

Meningiomlardaki Kromozomal Anomaliler

Chromosomal Abnormalities in Meningiomas

AYŞE GÜL ZAMANI, H. GÜL DURAKBAŞI, AYNUR ACAR, OSMAN ACAR, ERTUĞ ÖZKAL

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, (AGZ, HGD, AA)
ve Nöroşirürji Anabilim Dalı (OA,EÖ), Konya

Geliş Tarihi: 15.11.2000 ⇔ Kabul Tarihi: 12.1.2001

Özet: Çalışmanın amacı, meningiomlarda rastlanan karyotipik anomalileri tanımlamak, tümörlerin histopatolojik özellikleri ve yerleşim yerleri ile birlikte değerlendirmektir. Sitogenetik analizler 28 olguluk çalışma grubundan kurulan hücre kültürlerinden elde edilen metafazların GTG-bandlama yöntemiyle gerçekleştirildi ve değerlendirmeler ISCN 1995'e uygun olarak yapıldı. Elde edilen verilere göre, kromozomal anomalisi olmayan olgu sayısı 10(%36), sadece monozomi 22'li olgu sayısı 8 (%28.6), monozomi 22'ye ek olarak 1., 4., 8., 10., 12., 15., 17., 19., ve 20. kromozomlarla, X ve Y kromozomlarına ait anomalilere sahip olgu sayısı 10(%36) idi. Toplam kromozomal anomalili olgu sayısı 18(%64) olarak saptandı. Olguların ikisinde kompleks translokasyonlar, birinde klonal olarak değerlendirilemeyen çeşitli yapısal kromozomal anomaliler izlendi. Diğer olgularda çeşitli otozomal kromozomlara ve cinsiyet kromozomlarına ait kayıplar mevcuttu. Histopatolojik tiplemeye meningoepitelyal olan olguların altında, fibroblastik olan olguların üçünde, transisyonel olan olguların dördünde, psammomatöz, angioblastik ve anaplastik olan olguların ise tümünde karyotipik anomali mevcuttu. Kromozom anomalileri ve tümörün yerleşim yeri arasındaki ilişki gözden geçirildiğinde, karyotipik anomali saptanan 18 olgudan 12'sinde tümörün beyin konveksitesine yerleştiği görüldü. Sonuçlarımıza göre, meningiomlarda kromozom 22'nin sık kayba uğramasının yanında, çeşitli diğer klonal karyotipik anomaliler ortaya çıkmakta, biyolojik ve patolojik bulguların çeşitliliğine yol açmaktadır.

Abstract: The aim of this study was to identify the most frequent karyotypic abnormalities in meningiomas associated with histopathology and anatomic sites of tumor origin. Cytogenetic analysis of 28 cultured human meningiomas were performed by GTG-banding and evaluated according to ISCN 1995. It was revealed that 10(% 36) had normal karyotype, 8 (% 28.6) had monosomy 22 which was the sole abnormality and 10 (% 36) had structural abnormalities or loss of chromosomes 1,4, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 20, X and Y in addition to monosomy 22. Various chromosomal abnormalities were found in 18 (% 64) of these cases. Two cases exhibited complex translocations, in one patient various types of structural and numerical but non-clonal chromosomal abnormalities were found. Numerical alterations involving autosomal and sex chromosomes were detected in others. Karyotypic abnormalities were detected in six of meningoepithelial and three of fibroblastic and four of transitional, and all of psammomatous, angioblastic and anaplastic meningiomas. Correlation between tumors locations and their karyotypes were evaluated and it was seen that 12 of 18 cases whose tumors were located on the brain convexity had chromosomal abnormalities. Our results illustrated that, in addition to the frequent loss of chromosome 22, numerous other clonal karyotypic abnormalities exist in meningiomas, reflecting the heterogeneity of biological and pathological findings.

Anahtar Kelimeler: kromozomal anomali, meningiom, monozomi 22, sitogenetik

Key Words: chromosomal abnormalities, cytogenetics, meningioma, monosomy 22.

GİRİŞ

Meningiomlar beyin dışından araknoidin meningotelyal hücrelerinden köken aldığı varsayılan selim hücre yapısı ve klinik seyri olan tümörlerdir. Nadir olarak yerleşim yeri, histopatolojik özellikleri, lokal davranışları ve uzak metastazları ile malign özellikler gösterirler (5, 7).

Meningiomlar sinir sisteminin sık görülen primer tümörlerindedir. Tüm intrakraniyal primer beyin tümörlerinin %13 - 19'unu ve intraspinal tümörlerin %25'ini oluştururlar (1,3,18). Meningiomların bir kısmı ölüme kadar belirti vermemekte ve ancak yapılan otopsielerde saptanabilmektedir (25).

