesifik kromozom anomalisi bulunan ilk iyi huylu tümördür. Zang ve Zinger 1967'de G grubu kromozomlardan birinin kaybı olduğunu bildirmişlerdir. Bantlama yöntemlerinin gelişmesiyle bu kromozomun 22 olduğu anlaşılmıştır. Kromozom 22'nin tümü ya da bölgesel kayıpları %75 oranında en sık gözlenen anormalliktir. Kromozom 22q12'de bulunan NF2'de mutasyon meydana geldiği bildirilmiştir. Bu meningiomlar sadece Nörofibromatozis tip 2'den gelişenlerde değil sporadik olanlarda da gözlenmiştir (77).

Tipik meningiom, atipik ya da anaplastik meningiomaya sitogenetik olarak bakıldığında iki farklı şekilde dönüştüğü gözlenmiştir:

1. Klonal değişim şeklinde sekonder olarak başka kromozomların da kaybı. Örneğin kromozom 6, 10, 14, 18, 19 ve cinsiyet kromozomları gibi.
2. Birinci kromozomun kısa kolunun kısmi ya da tam delesyonu (77)

Meningiomlarda 1p kayıplarının tümörün malignleşmesinde rol oynadığı bildirilmiştir (51). Atipik ve anaplastik meningiomlarda yapısal anomaliler, 6q, 10q, 14q delesyonları, halka ve disentrik kromozomlarla telomer birleşmeleri (telomeric association) gibi kromozomal düzensizlikleri barındıran kompleks karyotiplere rastlanmıştır. Agresif meningiomlarda p53 delesyonlarına sıklıkla rastlanmakla birlikte meningiom malignleşmesinde rol oynadığı da bildirilmektedir (Şekil 2.2) (74, 75).



Şekil 2.2. Meningiomların oluşum ve ileri evrelerinde rol oynayan genetik değişiklikler (75)

2.4.3.1. Meningiomas ve ailesel geçiş

Kromozom 22q12 bölgesinde bulunan NF-2 tümör baskılayıcı geni Merlin proteinini kodlar. Merlin'in fazla ekspresse edildiği durumlarda meningiom hücre proliferasyonu baskılanır.

Nörofibromatozis tip 2 (NF 2) ailesel geçişte önemli bir genidir. NF-2 tümör baskılayıcı genini inaktive eden mutasyonlarla oluşur. Sporadik görülen meningiom olgularında en sık görülen değişim, %50-70 oranında 22. kromozom monozomisidir (77).

2.4.3.2. Kromozom 1

Malign menenjiomlarda 1p delesyonu görülür. Kromozom 1p kayıpları tümör progresyonuyla ilişkilendirilmiştir (30).

Kromozom 1p delesyonu meningiomas için önemli bir prognostik faktördür. 1p kayıpları tümör progresyonu olmadan daha kısa yaşam süresiyle ilişkilendirilir. Kromozom 22'den sonra kısa kolun tamamen ya da kısmi kaybı en çok görülen anomalidir (50). Atipik ve malign meningiomasda sıklıkla 1p kaybı tespit edilmekle beraber tümör progresyonunu erken tespit etmede kullanılabileceği bildirilmektedir (3, 4).

Meningiomasda progresyonu etkileyen kromozomal aberasyonlar sıklıkla gözlenmektedir. Yüksek rezolüsyonlu analizlerde meningiom gelişiminde 1p üzerinde bulunan tümör baskılayıcı genlerin olduğu 1p36, 1p34-p32 ve 1p21-p22 bölgelerinin önemli hedef bölgeler olduğu bildirilmiştir (3). Kromozomal lokus 1p13, 1p32 ve 1p36, TP73, RASSF1A, CASP9, JUN ve TNFRF25 tümör başlangıcı ve progresyonu için aday genlerdir (34).

Meningiomasda 1p ve 14q delesyonları sıklıkla tanımlanır. Bu bölgelerin inaktivasyonu tümör gelişimine katkıda bulunur (46).

Meningiomasdaki 1q kazanımları yüksek dereceli maligniteyle ilişkilendirilmiştir (34). Kromozom 1p'nin allel kayıpları derece II (atipik) ve derece III (anaplastik) tümörleri, tümör progresyonunu oluşturmaya ilgilidir (47).

1p kayıpları derece I'de %26, derece II'de %40-76, derece III'te %70-100 olarak bulunur. Bu kayıplar aynı zamanda tekrarlayan meningiomlarda kötü hastalık seyri ile ilişkilidir. 1p meningiom başlangıcına göre progresyon ve yinelenmeyle daha fazla ilişkilidir 1p kayıplarında meningiom tekrarı %30 iken 1p kaybı olmayanlarda tekrar oranı % 4.3'tür (35).

2.4.3.3. EGFR

Meningiomlarda epidermal büyüme faktörü reseptörü ekspresyonu mevcuttur (18, 71).

7p11.2 bölgesinde lokalize transmembran tirozin kinaz ailesi reseptörü olan EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü) ailesi veya ERBB gen ailesi aktivasyonu, ilk aşamada hücre bölünmesi ve göçünde teşvik edici olan, apoptozisi bloke eden bir sinyal basamağıdır. Bunlar, normal hücrelerin çoğalmasında ve farklılaşmasında önemli rol oynamaktadırlar Gen düzensizliği olarak EGFR çoğu zaman intrakromozomal ya da yaygın olarak ekstrakromozomal fragmentler olarak da bilinen DM (double minute)'ler olarak karyotipte kopyalanır. Bu olay amplifikasyon olarak bilinir (33, 35).

Choy ve ark.larının yaptıkları çalışmada 15 meningiomla çalışılmakla beraber normal meningeal dokularda tespit edilmemiş EGFR'ye karşın bütün olgularda EGFR ekspresyonu bulunmuştur.

2.4.3.4. 14q

Kromozom 1 ve 22 delesyonundan sonra kromozom 14 delesyonu üçüncü en yaygın görülen kromozomal değişikliktir. Malign meningiomlarda 14q32 delesyonu görülür. Bu delesyonlar bağımsız bir belirteç olarak gösterilir. 14q kayıpları tümör progresyonuyla ilişkilendirilmiştir. Derece I'de %31, derece II'de %40-70 ve derece III'te %100 gözlenmektedir (30).

Histopatolojik derece ve olgunun yaşıyla beraber ele alındığında hastalığın tekrar riski yüksek olan olgu tespitini sağlayabileceği belirtilmektedir (3).

Benign meningiomlar yanında atipik meningiomlarda da 14q kayıpları bildirilir. Ayrıca 1p/14q kayıpları atipik ve anaplastik meningiomlarda görülür (3). Pediatrik

meningiomlarda 1p ve/veya 14q kayıpları daha yaygın olarak görülür. Pediatrik meningiomlarda tümör derecesi ve prognozla uyumu düşük olarak gösterilir. 1p ve 14q kayıpları anaplastik meningiomlarda sıklıkla görülür ve kötü prognozla ilişkilidir (18).

2.5. Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH)

Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH), nükleik asit problemleri aracılığı ile preparat üzerinde bulunan hücresel yada kromozomal DNA veya RNA'nın incelenmesi temeline dayanan bir tekniktir. Spesifik DNA sekanslarını hedefleyen floresan işaretli problemler yoluyla kromozomal anomaliler tanımlanır. Moleküler sitogenetik metodları (ISH, FISH, CGH) klasik sitogenetik yöntemlerle tanımlanamayan kromozomal mikrolelesyonlar ve yeniden düzenlenmeleri ortaya koyma olanağı sağlar. Bu yöntem aracılığıyla 1-3Mb arasında olan yapısal düzensizlikler saptanabilmektedir (23, 24).

İlk kez 1969 yılında Gall ve Pardeu tarafından gerçekleştirilen RNA'nın DNA ile hibridizasyonu, işaretlenmiş DNA dizilerinin sitolojik preparatlarda lokalize olduklarını göstermişlerdir. Büyümekte olan hücrelere tritium verilmiş ve işaretli nükleik asitler nükleer emülsiyon aracılığı ile belirlenmiştir (6, 7).

FISH tekniği ile marker kromozomu tanımlanmış ve kırık noktaları belirlenmiş translokasyon, inversiyon, insersiyon, mikrolelesyonlar gibi yapısal kromozomal yeniden düzenlenmeler ve sayısal kromozom anomaliler tespit edilebilmektedir. Bu teknik özellikle kanser genetiğinde kısa sürede geniş uygulama alanı bulmuştur. Bunun temel nedeni ise interfaz nükleuslarında DNA/RNA'ya ilişkin bilgilerin hücresel ortamda belirlenebiliyor olmasıdır. Ayrıca günümüzde araştırma ya da tanı amaçlı olarak kullanılmaktadır (70).

Meningiomlar kromozomal aberasyonları belirlenen ilk solid tümörlerdir. Gerek sitogenetik gerek FISH analizleri ve son yıllarda CGH ve mikroarray teknikleriyle tanıya yönelik birçok çalışma yapılmaktadır. FISH tekniğinin yapılan çalışmalarda özellikle yüksek dereceli meningiomların tespitinde bir belirteç olabileceği gösterilmiştir (26, 31).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Araştırma grubu bireyleri

Çalışmamız meningioma doku örneklerinde EGFR, 1p36, 14q genlerinin değerlendirilmesi amacıyla Kasım 2011 ve Kasım 2012 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Nöroşirürji Anabilim Dalı tarafından gönderilen ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından histopatolojik olarak değerlendirmeler sonucu meningiom tanısı alan 30 olgunun dokularından Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda FISH analizi ile EGFR geni, 1p36 ve 14q lokusları kopya sayısı değişimleri analiz edilmiştir. Çalışmamız bazı olgular için retrospektif, bazı olgular içinse prospektiftir.

3.1.2. Kullanılan gereçler

Sensys kamera (Sensys)

Deep-Freeze (Heraeus)

Elektronik terazi (Seuter, Ainworth-AA-250. Setra-M2000L)

Etüv (Friocell MMM Med Center)

Buzdolabı (Arçelik 415)

Floresan mikroskop (Olympus BX-61)

Image Analyser (Cytovision 3.93)

Su banyosu (Nüve)

Mikropipet (Eppendorf)

Mikrosantrifüj (Eppendorf Centrifuge 5415)

Zaman Ayarlı Santrifüj (Heraeus)

Vortex (Janke and Kunkel, UF-2)

pH Metre (Jenco)

Pipet uçları

Pastör Pipeti

Kronometre

Ependorf tüpü (1, 5 ml lik)

Enjektör

Termometre

Cam kalemi

3.1.3. Cam malzeme

Beher (500 ml, 1000 ml)

Erlenmayer (500 ml, 1000 ml)

Lam

Lamel

Mezür

Yatay ve dikey şale

Cam pastör pipeti

3.1.4. Kimyasal maddeler

Metanol (Riedel-de Haen)

Glacial Asetik Asit (Riedel-de Haen)

Etil Alkol (Genkim)

Antifade (Vector)

DAPI (Sigma)

Distile Su

HCl (Merck)

Immersion yağı (Merck)

Sitrik asit (Sigma)

$\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Carlo ERB1a)

NaCl (Merck)

NaOH (Merck)

Pepsin (Sigma)

Rubber Cement (Marabu Fixo gum)

Tween 20 (Sigma)

Immersion yağı (Merck)

3.1.5. Kullanılan problr

LSI EGFR (7p12) SpectrumOrange/ CEP 7 (7p11.1-q11.1) Spectrum Green Probe (Vysis)

LSI 1p36 /1q25 FISH Probe (Vysis)

LSI IGH (14q32) Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe (Vysis)

3.1.6. Kullanılan stok solüsyonlar

Tablo3. 1. Carnoy's Fiksatif Solüsyonu

Metanol	3 kısım
Glasiyal Asetik Asit	1 kısım

Tablo 3. 2. Preparatların Ön Yıkama Solüsyonları

<u>20XSSC Solüsyonu</u>	
NaCl (3 M)	175, 3 gr
Tri Sodyum Sitrat (0.3 M)	88, 24 gr
Distile su	1000 ml
<u>0.1XSSC Solüsyonu</u>	
20XSSC	3 ml
Distile su	597 ml
Tüm solüsyonlar HCl ile pH 7.0 a ayarlanır.	