Meningiomların etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Tümör oluşumunun genetik temellere dayandığı artık büyük ölçüde kabul edilmektedir. Meningiomlarda gözlenen sitogenetik düzensizlikler de bu görüşü desteklemektedir. En sık rastlanan kromozomal düzensizlik 22. kromozomun tümünün ya da bir parçasının kaybıdır. Kromozom 22 dışındaki diğer kromozomlara ait yeniden düzenlenmeler veya sayısal düzensizlikler de tanımlanmıştır (4,6,7). Monozomi 22 tümörögenезisinin erken döneminde gerçekleşmektedir. Buna karşılık, translokasyonlar, disentrik ve ring kromozomlar, markerler içeren kompleks karyotipler daha sonraki dönemlerde ortaya çıkmakta, histopatolojik atipi ve agresiflik ile birlikte görülmektedir.

Bu çalışmada, meningiomlara özgü ve sıklıkla tekrarlayan sayısal ve yapısal kromozom düzensizliklerini tesbit etmek, hastalığın prognozu açısından klinisyenleri yönlendirici sonuçlara ulaşabilmek ve ayrıca ileride yapılması düşünülen moleküler çalışmalar için alt yapı oluşturabilmek amaçlanmıştır.

GEREÇLER VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı ve Nöroşirürji Anabilim Dalı tarafından 1997-1999 yılları arasında yürütülen çalışmaya meningiom öntanısı almış olan 36 olgu dahil edildi. Tümörlerin histopatolojik değerlendirilmesi S.Ü.T.F. Patoloji ABD'de yapıldı.

Ameliyat edilen olgulardan elde edilen tümör dokusu steril transport solüsyon içerisinde Tıbbi Genetik Doku Kültürü Laboratuvarına ivedilikle gönderildi. Doku, steril şartlarda makas ve pensle koterize edilmiş tümör ve yağ dokusundan

temizlenerek, iki kere steril besiyeri ile yıkandı, daha sonra steril bistüri yardımıyla küçük parçalar haline gelinceye kadar parçalandı. Üç adet kültür ekim kabına (T 25 flask) %10 FCS, %1 penisilin-streptomisin solüsyonu, %1 L - Glutamin içeren RPMI 1640 besiyerinden 3 ml konuldu ve alt üst edilerek ekim kaplarının iç yüzeyi iletildi. Doku parçaları steril pastör pipeti yardımıyla ekim kaplarının tabanına yayılarak yapılandırıldı ve böylece eksplantat hücre kültürleri kuruldu. 37°C'de %5 CO₂ içeren etüvde ters olarak 5-6 saat inkübasyona bırakılan kültür ekim kapları alt üst edilerek, iki gün süre ile kültürler hiç dokunulmadı. Bu süre sonunda kültürler invert mikroskopta kontrol edilerek, her gün düzenli olarak takip işlemi yapıldı. Belirli aralıklarla, sabah saatlerinde olmak kaydıyla besi ortamı değiştirildi. Uygun sayıda mitoz sıklığına ulaşıldığı gün "harvest" işlemi uygulandı. Kültür kabına son konsantrasyonu 0.2 mg / ml olacak şekilde kolşisin ilave edildi. Kültürler 2-6 saat 37 °C'de % 5 CO₂'li etüvde inkübe edildi. Tripsin-EDTA (%0.05) ile kültür ekim kaplarının tabanından sökülerek toplanan hücreler santrifüjlenerek çöktürüldü. Üstte kalan kısım atılarak hipotonik solüsyon (0.075 M KCl) ilave edildi ve 37°C'de 20 dakika inkübe edildikten sonra santrifüjlenerek üstte kalan kısım atıldı, 3:1 metanol:asetik asit ile fiksasyon işlemi uygulandı. Fiksasyon işlemi üç kez tekrarlandı. Rutin şekilde hazırlanan, üç gün oda sıcaklığında kurutulan preparatlar Seabright'ın modifiye GTG-bandlama tekniği kullanılarak bandlandı (21, 31). Araştırmaya dahil edilerek metafaz elde edilen olguların preparatları incelenerek gözlenen sayısal ve yapısal kromozomal düzensizlikler ISCN 1995'e göre değerlendirildi (15). Karyotiplenecek metafazlar Macintosh PSI bilgisayarda MacKtype 5.5 programıyla karyotiplenerek Epson SC 850 (AT) yazıcıda baskıları yapıldı.