Tablo 3. 3. Preparatların Denatürasyon Solüsyonu

<u>0. 07 M NaOH</u>		
1M NaOH		14 ml
Distile su		200 ml

Tablo 3. 4. Hibridizasyon Sonrası Solüsyonlar

<u>1XSSC Solüsyonu</u>		
20XSSC		10 ml
Distile su		190 ml
<u>2XSSC Solüsyonu</u>		
20XSSC		20 ml
Distile su		180 ml
<u>2XSSC/Tween-20 Solüsyonu</u>		
20XSSC		20 ml
Tween 20		100 µl
Distile su		180 ml
Tüm solüsyonlar HCl ile pH 7.0 a ayarlanır.		

Tablo 3. 5. Görüntüleme Sistemleri Solüsyonu

<u>DAPI/Antifade Solüsyonu</u>	
2XSSC	20 ml
DAPI	100 µl
Distile su	80 ml

3.2. Yöntem

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji ABD’den gelen ve Patoloji Anabilim Dalı’nda Meningioma tanısı almış 30 olgudan alınan doku örneklerinde *EGFR*, 1p36 ve 14q genleri açısından interfaz FISH analizi uygulanmıştır.

3.2.1. Materyal alımı

Yaptığımız çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı’na başvuran ve Patoloji Anabilim Dalı tarafından histopatolojik olarak incelenerek “Meningioma” tanısı alan 30 olgu dahil edilmiştir. Çalışmamız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Moleküler Sitogenetik laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Olgulara ait dokular ESOGÜ Nöroşirürji Anabilim Dalı’nca operasyon esnasında alınan numunelerden oluşmaktadır.

3.2.2. Moleküler sitogenetik analiz

3.2.2.1. Direkt doku preparasyonu

1. Transport medium içine konulmuş beyin tümörü doku örnekleri en az iki kez transport medium ile yıkanmıştır.
2. Daha sonra doku örnekleri steril küçük boy petri kabına aktarılmıştır. Steril makas, penset ve bistüri yardımıyla çok küçük parçalara ayrılmıştır.
3. Petriye 37°C'deki 1XTripsin EDTA solüsyonundan 2 ml eklenerek 20 dk etüvde bekletilmiştir.
4. Süre sonunda enzimatik olarak da parçalanmış hücre süspansiyonu cam pipetle ekim tüpüne aktarılıp üzerine 5 ml besi yeri eklenmiştir.
5. Besi yeri ve doku örnekleri bulunan tüplere Vortex eşliğinde taze hazırlanmış Carnoy's Fiksatif Solüsyonundan, yavaşça damla damla koyulacak şekilde 5 damla ilave edilerek prefiksasyon yapılmıştır.
6. Prefiksasyon yapıldıktan sonra tüm sıvı plastik pipet ile ortamdan uzaklaştırılmıştır.
7. Ekim tüpüne 4 ml taze hazırlanmış Carnoy fiksatifi eklenip tüpler 1300 rpm'de 8 dakika santrifuj edilmiş ve supernatant atılmıştır.
8. Fiksatif ortamdan uzaklaştırılarak dört kez daha fiksatif ile yıkanmıştır.
9. Son fiksatif ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra taze hazırlanmış %50'lik asetik asitten 2 ml eklenip 10 dakika kadar bu solüsyonla muamele edilmiştir.
10. Süre sonunda parçalanmış doku örnekleri pozitif şarjlı lamlara yayılmışlardır. Hazırlanan preparatlar 1 gece oda ısısında bekletilerek hücrelerin yaşlanması sağlanmıştır.

3.2.3. FISH Analizi

3.2.3.1. FISH tekniğinin uygulanması

FISH tekniğinde Rieder ve arkadaşları tarafından geliştirilen protokol uygulanmıştır (58).

3.2.3.1.1. Preparatların ön yıkaması ve denatürasyonu

1. Preparatlar 1'er dakika olmak üzere sırasıyla % 100-%70-%50-%30 luk alkol serisinden ve 0.1XSSC solüsyonundan geçirilerek dehidre edilmiştir.
2. Dehidratasyon sonrası preparatlar 70°C deki 2XSSC solüsyonunda 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
3. İnkübasyon süresi biten preparatların bulunduğu 2XSSC solüsyonu içeren şale soğuk su içerisine konulmuş ve solüsyon ısısının 37°C'ye gelmesi sağlanmıştır.
4. Sıcaklığı 37 °C'ye düşen 2XSSC içerisindeki preparatlar oda sıcaklığında bulunan 0.07 M'lık NaOH solüsyonuna alınmış ve 1 dakika bekletilerek denatüre edilmiştir.
5. Denatürasyonu takiben oda sıcaklığında bulunan 0.1XSSC ve ardından +4°C'de olan 0.1XSSC ve 2XSSC solüsyonlarında 1'er dakika bekletilerek dehidratasyon ile ön yıkama tamamlanmıştır. Dehidratasyon, preparatlar sırasıyla %30-%50-%70-%100'lük alkollerde 1'er dakika bekletilerek gerçekleştirilmiştir.

3.2.3.1.2.Prob denatürasyonu

1. Çalışmamızda kullanılan problemlerin üretici firmalar tarafından öngörülen denaturasyon prosedürleri uygulanmıştır.
2. LSI EGFR / CEP 7, LSI 1p36/1q25, LSI IGH, (Vysis) problemler 70°C 'de 5 dakika bekletilerek denatüre edilmişlerdir.

3.2.3.1.3.Hibridizasyon

1. Probun bulunduğu ependorf tüpü santrifüj edilerek tüm probun dibeye çökmesi sağlanmıştır.
2. Denatüre edilen preparatlarda belirlenen alana prob (5 µl) eklenmiş ve üzerlerine 24mm'lik lamel kapatılmıştır.
3. Lamel çevresi su girmemesi için rubber cement ile yalıtılmıştır.
4. Preparatlar 37°C'de bir gece nemli ortamda hibridizasyona bırakılmıştır.

3.2.3.1.4. Hibridizasyon sonrası yıkamalar

Bu yıkamalarda spesifik olarak bağlanmayan prob DNA'sının ortamdan uzaklaştırılması ve olgu DNA'sına tam komplementer olan (% 80–100) dizilerin hedef bölgede sabit hale getirilmesi amaçlanmaktadır. Bu amaçla gerçekleştirilen aşamalar:

1. Hibridizasyonu tamamlanan preparatlar etüvden çıkartılarak lamellerin çevresindeki yalıtım maddesi dikkatlice temizlenmiştir.
2. Preparatlar, oda ısısındaki 2XSSC solüsyonunda hafifçe karıştırılarak lameller preparatlardan uzaklaştırılmıştır.
3. Preparatlar 1XSSC solüsyonu ile 74°C'de 5 dakika bekletilmiştir.
4. Sonrasında 2XSSC/T-20 solüsyonunda 5 dakika bırakılmıştır.

3.2.3.1.5. Hibridize olan bölgelerin görüntülenmesi

Bu aşamada prob ve nükleus DNA'sının hibridize olduğu bölgelerin görünür hale getirilmesi amaçlanmaktadır.

1. Hibridizasyon sonrası yıkamaları yapılan preparatlar 4XSSC/DAPI solüsyonunda 2 dakika bekletilmiştir.
2. İki dakikası tamamlanan preparatlara 15 µl antifade eklenmiş ve lamel ile kapatılmıştır. İnceleme aşamasına kadar - 20 °C de ve karanlıkta bekletilmişlerdir.

3.2.3.1.6. Preparatların mikroskopta incelenmesi

Preparatlar Olympus BX-61 Floresan mikroskobunda uygun filtrelerle incelenmiştir. Floresan mikroskoba bağlı kamera ve görüntü analiz sistemi (Applied Imaging) aracılığı ile her olguya ilişkin FISH analiz verileri fotoğraflanmış ve arşivlenmiştir.

3.2.3.1.7. Değerlendirme

Çalışmamızda meningioma tanısı almış 30 olgudan alınan doku örneklerine FISH analizi yapılmıştır. Her olguda 3 farklı FISH probuna ilişkin değerlendirmede prob başına ortalama 100 hücre analiz edilmiştir. Analiz edilen hücre sayısı, doku ve görüntü kalitesine bağlı olarak değişiklik göstermiştir. Atipik hücrelerle beraber normal hücrelerde sayılmıştır. Sinyal değerlendirmeleri yapılırken birbirine çok yakın sinyaller ve sinyal çap büyüklüğü birbirlerinden farklı olan (iki katı ya da daha fazla) değerlendirmeye alınmamıştır.

EGFR gen durumu temel alınarak hastalar 2 kategoriye ayrılmıştır.

1. EGFR FISH-negatif (dizomi)
2. EGFR FISH-pozitif (trizomi, tetrazomi ve gen amplifikasyonu)

FISH pozitifliği değerlendirmeleri yapılırken;

EGFR gen kopya sayısı değişimleri şu şekilde incelenmiştir;

1. İncelenen problemler için literatürler baz alınarak cut off değeri kullanılmıştır.
2. Cut off, %5 olarak değerlendirilmiştir. (40, 63)

Değerlendirilen tüm hücrelerin %5'inden fazlasında amplifikasyon gözlemlendiğinde amplifikasyon pozitif olarak değerlendirilmiştir.

1p36, 14q gen kopya sayısı değişimleri şu şekilde incelenmiştir;

1. İncelenen problemler için literatürler baz alınarak cut off değeri kullanılmıştır.
2. Cut off, %20 olarak değerlendirilmiştir. (51)

Değerlendirilen tüm hücrelerin %20' sinden fazlasında delesyon gözlemlendiğinde delesyon pozitif olarak değerlendirilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

IBM SPSS 20 istatistik programında χ^2 istatistik testi kullanılarak hastaların cinsiyet, yaş ve tümör dokularının histopatolojik durumu, tümör lokalizasyonları ile çalışmada saptanan genetik anomaliler ve gözlenen genetik anomalilerin birbirleri arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Fisher's Exact Testine göre p değerleri hesaplanmıştır ($p < 0.05$). $P < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamız Meningiomalı olguların moleküler sitogenetik analizlerini kapsamakta olup Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışma grubunu, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran 30 beyin tümörlü olgu oluşturmaktadır ve olguların tamamı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından meningioma tanısı almıştır.

Çalışmamızda meningiomalı hastalarda EGFR, 1p36 ve 14q gen kopya sayısı değişimlerinin saptanması, tümör hücrelerini FISH yöntemi ile belirleyebilmek, gen değişimlerin tümör derecesiyle bağlantı kurularak hastalığın progresyonu ile ilgili önceden bilgi edinebilmek, geliştirilecek tedavi yöntemlerine yardımcı olmak, hastalarımızın histopatolojik bilgileriyle sonuçlarımız arasında nasıl bir ilişkinin olduğunu ortaya koymak amaçlanmıştır.

4.1. Araştırma Grubu Bireylerinin Demografik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen toplam 30 olguda ortalama yaş $55,66 \pm 1,58$ olup yaşı en küçük olan olgu 10, en büyük olan ise 74 yaşındadır. Toplam 30 olgunun, 23'ü(%76.7) kadın, 7'si(%23.3) erkektir. Olguların yaşlarına, cinsiyetlerine göre dağılımları Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma grubu hastalarının yaş ve cinsiyet gruplarına göre dağılımları

Yaş	n	%	Kadın	Erkek
<50	9	30,0	7	2
50-59	11	36,7	9	2
60-69	7	23,3	5	2
70-79	3	10,0	2	1
Toplam	30	100	76,7	23,3

Çalışma grubu olgularımızdan 30 meningiomanın, 26 tanesi Benign Meningioma, DSÖ derece I, 4 tanesi ise Atipik Meningioma, DSÖ derece II tümör olarak sınıflandırılmıştır.