SONUÇLAR

Meningiom ön tanısı ile ameliyat edilen 36 olgu materyalinin dördü yüzeye tutunamama ve yeterli metafaz elde edememe, bir tanesi bakteriyel kontaminasyon ve üçü histopatolojik tanının meningiom ile uyumlu olmaması sebebi ile değerlendirme dışı bırakıldı. Geriye kalan 28 olgu çalışma grubunu oluşturdu. Kromozom analizleri gerçekleştirilen toplam 28 olgunun cinsiyet, yaş, patolojik tanı, tümör yerleşim yeri ve karyotipik bulguları Tablo I'de özetlendi. Tablodaki verilere göre araştırma grubunu oluşturan olguların 19'u (%68) kadın, 9'u (%32) erkek idi. Kadın olguların yaşları 28-66 yıl (ortalama 50.3), erkek olguların yaşları ise 35-66 yıl (ortalama 53.7) arasında dağılım gösteriyordu.

Tablo I: Meningiomlu olguların histopatolojik ve kromozomal bulguları

Hasta no	Cins	Yaş	Patolojik Tanı	Anatomik Lokalizasyonu	Kültür Gün Sayısı	Metafaz Sayısı	Karyotip
1	K	66	Psammomatöz	Konveksite	22	8	45,XX,-22[5] 44,X,-14,-22[3]
2	K	34	Anjioblastik	Posterior fossa	16	12	45,XX,-22
3	K	63	Meningotelyal	Konveksite	21	14	46,XX
4	K	64	Meningotelyal	Konveksite	7	11	45,XX,-22[5] 45,XX,r(10)(::p14→q26:),-22 [3] 46,XX,t(2;7)(2pter→2q31::7q32→qter; 7pter→7q32::2q31→2qter),del(6)pter→q12:) [3]
5	K	49	Fibroblastik	Bazal	15	7	46,XX
6	E	66	Anaplastik	Konveksite	12	6	45,XY,-22[3] 45,XY,t(4;7),(4pter→4q28::7p15→ 7pter;7qter→7p15::4q28→4qter),- 8,t(10;22)t(10;22)(10qter→10p12::22p11→ 22pter),(22qter→22p11::10p12→ 10pter),del(4)(pter→q13:), del(11)(pter→ q14:),-15,+mar[3]
7	K	45	Transisyonel	Konveksite	13	18	46,XX
8	K	34	Transisyonel	Konveksite	20	10	46,XX
9	K	42	Transisyonel	Konveksite	13	10	45,XX,-22
10	K	42	Meningotelyal	Posterior fossa	11	14	46,XX
11	K	63	Fibroblastik	Konveksite	12	11	46,XX
12	E	47	Anaplastik	Konveksite	18	9	46,XY[5] 44,XY,-22,-22[4]
13	K	53	Transisyonel	Bazal	16	8	45,XX,-22
14	K	36	Meningotelyal	Konveksite	18	15	45,XX,-22
15	K	56	Psammomatöz	Bazal	15	19	45,XX,-22
16	E	63	Transisyonel	Konveksite	12	14	46,XY
17	K	44	Fibroblastik	Konveksite	19	8	45,XX,-22 [4] 45,XX,-19,-22+mar [4] rastgele telomerik asosiasyonlar ve disentrikler
18	E	35	Fibroblastik	Konveksite	15	13	45,XY,-22[7] 44,XX,-1,-22[6]
19	K	65	Transisyonel	Spinal	17	6	46,XX
20	K	55	Meningotelyal	Konveksite	12	14	45,XX,-22[6] 44,X,-X,-22[5] end 44,X,-X,-22[3] rastgele 4., 8., 12., 17., 19. ve 20. kromozomlarda kayıp
21	K	56	Meningotelyal	Bazal	16	16	46,XX[11] 44,XX,-17,-22[5]
22	E	65	Meningotelyal	Bazal	23	13	45,XY,-22
23	K	28	Fibroblastik	Konveksite	21	9	45,XX,-22 rastgele disentrik, ring, münit kromozomlar, endomitoz rastgele 8, 17, 19, 20. kromozomlarda kayıp
24	E	42	Transisyonel	Konveksite	11	28	45,XY,-22
25	E	53	Meningotelyal	Konveksite	10	6	46,XY
26	E	63	Meningotelyal	Konveksite	21	8	46,XY
27	E	50	Transisyonel	Konveksite	18	14	46,XY[5] 45,XY,-22[5] 44,X,-Y,-22[4]
28	K	61	Meningotelyal	Spinal	18	22	45,XX,-22

Tablo II: Meningiomlu olguların karyotipik bulgularına göre dağılımı

Karyotip	Olgu Sayısı	Kadın Olgu Sayısı	Erkek Olgu Sayısı	Kadın/Erkek
Normal karyotip	10	7	3	2.3/1
Sadece monozomi 22 içeren karyotip	8	6	2	3/1
Monozomi 22 + diğer kromozomal anomaliler	10	6	4	1.5/1
Toplam	28	19	9	2.1/1

Tablo III: Meningiomlu olgularda tümörlerin histopatolojik dağılımı

Tümörün histopatolojik tipi	Hasta sayısı	Anormal karyotipli olgu sayısı (%)
Meningotelyal	10	6 (33.3)
Fibroblastik	5	3 (16.7)
Transisyonel	8	4 (22.2)
Psammomalöz	2	2 (11.1)
Angioblastik	1	1 (5.6)
Anaplastik	2	2 (11.1)
Toplam	28	18 (100)

Tablo IV: Meningiomlu olgularda tümörlerin yerleşim yerlerine göre dağılımı

Anatomik yerleşim	Olgu Sayısı	Normal Karyotipli Olgu Sayısı	Anormal karyotipli Olgu Sayısı(%)
Bazal	5	1	4 (22.2)
Konveksite	19	7	12 (66.6)
Posterior Fossa	2	1	1 (5.6)
Spinal Kord	2	1	1 (5.6)
Toplam	28	10	18 (100)

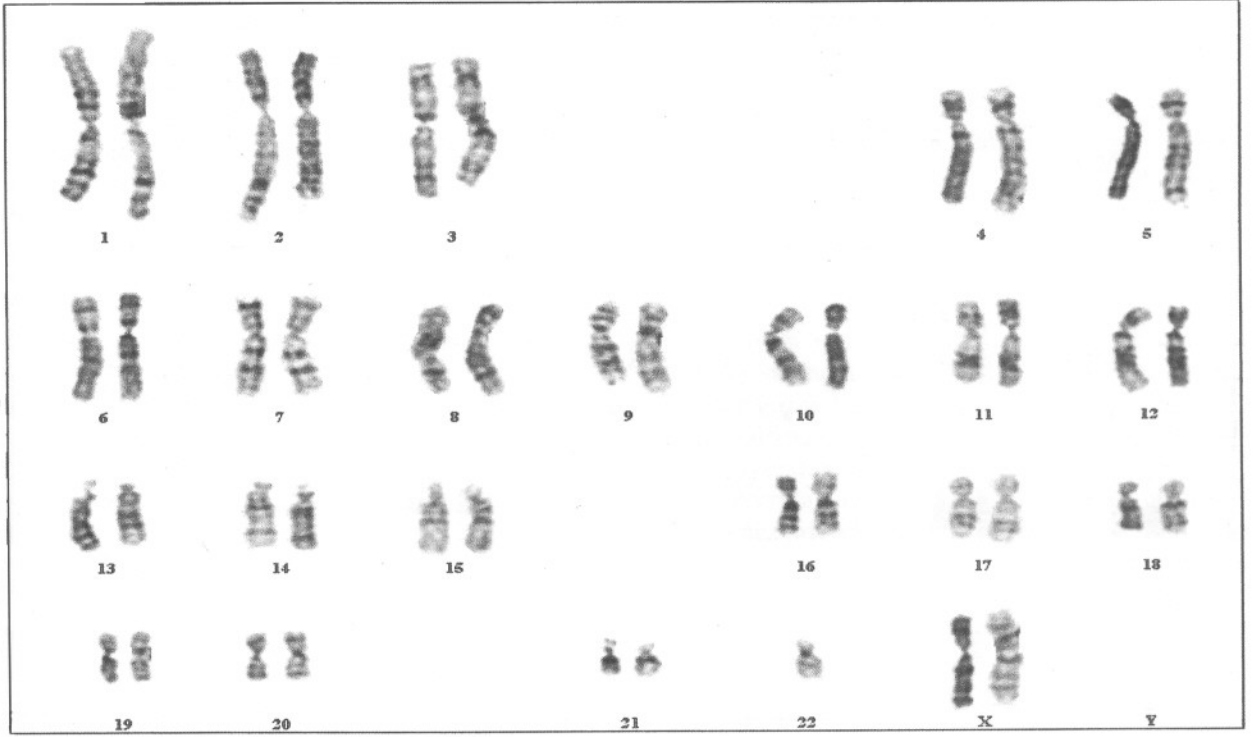
Sitogenetik bulgulara göre 10 olgunun karyotipi normaldi. Olguların 18'inde (%64) anormal karyotip saptandı: sekiz (%28.6) olguda monozomi 22, on (%36) olguda monozomi 22'ye eşlik eden ek sayısal ve yapısal klonal anomaliler mevcuttu. Monozomi 22'ye ek olarak kromozomal anomalisi olan biri erkek, biri kadın iki hastada kompleks translokasyonlar mevcuttu. Geriye kalan olgularda monozomi 22'ye eşlik eden çeşitli kromozomları içeren sayısal klonal anomaliler bulunmakta idi. Bu olgulardan birinde yaygın disentrikler, ring, marke, minüte kromozomlar ve endomitoz mevcuttu. Olgulara ait bazı karyotip örnekleri Şekil 1-3'de verildi. Kromozomal düzensizliklerin olguların cinsiyetine göre dağılımı Tablo II'de görülmektedir.