30 meningioma olgunun yaşları, cinsiyetleri, tanıları, alt tanı tipleri, tümör dereceleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Tablo 4.3’te ise 30 olgunun tanılarıyla birlikte tümör boyutları ve tümör lokalizasyonları verilmiştir.

Olguların tümü yaşamaktadır.

Tablo 4.2: Çalışma Grubu Hastalarının Yaş, Cinsiyet ve Histopatolojik Özellikleri

HASTA NO	CİNSİYET	YAŞ	TANI	SUBTİP	WHO GRADE
1	K	59	Meningioma*	Psammomatöz	I
2	K	59	Meningioma	Transizyonel (mikst)	I
3	K	57	Meningioma	Transizyonel (mikst)	I
4	K	56	Meningioma	Transizyonel (mikst)	I
5	E	57	Meningioma	Anjiomatöz	I
6	K	49	Meningioma	Transizyonel (mikst)	I
7	K	74	Meningioma	Anjiomatöz	I
8	K	56	Meningioma	Psammomatöz	I
9	E	44	Meningioma	Meningotelyomatöz	I
10	E	67	Meningioma	Meningotelyomatöz	I
11	K	64	Atipik Meningioma**	Atipik	II
12	K	32	Meningioma	Anjiomatöz	I
13	K	70	Meningioma	Psammomatöz	I
14	K	37	Meningioma	Psammomatöz	I
15	E	73	Atipik meningioma**	Atipik	II
16	K	48	Meningioma	Fibroblastik	I
17	E	57	Meningioma	Meningotelyomatöz	I
18	K	58	Meningioma	Mikrokistik	I
19	E	63	Atipik meningioma**	Atipik	II
20	E	39	Meningioma	Fibroblastik	I
21	K	63	Meningioma	Transizyonel (mikst)	I
22	K	66	Meningioma	Mikrokistik	I
23	K	58	Meningioma	Transizyonel (mikst)	I
24	K	57	Meningioma	Psammomatöz	I
25	K	55	Meningioma	Transizyonel (mikst)	I
26	K	10	Atipik Meningioma**	Berrak hücreli	II
27	K	60	Meningioma	Metaplastik	I
28	K	39	Meningioma	Transizyonel (mikst)	I
29	K	74	Meningioma	Meningotelyomatöz	I
30	K	69	Meningioma	Meningotelyomatöz	I

*Meningioma (benign), WHO Grade I

**Atipik meningioma, WHO Grade II

Tablo 4.3: Çalışma Grubu Hastalarının Tanı, Tümör Boyutu ve Tümör Lokalizasyonları

HASTA NO	TANI	TÜMÖR BOYUTU (cm)	TÜMÖR LOKALİZASYONU
1	Meningioma*	2,5x2x0,6	Temporal
2	Meningioma	1x1x1	Temporoparyetal
3	Meningioma	2,2x1,21,4	Temporoparyetal
4	Meningioma	2x2x2	Posterior fossa
5	Meningioma	2x2x2	Frontal
6	Meningioma	3x3x2	Frontal
7	Meningioma	2,5x2,4x1,6	Temporal
8	Meningioma	1x1x1	Torakal
9	Meningioma	5x5x5	Suprasellar
10	Meningioma	5x4,5x4	Torakal
11	Atipik Meningioma	5x5x5	Torakal
12	Meningioma	6x4x3	Paryetal
13	Meningioma	2x2x2	Torakal
14	Meningioma	1x1x1	Frontal
15	Atipik meningioma	5,5x4x2,5	Paryetal
16	Meningioma	4x2	Paryetal
17	Meningioma	4,2x4x2,5	Temporal
18	Meningioma	1,5x1,2x1	Temporal
19	Atipik meningioma	8x4x2	Frontoparyetal
20	Meningioma	2,5x2x0,2	Serebellum
21	Meningioma	4x3x0,2	Frontoparyetal
22	Meningioma	6x5x5	Paryetal
23	Meningioma	1x1x1	Frontal
24	Meningioma	2x2x2	Torakal
25	Meningioma	1,5x1,5x1,2	Temporal
26	Atipik Meningioma	2x2x1,5	Servikal
27	Meningioma	1x1x1	Paryetal
28	Meningioma	3x3x1,5	Frontal
29	Meningioma**	3x4x5	Frontal
30	Meningioma	2x1,5x1	Frontal

*olguların hiçbiri nüks etmemiştir.

**29. Olgunun tümörü subtotal, diğer tüm tümörler total çıkarılmıştır.

4.2. Yöntem ve Değerlendirmeye İlişkin Bulgular

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'ndan gelen ve Patoloji Anabilim Dalı tarafından meningioma tanısı almış 30 olgudan alınan tümör örneklerine direkt doku preparasyonu yapılmış olup FISH yöntemine hazır hale getirildikten sonra floresan işaretli DNA problemleriyle hibridizasyon gerçekleştirilmiştir. Hibridizasyon sonrası EGFR, 1p36, 14q (IGH) genlerine özgü tasarlanan problemlerden alınan sinyaller analiz edilmiştir. Analiz edilen olguların tümünden sonuç alınmıştır. Çalışmamızın başarı oranı %100 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda her olgudan hücre sayısı, hücre miktarı ve görüntü kalitesine bağlı olarak ortalama 100 hücre analiz edilmiştir.

4.3. FISH Analiz Bulguları

Çalışmamızda 30 olguya ait FISH analiz bulguları hastalığın klinik evrelerine bağlı olarak değişiklik göstermiştir; derece II ile belirtilen olgularda derece I olgulara göre daha fazla anomali gözlenmiştir. Olguların doku örneklerinin histopatolojik sınıflamaları, EGFR, 1p36 ve 14q genleri açısından FISH analizi ile değerlendirilmeye alınmış olup Tablo 4.4'te incelenen bölgeler açısından hastalara ait değişimler verilmiştir. 30 örneğe ait patolojik incelemelerde örneklerin tamamına meningiom tanısı konulmuştur.

Hastaların %23,3 (7/30)'ünde *EGFR* gen bölgesinde trizomi, %3,3 (1/30)'ünde tetrazomi, %3,3 (1/30)'ünde amplifikasyon, %20 (6/30)'sinde 1p36 gen bölgesinde delesyon ve %13,3 (4/30)'ünde 14q gen bölgesinde delesyon tespit edilmiştir.

EGFR, 1p36 ve 14q genlerinde gözlenen kopya sayısı artışlarını ve delesyonları saptamak amacı ile FISH yöntemi uygulanarak elde edilen görüntüler Şekil 4.1-4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Çalışma Grubu Hastalarının Histopatolojik Tanıları ve FISH Analiz Sonuçları

(Amp. : Amplifikasyon, Del: Delesyon)

Olgu No	Meningioma tanısı	<i>EGFR(amp,trizomi,tetrazomi)</i>	<i>1p36(del)</i>	<i>14q(del)</i>
1	Meningioma	-	-	-
2	Meningioma	-	+	-
3	Meningioma	-	-	-
4	Meningioma	-	-	-
5	Meningioma	trizomi +	-	-
6	Meningioma	-	-	-
7	Meningioma	-	-	-
8	Meningioma	-	-	-
9	Meningioma	trizomi +	-	-
10	Meningioma	-	+	-
11	Atipik meningioma	amp +	+	+
12	Meningioma	trizomi +	-	-
13	Meningioma	trizomi +	-	-

14	Meningioma	-	-	-
15	Atipik meningioma	trizomi+	-	-
16	Meningioma	trizomi +	-	+
17	Meningioma	-	-	+
18	Meningioma	-	-	-
19	Atipik meningioma	-	+	+
20	Meningioma	-	-	-
21	Meningioma	tetrazomi +	-	-
22	Meningioma	-	+	-
23	Meningioma	-	-	-
24	Meningioma	-	+	-
25	Meningioma	-	-	-
26	Atipik meningioma	-	-	-
27	Meningioma	-	-	-
28	Meningioma	-	-	-
29	Meningioma	-	-	-
30	Meningioma	trizomi +	-	-

4.3.1. EGFR gen bölgesine ait bulgular

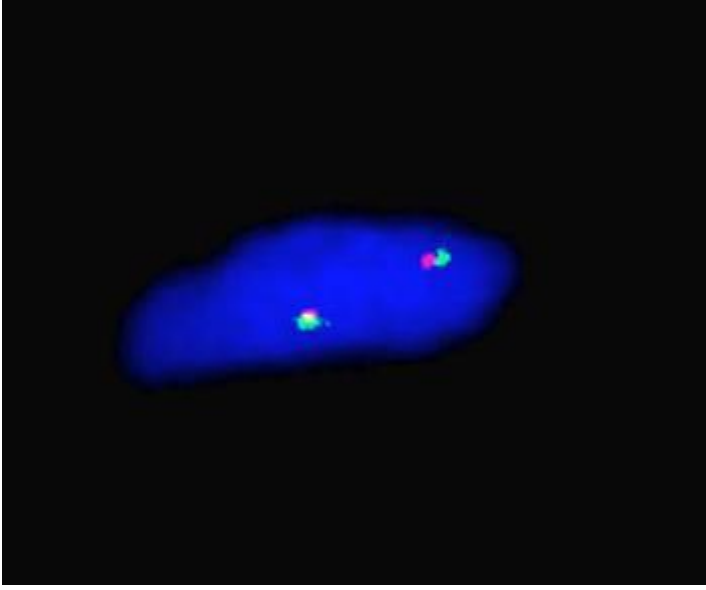
Çalışmamızda, olgularımızın 7 (%23,3)'sinde EGFR geninde trizomi, 1 (%3,3)'inde tetrazomi, 1 (%3,3)'inde amplifikasyon gözlenmiş olup 21 olgu normal olarak saptanmıştır.

30 meningeomalı olgumuzda; EGFR dizomi görülen olgu sayısı kadınlarda 17 (%73,9), erkeklerde ise 4 (%57,1)'dir. Kadın olguların 4 (%17,4)'ünde EGFR trizomi pozitif, erkek olguların 3'ünde (%42,9) EGFR trizomi pozitif olarak saptanmıştır. Kadın olguların 1 (%4,3)'inde EGFR tetrazomi pozitif olup 1 olguda ise EGFR amplifikasyonu pozitif olarak saptanmıştır. Erkeklerde ise tetrazomi ya da amplifikasyon görülen herhangi bir olguya rastlanmamıştır. Tablo 4.5'de olgular EGFR gen değişimleri olgu cinsiyetleri ve tümör dereceleri verilmiştir.

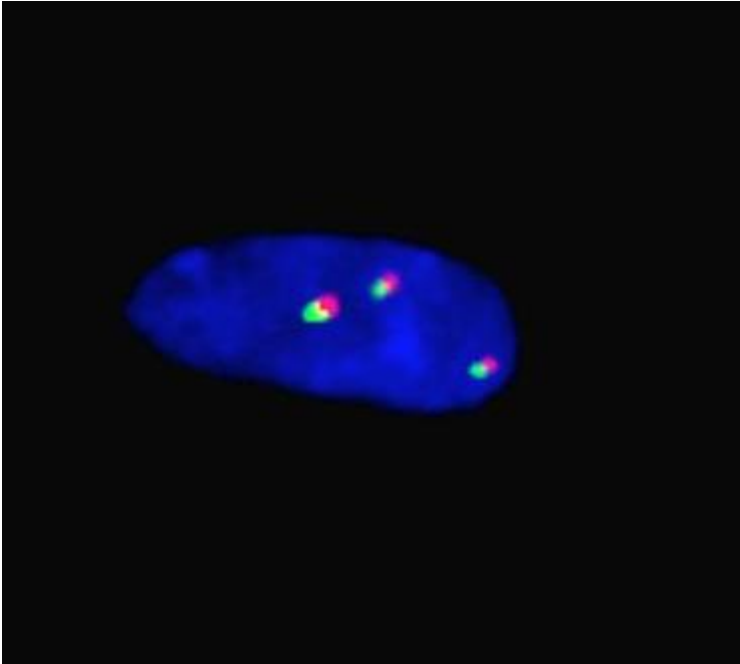
Çalışma grubumuzdaki olguların 7 (%23,3)'sinde EGFR gen bölgesinde trizomi saptanmıştır. Derece I olgularının 6 (%23,1)'sında, derece II olguların 1 (%25)'inde trizomi saptanmıştır. Normal olgular toplamda 21 (%70)'dir. Bu olguların 19 (%73,1)'u derece I, 2 (%50)'si ise derece II'dir. Derece I olgularından 1 (%3,8)'inde tetrazomi, derece II olguların 1(%25)'inde amplifikasyon saptanmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Çalışma grubu hastalarının cinsiyetlerine ve tümör derecelerine göre *EGFR* gen değişimlerine ait bulgular

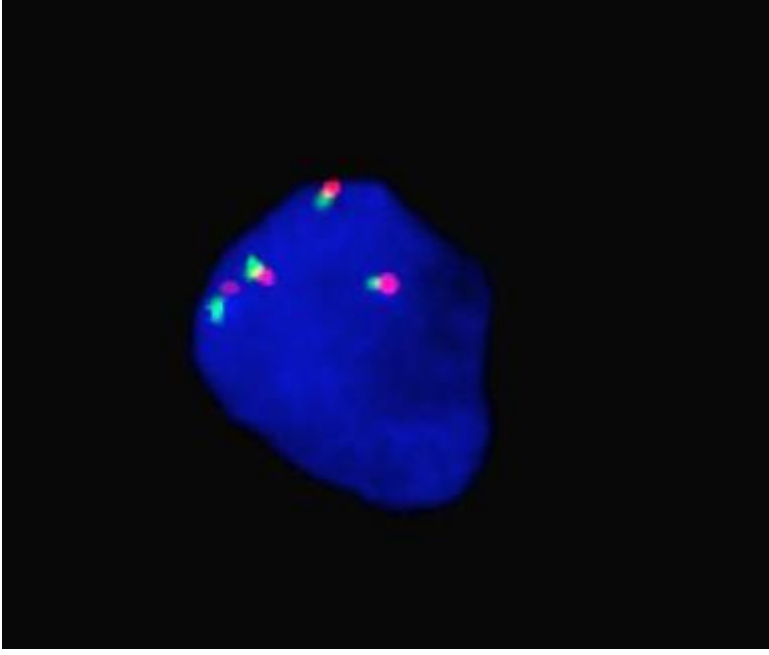
	Kadınlar		Erkekler		Toplam		Grade I		Grade II		Toplam	
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
EGFR dizomi -	17	73,9	4	57,1	21	70	19	73,1	2	50	21	70
EGFR trizomi +	4	17,4	3	42,9	7	23,3	6	23,1	1	25	7	23,3
EGFR tetrazomi +	1	4,3	0	0	1	3,3	1	3,8	0	0	1	3,3
EGFR amp. +	1	4,3	0	0	1	3,3	0	0	1	25	1	3,3
Toplam	23	100	7	100	30	100	26	100	4	100	30	100



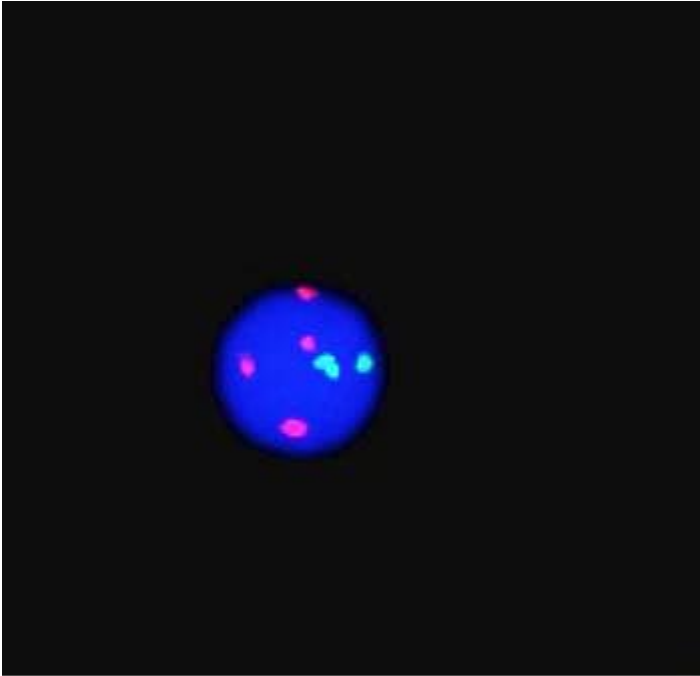
Şekil 4.1. Olgu 6’da görülen EGFR geni dizomisinin FISH görüntüsü
(EGFR kırmızı sinyal, CEP7 yeşil sinyal)



Şekil 4.2. Olgu 5’te görülen EGFR gen trizomisinin FISH görüntüsü
(EGFR kırmızı sinyal, CEP7 yeşil sinyal)



Şekil 4.3. Olgu 21’de görülen EGFR gen tetrazomisinin FISH görüntüsü
(EGFR kırmızı sinyal, CEP7 yeşil sinyal)



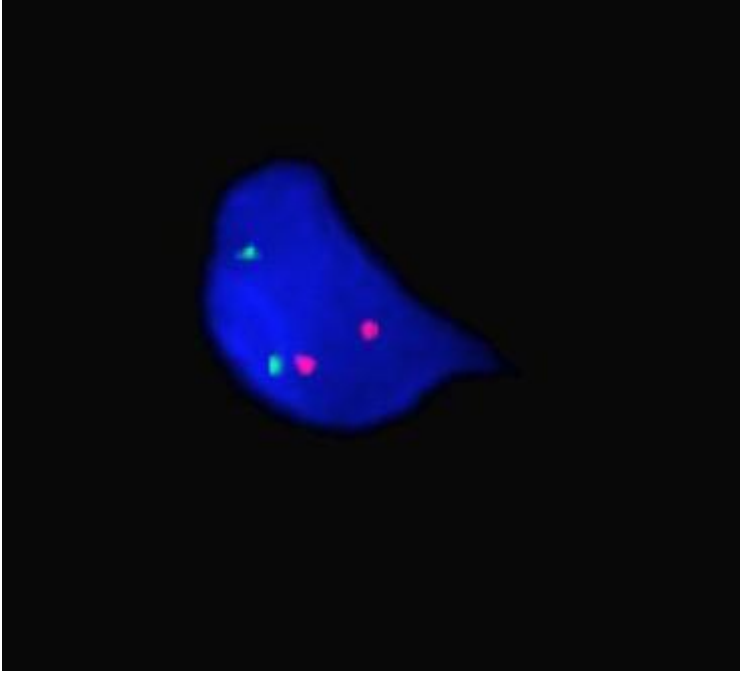
Şekil 4.4. Olgu 11’de görülen EGFR geni amplifikasyonunun FISH görüntüsü
(EGFR kırmızı sinyal, CEP7 yeşil sinyal)

4.3.2. 1p36 Gen Bölgesine Ait Bulgular

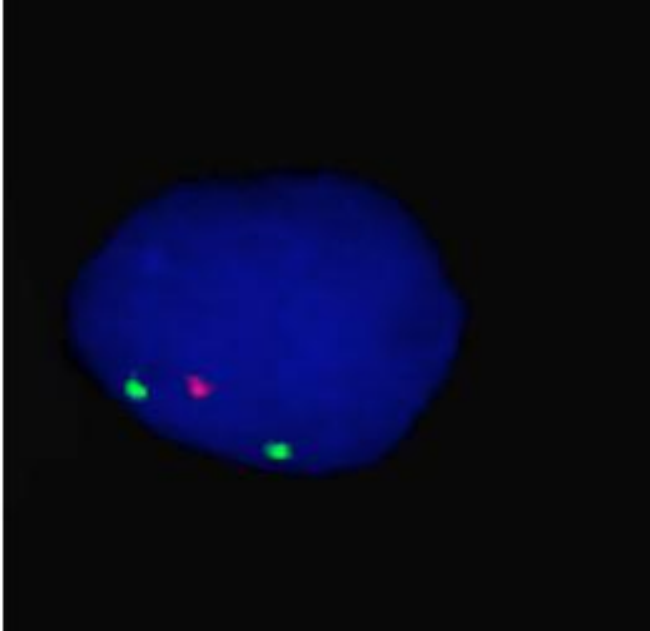
30 Meningiom'lu olgunun 6 (%20)'sında 1p36 delesyonu gözlenmiş olup 23 kadın olgunun 4 (%17,4)'ü, 7 erkek olgunun 2 (%28,6)'si delesyon pozitif olarak değerlendirilmiştir. Delesyon görülmeyen 24 olgunun 19 (%82,6)'u kadın, 5 (%21,4)'i erkek olarak tespit edilmiştir. Tablo 4.6'da tüm olgularda gözlenen 1p36 delesyonları gösterilmiş olup olguların cinsiyet dağılımlarına ve tümör derecelerine göre 1p36 delesyonları gösterilmiştir. Çalışma grubumuzdaki olguların 6'sında 1p36 delesyonu saptanmıştır. Derece I olgularının 4 (%66,7)'ünde, derece II olguların 2 (%50)'sinde 1p36 delesyonu saptanmıştır. Delesyon saptanmayan 24 olgunun 22 (%91,7)'si grade I, 2 (%8,3)'si ise grade II'dir. Olguların gradelerine göre 1p36 gen değişiklikleri Tablo 4.6'de verilmiştir.

Tablo 4.6. Çalışma grubu hastalarının cinsiyetlerine ve tümör derecelerine göre 1p36 gen bölgesine ait bulgular

	Kadınlar		Erkekler		Toplam		Grade I		Grade II		Toplam	
	n	%	n	%	N	%	N	%	n	%	n	%
1p36 del +	4	17,4	2	28,6	6	20	4	15,4	2	50	6	20
1p36 del -	19	82,6	5	71,4	24	80	22	84,6	2	50	24	80
Toplam	23	100	7	100	30	100	26	100	4	100	30	100



Şekil 4.5. Olgu 6’da görülen 1p36 gen bölgesi normal hücre FISH görüntüsü (1p36 kırmızı sinyal, 1q25 yeşil sinyal)



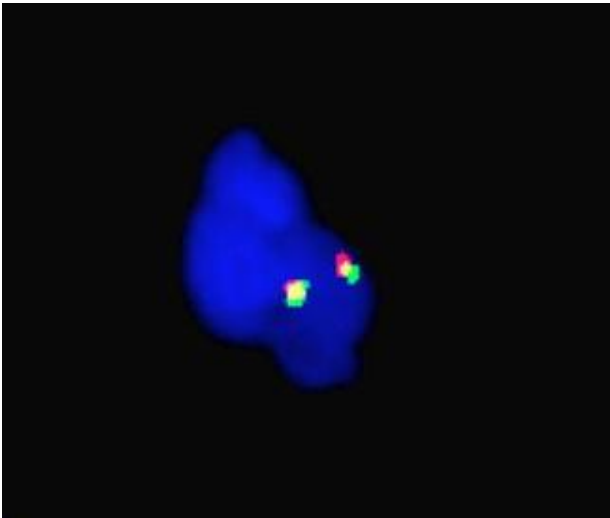
Şekil 4.6. Olgu 19’da görülen 1p36 gen bölgesi delesyonunun FISH görüntüsü (1p36 kırmızı sinyal, 1q25 yeşil sinyal)

4.3.3. 14q (IGH) Gen Bölgesine Ait Bulgular

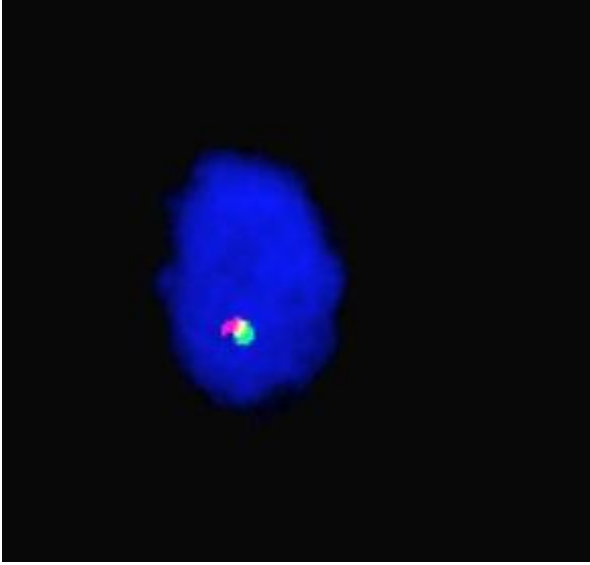
30 Meningiom'lu olgunun 4 (%13,3)'ünde 14q delesyonu gözlenmiş olup cinsiyetlerine göre de 23 kadın olgunun 2 (%8,7)'sinde, 7 erkek olgunun 2 (%28,6)'sinde delesyon gözlenmiştir. Delesyon görülmeyen 26 (%86,7) olgunun 5 (%71,4)'i erkek, 21(%91,3)'i kadındır. Derece I olgularının 2 (% 7,7)'sinde, grade II olguların 2 (%50)'sinde 14q delesyonu saptanmıştır. Delesyon saptanmayan 26 (%86,7) olgunun 24 (%92,3)'ü grade I, 2 (%50)'si ise derece II'dir. Olguların gradelerine göre 14q gen değişiklikleri Tablo 4.7'te verilmiştir.

Tablo 4.7. Olguların cinsiyetlerine ve tümör derecelerine göre 14q (IGH) gen bölgesi değişimlerine ait bulgular

	Kadınlar		Erkekler		Grade I		Grade II		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
14q del +	2	8,7	2	28,6	2	7,7	2	50	4	13,3
14q del -	21	91,3	5	71,4	24	92,3	2	50	26	86,7
Toplam	23	100	7	100	26	100	4	100	30	100



Şekil 4.7. Olgu 18'de görülen 14q (IGH) gen bölgesi normal hücre FISH görüntüsü (14q32 kırmızı, yeşil füzyon probu)



Şekil 4.8. Olgu 11’de görülen 14q (IGH) gen bölgesi delesyonunun FISH görüntüsü (14q32 kırmızı, yeşil füzyon probu)

4.3.4 1p36/14q (IGH) Gen Bölgesine ait Bulgular

Çalışma grubumuzdaki 30 meningiomlu olgunun 1p36/14q (IGH) gen bölgeleri bakımından ortak görüldüğü anomaliler tümör derecelerine göre ayrıntılı olarak Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8. Tümör Derece I ve Derece II olguların 1p36 ve 14q gen bölgesi değişimlerine göre sayıları

	Derece I		Derece II	
	14qdel +	14qdel -	14q del +	14q del -
1p36 del +	0	4	2	0
1p36 del -	2	20	0	2
Toplam	2	24	2	2

4.3.5 Tümör Lokalizasyonu, 1p36/14q (IGH) Gen Bölgelerine ait Bulgular

Çalışma grubumuzdaki 30 meningiomlu olgunun 1p36/14q (IGH) gen bölgeleri için görülen anomaliler tümör lokalizasyonlarıyla birlikte Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9. Tümör lokalizasyonu, 1p36/14q (IGH) gen değişimlerine göre olgu sayıları

Tümör lokalizasyonu		14q del +	Normal	Toplam
Temporal	1p36 del +	1	4	5
	Normal	0	0	0
Temporoparyetal	1p36 del +	0	1	1
	Normal	0	1	1
Paryetal	1p36 del +	0	1	1
	Normal	1	3	4
Torakal	1p36 del +	1	2	3
	Normal	0	2	2
Frontal	Normal	0	7	7
Suprasellar	Normal	0	1	1
Frontoparyetal	1p36 del +	1	0	1
	Normal	0	1	1
Serebellum	Normal	0	1	1
Servikal	Normal	0	1	1
Posterior fossa	Normal	0	1	1

4.4. İstatiksel Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda söz konusu parametreler ve hedef genlerin amplifikasyon durumları için IBM SPSS Statistics 20 programında χ^2 istatistik testi kullanılarak Fisher ve Pearson'a göre p değerleri hesaplanmıştır.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar Chi-Square teste göre; *EGFR* geninde gözlenen trizomi, tetrazomi, amplifikasyonlu tümörler, *1p36* ve *14q (IGH)* genlerinde tespit edilen delesyonlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, cinsiyet, yaş ve grade parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($P>0.05$).

Çalışmamızdaki 30 meningiomlu olgudan 1 atipik meningiomda gözlenen ortak *EGFR*, *1p36*, ve *14q (IGH)* gen anomalisi açısından yapılan istatistiksel analiz sonucunda yukarıda belirtilen parametreler açısından anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($P>0.05$).

5.TARTIŞMA

Çalışmamıza Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalına başvuran ve Patoloji Anabilim Dalı tarafından histopatolojik olarak incelenerek “Meningioma” tanısı konulan 30 olgu alınmıştır. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı sitogenetik ve moleküler sitogenetik laboratuvarlarında meningom olgularına ait tümör dokularından elde edilen interfaz hücrelerinde *EGFR*, **1p36** ve **14q** gen bölgelerine bakılmış ve bulgular literatür eşliğinde tartışılmıştır.

5.1. FISH Yöntemi İle Saptanan Anomalilerle Literatür Bilgilerinin Karşılaştırılması

5.1.1. EGFR gen bölgesi değişimlerinin literatür bilgileriyle karşılaştırılması

Wernicke ve arkadaşları (72) tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada meningiomların WHO derecelendirmeleriyle EGFR gen ekspresyon derecelendirmeleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. İmmünohistokimya yöntemiyle incelenen 85 olgunun 57’si (%67) benign, 23’ü (%27) atipik ve 5’i (%6) malign’dir. Olgu grubu 0’dan 3’e kadar derecelendirilmiştir. Malign olguların %80’i (4/5) 0 ile %20’si (1/5) 1 ile derecelendirilmiştir. Atipik olguların %9’u (3/23) 0, %23’ü (6/23) 1, %66’sı (11/23) 2, %2’si (3/23) 3 ile derecelendirilmiştir. Benign olguların ise %13’ü (5/57) 0, %26’sı (13/57) 1, %48’i (38/57) 2, %13’ü (1/57) 3 ile derecelendirilmiştir. Tüm meningiomların %86’sında EGFR ekspresyonu tespit edilmiştir. Bu sonuçlarla benign/düşük dereceli veya tekrarlayan meningiomlarda EGFR ekspresyonunun klinik olarak yararlı olduğu bildirilmiştir.

Caltabiano ve arkadaşlarının (16) 2009da yaptıkları bir olgu yayınında 71 yaşındaki bir bayan olguda görülen malin fibröz histiyositoma ilişkili tekrarlayan meningiotelyal meningiomada EGFR overekspresyonunu FISH ve immünohistokimyasal (IHC) yöntemler uygulayarak değerlendirmişlerdir. IHC ile EGFR protein boyamasında 3+ olarak saptamışlardır. FISH sonuçlarında ise EGFR amplifikasyonu bulunmamıştır. IHC ve FISH analizleri sonucunda amplifikasyon

bulunamama sebebinin radyoterapi gören bayan olgunun antiEGFR antibodileriyle ve küçük tirozinkinaz inhibitörleri ile tedavisi sonucunda bu sinyal yolağının baskılanabileceği belirtilmiştir.

Çalışmamızda FISH yöntemiyle incelediğimiz 30 meningiomlu olgudan 7 olguda EGFR (%23,3) trizomisi, 1 olguda EGFR (%3,3) tetrazomisi, 1 olguda de EGFR (%3,3) amplifikasyonu saptanmış olup EGFR gen değişimlerinin; tümör lokalizasyonları, cinsiyet ve yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Olgu sayılarının azlığı bunun ilk sebebidir.

Wernicke ve arkadaşlarının (72) yaptıkları çalışmayla, Caltabiano ve arkadaşlarının(16) yaptığı çalışma immünohistokimyasal yöntemde birbirlerini desteklerken Caltabiano ve arkadaşları FISH sonuçlarında bir amplifikasyon tespit edememişlerdir. Bu çalışmalardaki yöntemlerle bizim çalışmamız arasındaki yöntem farklılıkları, olgu sayılarının farklılıkları ve tümör dereceleri arasında benzerlik bulunmadığından dolayı aralarında bir ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamız bu çalışmalarını desteklememektedir.

5.1.2. Kromozom 1p36 gen bölgesi değişimlerinin literatür bilgileriyle karşılaştırılması

Nagasaka ve arkadaşlarının (51) yaptığı çalışmada toplam 23 meningiom olgusunda 1p/19q kromozom durumları FISH analiziyle incelenmiştir. Bu 23 meningiomun 16'sı düşük dereceli ve 7'si atipik meningiomdur. Atipik 7 meningiomun hepsinde 1p delesyonu gösterilmiştir. Düşük dereceli 16 meningiomun ise yalnızca 1 tanesinde 1p delesyonu tespit edilmiştir. Yedi atipik meningiomun 1'inde 19q delesyonu, 1'inde düzensizliği, 2'sinde amplifikasyonu saptanmıştır. Düşük dereceli 16 meningiomun 1'inde 19q monozomisi ve 1'inde 19q polizomisi saptanmıştır. Bu sonuçlarla 1p delesyonlarının literatürle karşılaştırıldığında benign meningiom grubunda düşük olduğuna karar verilerek benign meningiom gruplarında 1p/19q kromozomal değişimlerinin daha fazla olguyla çalışma yapılmasını, hastalığın tekrar etmesi ve ilerlemesiyle bağlantı kurulmasını gerekli görmüşlerdir.

Yılmaz ve arkadaşları (76) tarafından 2005 yılında yapılan çalışmada 50 meningiom olgusunda 1p36 ve 22qter delesyonları FISH yöntemiyle incelenmiştir. Bu 50 olgunun 40 tanesi derece I meningiomdur. Bunlar 1 transisyonel, 2 psammomatöz, 2 fibroblastik, 36 meningiotelyal meningiomdur. Kalan 10 meningiomun 6'sı atipik, 4'ü anaplastik meningiomdur. 1p36 delesyonu 50 olgunun 23'ünde (%46) ve 22qter delesyonu 50 olgunun 33'ünde (%66) saptanmıştır. Derece I meningiomlarda 1p36 delesyonu 1 psammomatöz meningiom olgusunda, 2 fibroblastik meningiom olgusunda, 36 meningiotelyal meningiom olgusunun 15'inde, derece II Atipik meningiomların 6'sının 3'ünde, 4 anaplastik meningiomun ise 2'sinde saptanmıştır. Sonuç olarak meningiom lokalizasyonları ile kromozomal anomaliler arasında bir ilişki bulunamamıştır.

FISH yöntemiyle incelediğimiz 30 meningiomlu olgudan 6 olguda 1p36 (%20) delesyonu tespit edilmiştir. Derece I olgularının 4 (%15,4)'ünde, derece II olguların 2 (%50)'sinde 1p36 delesyonu saptanmıştır. İstatistiksel olarak tümör derecesi ve 1p36 delesyonları arasında olgu sayılarının azlığı sebebiyle anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Nagasaka ve arkadaşlarının (51) yaptığı çalışmadaki 1p kayıpları bizim çalışmamızla ilişkilendirilememiştir. Çalışmalar arasında derece farkları vardır.

Yılmaz ve arkadaşlarının (76) yaptıkları çalışmayla karşılaştırıldığında çalışmamızda anaplastik meningiom bulunmamakta olup benign olgularda delesyon oranımız farklılık göstermektedir. Bunun sebebi olarak benign alt grupları arasındaki farklılıkları gösterilebilir.

Atipik olgularda ise Yılmaz ve arkadaşlarının (76) çalışmasıyla bizim çalışmamız uyumlu olarak (%50) bulunmuştur.

5.1.3. Kromozom 14q gen bölgesi değişimlerinin literatür bilgileriyle karşılaştırılması

Espinosa ve arkadaşlarının (25) 2008’de yapmış oldukları çalışmada 25 meningiom örneği interfaz FISH (iFISH), a-CGH yöntemleriyle incelenmiştir. 24 hastadan, bir olgu tekrar etmekle birlikte 25 meningiom örneğinde kromozom 14 değişimleri belirlenmiştir. (iFISH) çalışmasıyla belirlenen kromozom 14q kayıpları ile monozomi 14 uyumu a-CGH ile konfirme edilmiştir. (iFISH) ile belirlenen kromozom 14q kaybı olan 7 olgunun hepsinde a-CGH ile monozomi 14 saptanmıştır. Bir olgunun kromozom 14q32 bölgesi (iFISH) ile normal saptanmış olup aynı olgudan a-CGH ile monozomi tespit edilmiştir. Onbeş olgu (iFISH) ve a-CGH yöntemleriyle diploid olarak tespit edilmiştir. İki olguda (iFISH) ile kromozom 14q32 kazancı saptanırken a-CGH ile 1 olgunun hücrelerinin %35’inde tetraploid karyotip görülürken, diğer 1 olgunun hücrelerinin %20’sinde 14 trizomisi, 14q32 (iFISH) probuyla gösterilmiştir. Bu çalışmada meningiomlarda kromozom 14q’nun ilk kez yüksek rezolüsyonlu a-CGH profili belirlenmiştir. Sonuç olarak monozomi 14 bu kromozomla ilişkili olan en sık değişiklik olup 14. kromozomun trizomileri ya da kompleks karyotiplerin bir arada oluşu ve kromozom 14q’nun farklı bölgelerinin kaybının yalnızca sporadik olduğu kanısına varmışlardır.

Çalışma grubumuzdaki 30 meningiomlu olgunun 4 (%13,3)’ünde 14q (IGH) delesyonu saptanmıştır. Derece I olgularının 2 (% 7,7)’sinde, derece II olguların 2 (%50)’sinde 14q delesyonu saptanmıştır. Anlamlı bir sonuç elde edilememesinin sebebi istatistiksel olarak olgu grubumuzun gradelere göre dağılımında oluşturulan gruplardaki olgu sayısı yetersizliği sebebiyle olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamız Espinosa ve arkadaşlarının (25) çalışmasıyla karşılaştırıldığında 14q delesyonu bulunan olgu gruplarında monozomi 14 saptanamamıştır. 14q32 gen bölgesi değişimlerinin ise sonuçlarımızla karşılaştırıldığında yüzde oranlarının düşük olması sebebiyle çalışmalar arasında korelasyon olmadığı kanaatini getirmekteyiz

5.1.4. Kromozom 1p36 ve 14q gen bölgesi değişimlerinin literatür bilgileriyle karşılaştırılması

Sonuçlar meningomalarda 1p ve 14q delesyonlarının tümör bağımlı anormal gen ekspresyon kalıtımlarının gelişimini arttırdığı bulgusunu desteklemiş olup schwannomalarda da bu doğrulanmamıştır.

Maillo ve arkadaşları (44) tarafından 2007 yılında yapılan çalışmada 149 benign/grade I meningiom'da on bir farklı kromozom için FISH yöntemi uygulanarak bulunan anomalilerin prognostik etkisi tespit edilmiştir. Kromozom 1p36; kaybı 32 olguda (%23), monozomi 14; 19 olguda (%13), kromozom 7 kazancı ise 36 olguda (%27) saptanmıştır. Onbir olguda 1p/14q delesyonu bildirilmiştir. Sonuç olarak monozomi 14 ve del(1p36)'nın birlikte görülmesi ile tümör çapının büyük olmasının, meningiomlarda diagnostik operasyon sonrası 2,5 yıl içerisinde hastalığın tekrarlama riskini arttırabileceği belirtilmiştir.

Arslantaş ve arkadaşlarının (3) 2002 yılında yaptıkları çalışmada benign, atipik ve anaplastik meningioma gelişimi altında yatan genomik değişimler CGH analizleriyle belirlenmiştir. Bu çalışmada 15 benign, 7 atipik, 3 anaplastik olmak üzere 25 olgu analiz edilmiştir. Benign meningioma olgularının alttıplerinde, meningiotelyal ve transisyonel meningiomalar %66 oranında, psammomatöz meningioma %20 oranında, fibroblastik meningioma %14 oranında bulunmaktadır. Benign olgular 3-7 ay boyunca tekrar etmemiştir. Atipik 7 olgunun 2'si tekrar etmiştir. Anaplastik meningioma hepsi tekrar etmiştir. Beyin tümörünün tekrarıyla genomik anomaliler, tümör lokalizasyonu, tümör çapı arasında herhangi bir ilişki görülmemiştir. Olguların lokalizasyonlarında; 12'si (%48) serebral konveksitede, 6'sı (%24) parasagittal bölgede, 2'si (%8) sfenoid kanatta bulunmaktadır. Benign olguların 7'sinde (%47) kısmi kromozom 22 kaybı saptanmıştır. Bu 7 olgunun 2'sinde kromozom 22'nin tamamının kaybı, 5'inde ise 22q12 bölgesinde delesyon gözlenmiştir. 15 benign olgunun 5'inde (%33) 1p kaybı vardır. 1p kaybı olan bu 5 olgunun 3'ünde kromozom 22 anomalisi tespit edilmemiştir. Atipik meningioma 7 olgunun 6'sında 1p kaybı vardır. 22q ve 10q kaybı 5 olguda, 14q ve 18q kaybı 3 olguda, 17q kazancı 4 olguda, 15q kazancı 3 olguda saptanmıştır. Anaplastik meningioma tüm olgularda 1p kaybı

gözlenmiştir. İki den fazla olguda 9p,10q,14q,15q,18q 22q kayıpları; 12q,15q,18p kazancı tespit edilmiştir. 2 olguda kromozom 17q21-qter bölgesinde yüksek amplifikasyon belirlenmiştir. Malignitenin artması ya da azalmasına rağmen tüm meningiom tiplerinde en yaygın olarak kromozom 22 delesyonu tespit edilmiştir. Kromozom 10q ve 14q kaybı atipik ve anaplastik meningiomlarda belirlenmiştir. Sonuç olarak 1p delesyonlarının meningioma başlangıcı ve ilerlemesinde büyük rol oynayabildiği ve 1p/14q delesyonlarının tümör genesisinde ilk hedef olabileceği belirtilmiş olup sonraki çalışmalar için delesyon ve amplifikasyon bölgelerinin tanımlanmasında genlerin haritalanmasıyla meningiom başlangıç ve progresyonunun mekanizmasının aydınlatılmasına ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

Maillo ve arkadaşlarının (44) yaptıkları çalışmadaki 1p36 kayıpları ve 14q delesyonları bizim çalışmamızı desteklemektedir. Bulgularımız birbirine paralel olmakla birlikte bu iki delesyonun birlikte görülmesinde Maillo ve arkadaşları (44) tarafından tümör çapının büyük olması ve operasyon sonrası 2,5 yıl içerisinde hastalığın tekrarlama riski olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise böyle 1 olgu bulunmaktadır.

Çalışmamızda 1p/14q delesyonları tümör dereceleri ve lokalizasyonları, olgu cinsiyetleri, yaş incelendiğinde olgu sayısı azlığından dolayı yeterli istatistiksel grup oluşturulamamış olup anlamlı bulunamamıştır. Arslantaş ve ark.larının yaptığı çalışmaya göre uyumsuz olmasına rağmen nüks olguları her iki çalışmada da bulunmamaktadır. Bunun nedenlerinden biri olarak 1 yıl sonra kontrol için hastaların gelmemesi ya da herhangi bir şikayetle olguların tekrar başvurmamasını örnek gösterebiliriz. her iki çalışmada da tümör lokalizasyonları ile tümör çapları arasında bir ilişki saptanamamıştır. del(1p/14q) için çalışmalar arasında ilişki kurulamaması sebebinin çalışma yöntemleri arasındaki farklılıktan kaynaklandığı kanaatindeyiz.

5.1.5. EGFR, 1p36 ve 14q gen bölgesi değişimlerinin literatür bilgileriyle karşılaştırılması

Pelz ve arkadaşları (55) tarafından 2007 yılında yapılan çalışmada tekrarlayan anaplastik meningiomada konvansiyonel sitogenetik, FISH, CGH analizleriyle tümörigenezisin moleküler temelini anlaşılmaya çalışılmıştır. Konvansiyonel sitogenetik analizlerde kompleks karyotipte 4p kazancı, 5p kaybı, 7p kazancı, 8q kazancı, kromozom 19 kazancı saptanırken; CGH tekniğinde 1p, 10p, 10q, 14q delesyonları, monozomi 22, 22q delesyonları ve 7p kazancı saptanmıştır. Sonuç olarak anaplastik meningioma kompleks kromozom yapısının kötü huylu fenotipiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

Arslantaş ve arkadaşları (4)'nın 2003 yılında spinal meningioma tümörigenezisinde tüm genom değişikliklerinin olası mekanizmalarını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada CGH tekniği ile 16 parafin bloklu spinal meningioma örneği analiz edilmiştir. Onbir örnekte genomik değişimler saptanmıştır. Tümör lokalizasyonları ile genomik değişimlerin arasında bir ilişki bulunamamıştır. Onaltı olgunun 15'i derece I, 1 tanesi ise derece II'dir. Onbeş grade I olgunun 5'inde herhangi bir anomali saptanmamıştır. Diğer 10 derece I olguları ve 1 derece II olgusunda anomaliler saptanmıştır. Bunlar; kromozom 22'nin tamamen kaybı ya da kısmi kaybı 7 derece I olguda, 1 tane de derece II meningioma olgularında saptanmıştır. Delesyon 9p, 2 derece I olgusunda, 1 derece II olgusunda olmak üzere 3 olguda tespit edilmiştir. Delesyon 1p, 1 grade I olgusunda ve 22q delesyonuyla beraber 1 derece II olgusunda olmak üzere 2 olguda tespit edilmiştir. Amplifikasyon 17q 1 tane derece I olgusunda ve çoklu anomalilerle beraber 1 tane derece II olgusunda olmak üzere 2 olguda saptanmıştır. 10q25-qter delesyonu ve 5p amplifikasyonu yalnızca derece II olan 1 olguda saptanmıştır. Sonuç olarak bu anomalilerin benign olgulara spesifik olabileceği ileri sürülmüştür. İleriki çalışmalarda farklı tümör seviyelerinde, geniş serilerde spinal meningioma moleküler mekanizmalarının aydınlatılması gerekliliği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamız Pelz ve arkadaşları (55) tarafından yapılan çalışmayla karşılaştırıldığında olgu gruplarındaki tümör dereceleri farklılığından dolayı anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Arslantaş ve arkadaşlarının (4) yaptıkları çalışmayla karşılaştırıldığında ise aralarında tümör derecelerindeki olgu sayısı farklılığı sebebiyle bir ilişki kurulamamıştır. Derece farklılığından kaynaklanan sonuç uyumsuzluğu söz konusu olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda FISH yöntemiyle incelediğimiz 30 meningiomlu olgudan 7 olguda EGFR (%23,3) trizomisi, 1olguda EGFR (%3,3) tetrazomisi, 1 olguda EGFR (%3,3) amplifikasyonu, 6 olguda 1p36 (%20) delesyonu, 4 olguda 14q (%13,3) delesyonu tespit edilmiş olup istatistiksel olarak tümör lokalizasyonları, gradeleri ve kötü prognozla ilişki bulunmadığı saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlam bulunamamasının sebebinin olgu azlığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızda olgularında hastalık tekrarı olmamıştır.

Meningiomlu 30 olgumuz için literatürde belirtilen oranlar karşılaştırıldığında; Tartışmada yer alan literatürlerden Maillo ve ark.ları (44) tarafından 2007 yılında yapılan çalışmayla sonuçlarımızın gen anomalileri açısından uyumlu olduğu saptanmıştır. Monozomi 14 ve del (1p36)'nın birlikte görülmesi ile tümör çapının büyük olması belirtilen literatürle karşılaştırdığımız çalışmamızda aynı anomali gördüğümüz yalnızca 1 olgumuzun tümör çapının büyük olması uyumlu olarak saptanmıştır. Literatürde belirtilen bu anomali görülen olgularda operasyon sonrası 2,5 yıl içerisinde hastalığın tekrarlama riskinin artabileceği belirtilmiş olup çalışmamızla karşılaştırdığımızda olgularımızda nüks olmamıştır.

Atipik olgularda ise Yılmaz ve arkadaşlarının (76) çalışmasıyla bizim çalışmamız uyumlu olarak (%50) bulunmuştur.

Tartışmada yer alan diğer literatürlerdeki sonuçlarla farklı oranda verilerle karşılaşmaktayız. Literatürler ve çalışmamız arasındaki farklılığı olgu grubumuzun azlığı, tümör derecelerindeki olgu sayısının orantısızlığı ile ilişkilendirebiliriz.

Çalışmamızdaki veriler ele alındığında olgu sayısının artırılması kanaati getirilip tümör dereceleri aynı olan olguların sayılarının aynı olacağı bir çalışmada daha iyi

sonuçlar elde edilebileceği görüşünde yiz. Bununla birlikte FISH haricinde ekspresyon analizleri ile de sonuçların güvenilirliğinin desteklenebileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı tarafından opere edilen ve Patoloji Anabilim Dalı tarafından histopatolojik olarak incelenerek “Meningioma” tanısı alan 30 olgunun tümör örnekleri çalışılmıştır. Çalışma grubumuzdaki 30 meningeomlu olgunun (evre I ve evre II) tümör örneklerinden direk doku preparasyonu yapılmış olup sonrasında EGFR, 1p36 14q gen değişimlerini incelemek amacıyla FISH analizi yapılmıştır. Olguların yaşları, cinsiyetleri, tümör çapları, lokalizasyonları, evreleri, rekürrensi incelenerek genetik değişimlerle ilişkileri karşılaştırılmıştır. Elde edilen veriler literatürlerle birlikte tartışılmıştır.

Meningeomlu doku örnekleriyle çalışmamızın sonucunda;

1. EGFR dizomisi olguların %70’inde, trizomisi % 23,3’ünde, tetrazomisi %3,3’ünde ve amplifikasyonu olguların %3,3’ünde, tespit edilmiştir.
2. 1p36 delesyonu tekrar olgusu bulunmadığı için rekürrens olgularında incelenememiştir. Olguların %20’sinde tespit edilmiştir.
3. 14q delesyonu olguların %13,3’ünde saptanmıştır.
4. İstatistiksel sonuçlar, *EGFR*, *1p36* ve *14q* genlerindeki kopya sayısı artışları ve ifade kayıpları arasında, olguların da azlığı sebebiyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır.
5. 30 meningeomlu olgu içinden 2 atipik olguda 1p36 ve 14q gen delesyonları tespit edilmiş olup (Tablo 4.8) istatistiksel çalışmalar sonucunda elde edilen verilerle tümör lokalizasyonları arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamız Türkiye’de yapılan çalışmalar içerisinde EGFR, 1p36 ve 14q gen bölgelerinin birlikte incelendiği ilk çalışmadır.

Çalışmamızdan elde edilen verilerin anlamlı olabilmesi için, farklı evrelerdeki meningeomlu örneklerde daha geniş olgu serilerinde, rekürre olgular dahilinde

alışılması gerektiği kanaatindeyiz. İleriki çalışmalarda yardımcı diğer moleküler teknikler (Western blot, Southern blot, Array CGH) ile çalışmanın gerçekleştirilmesi meningoımların tümör progresyonunun, genetik yapılarının anlaşılmasında ve sonuçlarımızın desteklenmesinde faydalı olacağını düşünmekteyiz.

7.KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Albanese, V., Platania, N., 2002, Spinal intradural extramedullary tumors, J Neurosurg SCI, 46:18-24 p.
2. Alberto, OrfaoSavagues, J.S., Taberero, M.D., Mai' llo, A., Espinosa, A., Rasillo, A., Diaz, P., Ciudad, J., Lopez, A., Merino, M., Goncalves, J.M., Santos-Briz, A., Morales, F., Orfao, A., 2004, Intratumoral patterns of Clonal Evolution in Meningiomas as Defined by Multicolor interphase fluorescence in situ hybridization (FISH), Journal of Molecular Diagnostics 6:317–325 p.
3. Arslantaş, A., Artan, S., Öner, Ü., Durmaz, R., Müslümanoğlu, H., Atasoy, M.A., Başaran, N., 2002, Comparative genomic hybridization analysis of genomic alterations in benign, atypical and anaplastic meningiomas, Acta Neurol Belg, 102, 2, 53-62 s.
4. Arslantaş, A., Artan, S., Öner, Ü., Durmaz, R., Müslümanoğlu, H., Atasoy, M.A., Başaran, N., 2003, Detection of chromosomal imbalances in spinal meningiomas by comparative genomic hybridization, Neurol Med Chir (Tokyo), 43, 1, 8-12 p.
5. Arslantaş A., 2006, Benign, atipik ve malign meningiomlardaki genomik değişiklikler, Türk Nöroşirürji Dergisi, 16, 1,13-14 s
6. Artan, S., 1996, FISH tekniğinde kullanılan problar ve özellikleri, Teorik ve Pratik Floresan İn Situ Hibridizasyon, Ed.Başaran, N.; GENTAM, Eskişehir, 14-25 s.
7. Artan, S., 1996, Rutin FISH uygulamaları, Teorik ve Pratik Floresan İn Situ Hibridizasyon, Ed. Başaran, N.; GENTAM, Eskişehir, 34-59 s.
8. Avcı, Ç.B.,Susluer, S.Y., Dodurga, Y., Akalın, T., Cogulu, O., Dalbastı, T., Oktar, N., Gunduz, C., 2011, Anaplastik Beyin Tümörlerinin Tanı ve Prognozunda Tümör Süpressör Genlerin ve Onkogenlerin Önemi, Journal of Neurological Sciences (Turkish), 28, 4, 563-580 s.
9. Aykanat, Ö., Çalıkoglu, Ç., 2010, Sekretuar Tip Meningiom: Olgu Sunumu, Sinir Sistemi Cerrahisi Derg, 3(1), 13-15 s.
10. Başaran, N., 1999, Tıbbi Genetik.7.Baskı, Güneş ve Nobel Tıp Kitabevi, Bursa,
11. Bayramcı, N.S., Koçbilir, L.Y., Açık, L., Vural, G.U., Kılıç, M., Tez, M., Koç, M., Erçekmak, N., 2010, Screening Of Three Exons Of The Ret Proto-oncogene İn Turkish Patients With Papillary Thyroid Carcinoma, Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi Cilt:5 No:2, s.54-61
12. Bethke, L., Murray, A., Webb, E., Schoemaker, M. et al., 2008, Comprehensive analysis of DNA repair gene variants and risk of meningioma, J Natl Cancer Inst., 100, 4, 270-6 p.
13. Boyacı, S., Aksoy, K., 2007, Malign Meningiolar, Türkiye klinikleri dergisi, cilt 3, sayı 34
14. Bozgeyik, Z., Öztürk, T., Dağlı, A.F., Kaplan, M., Oğur, E., 2009, Menenjiomlarda Difüzyon Ağırlıklı MRG Bulgularının Histopatolojik Sonuçlarla Karşılaştırılması Fırat Tıp Dergisi, 14(1): 47-51s.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

15. Brena, R.M., Costello, J.F., 2007, Genome-epigenome interactions in cancer, *Hum Mol Genet.*,16, 1, 96-105 p.
16. Caltabiano, R., Parisi, G., Albanese, V., Lanzafame, S., 2009, Epidermal growth factor receptor overexpressed malignant fibrous histiocytoma associated with recurrent meningiothelial meningioma, *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 49, 11, 523-527 p.
17. Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS), 2008, 2007-2008 primary brain tumors in the united sates statiscal report
18. Choy, W., Kim, W., Nagasawa, D., Stramotas, S., Yew, A., Gopen, Q., Parsa, A.T., Yang, I., 2011, The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments, *Neurosurg Focus*, 30, 5, E6
19. Conrad, M.D., Schonauer, C., Pelissou-Cuyotat, I., Morel, C., Madarassy, C., Deruty, R., 2001, Recurrent lumbosacral metastases from intracranial meningioma. Report of a case and review of the literature, *Acta Neurochirurgica*, 143,9, 935-937 p.
20. Cushing, H., Eisenhardt, L., *Meningiomas: Their classification, Regional Behaviour, Life History, and surgical End Results.*, 1938, Springfields, 11. Charles C Thomas
21. Çefle, K., 2009, Kanser Genetiği, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Klinik Gelişim 50-59s.
22. De Angelis, L.M., Loeffler, J.S., Mamelak, A.N., 2008, *Cancer management handbook*, 11th edition
23. Durak, B., 2005, Hematolojide FISH, Moleküler Hematoloji ve Sitogenetik Alt Komitesi Temel Moleküler Hematoloji Kurs Kitapçığı, 13 s.
24. Durak, B., 2006, Akut lösemilerde FISH paneli ve prognoz, Türk Hematoloji Derneği'nin bilimsel alt çalışmalarından bilimsel alt komite kursları, akut lösemi kursu, kurs kitapçığı 15-18 s.
25. Espinosa, A.B., Mackintosh, C., Maíllo, A., Gutierrez, L., Sousa, P., Merino, M., Ortiz, J., de Alava, E., Orfao, A., Taberner, M.D., 2008, Array- based comparative genomic hybridization of mapped BAC DNA clones to screen for chromosome 14 copy number abnormalities in meningiomas, *Eur J Hum Genet.*,16, 12,1450-8 p.
26. Frau, D.V., Usai, P., Dettori, T., Caria, P., De Lisa, A., and Vanni, R., 2006, Fluorescence in situ hybridization patterns in newly diagnosed superficial bladder lesions and corresponding bladder washings, *Cancer Genetics and Cytogenetics*, Volume 169, Issue1, 21-26 p.
27. Garcia, D.M., Fulling, K.H., 1985, Junenile pilocytic astrocytoma of the cerebrum in adults; a distinctive neoplasm with favorable prognosis, *J Neurosurg*, 63,382-386 p.
28. Geoffrey, M.C., Hausman, Er., Hucre: Molekuler Yaklaşım, 2006, (Cev: Sakızlı, M., Atabey, N.), İzmir Tıp Kitabevi, İzmir, 592-640s.
29. Goodwin, J.W., Crowley, J., Stafford, B., Jaeckle, K.A., Thownsend,J.J., 1993, A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory menengiomas; a southwest Oncology Group Study., *J Neurooncol*, 15,75-77 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

30. Hanft, S., Canoll, P., Bruce, J.N., 2010, A review of malignant meningiomas: diagnosis characteristics, and treatment. *J Neurooncol*, 99, 3 433-443 p.
31. Harada, T., Irving, R.M., Xuereb, J.H. et al., 1996, Molecular genetic investigation of the neurofibromatosis type 2 tumor suppressor gene in sporadic meningioma, *J Neurosurg*, 84, 847-851 p.
32. Hinton, O.R., Kovacs, K., Chandrasoma, P.T., 1999, Cytologic features of secretory meningioma., *Acta Cytologica*, 43(2),121-5 p.
33. Hobbs, J., Fardo, D.W., Cieply, K., Dacic, S., Hamilton, R.L., Horbinski, C., 2011, Glioblastoma survival varies according to degree of EGFR amplification, *Neuro-Oncology*, 13,3
34. Holland, H., Mocker, K., Ahnert, P., Kirsten, H., Hantmann, H., Koschny, R., Bauer, M., Schober, R., Scholz, M., Meixensberger, J., Krupp, W., 2011, High resolution genomic profiling and classical cytogenetics in a group of benign and atypical meningiomas, *Cancer Genetics*, 204, 10, 541-549 p.
35. Horbinski, C., Miller, C.R., Perry, A., 2011, Gone FISHing: clinical lessons learned in brain tumor molecular diagnostics over the last decade, *Brain Pathol.*, 21, 1, 57-73 p.
36. Ishino, S., Hashimoto, N., Fushiki, S., Date, K., Mori, T., Fujimoto, M., Nakagawa, Y., Ueda, S., Abe, T., Inazawa, J., 1998, Loss of material from chromosome arm 1p during malignant progression of meningioma revealed by fluorescent in situ hybridization , *Cancer.*, 83, 2, 360-6 p.
37. Kalkan, R., 2011, Gliblastomalı olgularda mutasyon ve metilasyon paternlerindeki değişikliklerin araştırılması, ESOGÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Doktora Tezi, 111 s.
38. Karakaş, Z., 2007, Beyin tümörlerinde sitogenetik ve moleküler sitogenetik analizler, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, 93 s.
39. Keskiner, F., 2008, İntrakraniyal Yer Kaplayıcı Lezyonların Saptanmasında 0.5 m ve 1m Gadolinium Şelatlarının İntraindividüel Karşılaştırılması, Radyolojik Uzmanlık Tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, 52 s.
40. Kumar, V., Cotran, R., S., 2003, Robbins, S.L., 2003, Robbins Temel Patoloji, 7.baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul
41. Kuriyama, N.J.R., Kuriyama, H., Israel, M.A., 1999, Molecular genetics of brain tumors. *Arch. Neurol.* 56,439-441 p.
42. Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K., Burger, P.C., Jouvett, A., Scheithauer, B.W., Kleihues, P., 2007, WHO classification of tumours of the central nervous system (4th Ed.), International Agency for Research on Cancer (IARC) Lyon, 10-11 p.
43. Mahmood, A., Caccamo, D.V., Tomecek, F.J., Malik, G.M., 1993, Atypical and malignant meningiomas: a clinicopathological review. *Neurosurgery*, 33, 955-963 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

44. Maillo, A., Orfao, A., Espinosa, A.B., Sayagués, J.M., Merino, M., Sousa, P., Lara, M., Tabernero, M.D., 2007, Early recurrences in histologically benign/grade I meningiomas are associated with large tumors and coexistence of monosomy 14 and del(1p36) in ancestral tumor cell clone, *Neuro Oncol.*, 9, 4, 438-446 p.
45. Malmer, B.B., Henriksson, R.R., Gronberg, H.H., 2003, Familial brain tumours genetics or environment? A nationwide cohort study of cancer risk in spouses and first degree relatives of brain tumor patients, *Int J Cancer*, 106,2, 260-263 p.
46. Martínez-Glez, V., Alvarez, L., Franco-Hernández, C., Torres-Martin, M., de Campos, J.M., Isla, A., Vaquero, J., Lassaletta, L., Castresana, J.S., Casartelli, C., Rey J.A., 2010, Genomic deletions at 1p and 14q are associated with an abnormal cDNA microarray gene expression pattern in meningiomas but not in schwannomas, *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 196, 1, 1-6 p.
47. Mawrin, C., Perry, A., 2010, Pathological classification and molecular genetics of meningiomas, *J Neurooncol*, 99, 379-391 p.
48. Mirimanoff, R.O., Dosoretz, D.E., Linggood, R.M., Ojemann, R.G., Martuza, R.L., 1985, Meningioma analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection, *J Neurosurg*, 62:18-24 p.
49. Moore, K. and Kim, Swapan, L., 2010, Glioblastoma Molecular Mechanisms of Pathogenesis and Current Therapeutic Strategies, Springer Science+Business Media, Primary Brain Tumors: Characteristics, Practical Diagnostic and Treatment Approaches, 43 p.
50. Nakasu, S., Fukami, T., Jito, J., Nozaki, K., 2009, Recurrence and regrowth of benign meningiomas, *Brain Tumor Pathol* 26:69-72 p.
51. Nagasaka, T., Gunji, M., Hosokai, N., Hayashi, K., Fujino, M., Ikeda, H., Ito, M., Inao, S., 2010, Fluorescent in situ hybridization 1p/19q deletion/imbalance analysis of low-grade and atypical meningiomas, *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 50,1, 27-32 p.
52. Nagashima, G., Aoyagi, M., Yamamoto, S., Wakimoto, H., Tamaki, M., Yamamoto, K., Fujimoto, T., Hirakawa, K., 2001, Involvement of dysregulated c-myc but not c-sis/PDGF in atypical and anaplastic meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg* 103, 1, 13-18 p.
53. Nussbaum, R.L., McInnes, R.R., Willard, H.F., Thompson&Thompson, 2005, *Tıbbi Genetik*, Guneş Kitabevi, 592-640s.
54. Özer, Ö., Şahin, F.I., Aydemir, F., Özen, Ö., Yılmaz, Z., Altınörs, N., 2009, HER-2/neu Gene Amplification in Paraffin- Embedded Tissue Sections of Meningioma Patients, *Turkish Neurosurgery* , 19 2, 135-138 s.
55. Pelz, A.F., Klawunde, P., Skalej, M., Wieacker, P., Kirches, E., Schneider, T., Mawrin, C., 2007, Novel chromosomal aberrations in a recurrent malignant meningioma, 174, 1, 48-53 p.
56. Perry, A., Meningiomas., In: McLendon R., Rosenblum M., Bigner D.D. (eds), Russell & Rubinstein's pathology of tumors of the nervous system, 7th ed, London: Hodder Arnold, 2006: 427-474 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

57. Rao, S., Sadiya, N., Doraiswami, S., Prathiba, D., 2009, Characterization of morphologically benign biologically aggressive meningiomas, *Neurol India*, 57:744-748
58. Rieder, H., Bonwetsch, C., Janssen, LAJ., Maurer, J., Janssen, IWG., Schwartz, S., Ludwig, WD., Gassmann, W., Bartram, CR., Thiel, E., Löffler, H., Gökbuget, N., Hoelzer, D., Fonatsch, C., 1998, High rate of chromosome abnormalities detected by fluorescence in situ hybridization using BCR and ABL probes in adult acute lymphoblastic leukemia, *Leukemia*, 12:1473-1481
59. Rogers, L., Gilbert, M., Vogelbaum, M.A., 2010, Intracranial meningiomas of atypical (WHO grade II) histology., *J Neurooncol*, 99(3),393-405 p.
60. Salvati, M., Artico, M., Caruso, R., Rocchi, G., Orlando, E.R., Nucci, F., 1991, A report on radiation-induced gliomas, *Cancer*, 67, 2, 392-397 p.
61. Sağlık Bakanlığı, 2011, Türkiye Sağlık İstatistikleri 2009, Kalkan Matbaacılık, Ankara, 173 s.
62. Sahin, F.I., Yilmaz, Z., Yagmurdu, M.C., Atac, F.B., Ozdemir, B.H., Karakayali, H., Demirhan, B., Haberal, M., 2006, Clinical findings and HER-2/neu gene amplification status of breast carcinoma patients, *pathology oncology research*, 12, 211-215 p.
63. Sav, A., 2006, Beyin Tümörlerinin Tanı ve Evrelemesinde Genetik Yöntemler, *Genetics in Neuro- Oncology*
64. Sav, A., 2007, SSS Tümörleri Sınıflandırması ve Nöropatolojik Tanı, *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci.*, 3(34):1-20 p.
65. Schiff, D., 2001, Gliomas arising in organ transplant recipients: an unrecognized complication of transplantation?, *Neurology*, 57(8):1486-8p.
66. Shapiro, J.R., 2002, Genetic alteration associated with adult diffuse astrocytic tumors, *Am J Med Genet (Sem Med Genet)*, 115:194-201 p.
67. Şekerci, Z., Oral, N., Uğurluoğlu, Ö., Çolpan, E., Uğur, A., 2004, Evaluation of forty-five atypical and malignant meningioma cases: Over the 12-years follow-up period, *Turk Neurosurg*, 14:12-20 s.
68. Taberner, M.D., Maillo, A., Gil-Bellosta, C.J., Castrillo, A., Sousa, P., Merino, M., Orfao, A., 2009, Gene expression profiles of meningiomas are associated with tumor cytogenetics and patient outcome, *Brain Pathol.*, 19, 3, 409-420 p.
69. Tada, T., Ishii, K., Oshima, S., Hara, H., Kobayashi, S., 1992, Secretory meningioma associated with numerous meningothelial rosettes. *Acta Neuropathol (Berl)*, 84(3),342-5 p.
70. Vogelstein, B., Kinzler, K.W., *Genetic basis of human cancer*, MC Newyork: Graw Hill 2002
71. Wan, T.S., Ma, E.S., 2012, Molecular cytogenetics: an indispensable tool for cancer diagnosis, *Chang Gung Med J.*, 35, 2, 96-110 p.
72. Wernicke, A.G., Dicker, A.P., Whiton, M., Ivanidze, J., Hyslop, T., Hammond, E.E.H., Perry, A., Andrews, D.W., Kenyon, L., 2010, Assessment of epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in human meningioma, *Radiation Oncology*, 5, 46 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

73. Wiemels, J., Wrensch, M., Claus, E.B., 2010, Epidemiology and etiology of meningioma, *J Neurooncol*, 99, 307-314 p.
74. William, S.K., Cummings, M.R., 2000. *Genetik Kavramlar*, (Cev.: Oner,C.), Palme Yayıncılık, Ankara, 635-636s.
75. Yakut, T., Bekar, A., Doygun, M., Acar, H., Egeli, U., Ogul, E., 2002, Evaluation of relationship between chromosome 22 and p53 gene alterations and subtype of meningiomas by the interphase-FISH technique. *Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis*, 22: 217-225 p.
76. Yilmaz, Z., Sahin, FI., Atalay, B., Ozen, O., Caner, H., Baybek, M., Demirhan, B., Altinörs, N., 2005, Chromosome 1p36 and 22qter deletions in paraffin block sections of intracranial meningiomas, *Pathol Oncol Res.*, 11, 4, 224-228 p.
77. Zang, K.D., 2001, Meningioma: a cytogenetic model of a complex benign tumor, including data on 394 karyotyped cases, *Cytogenet Cell Genet*, 93: 207-220 p.

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı : İlgin Gizem BEDİR
Doğum Tarihi : 9.10.1987
Doğum Yeri : Ankara /merkez
Uyruğu : T.C.
Cinsiyet : Kadın
Medeni Hali : Bekar
Adres : Ballıbaşa Sok Mehtap Apt. 105/3 K.Esat
ÇANKAYA-ANKARA
E-Posta : ilgin_087@hotmail.com
Telefon : 0 (505) 803 48 84

Eğitim Durumu

2009-2013 : ESOĞÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Programı
2005-2009 : ESOĞÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü-Eskişehir
Lisans
2001-2004 : Seyranbağları Lisesi-Ankara
Lise
1993-2001 : Teğmen Kalmaz İlköğretim Okulu-Ankara
İlkokul

Yabancı Dil

İngilizce (Orta Seviyede)