Patoloji raporları esas alınmak üzere yapılan histopatolojik değerlendirme sonucu olgular altı ana grupta toplandı Tablo III. Anormal karyotip en sık menigitelyal (% 33.3), en az angioblastik (% 5.6) meningiomlarda görüldü.

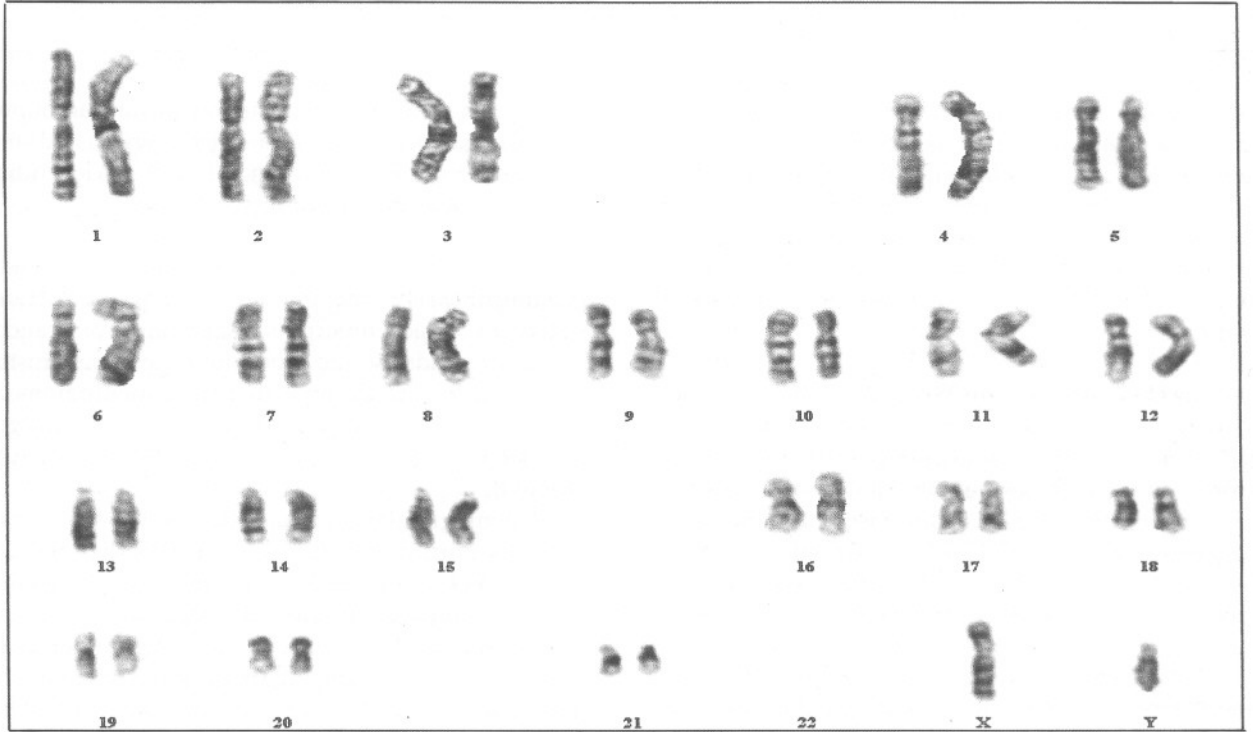
Meningiomların 19'u (%68) beyin konveksitesine, beşi (%18) bazaline, ikisi (%7) posterior fossaya ve ikisi (%7) spinal korda yerleşim gösteriyordu. Anormal karyotip en sık beyin konveksitesine (%66.6), en az posterior fossa ve spinal korda (%5.6) yerleşim gösterenlerde saptandı Tablo IV.

TARTIŞMA

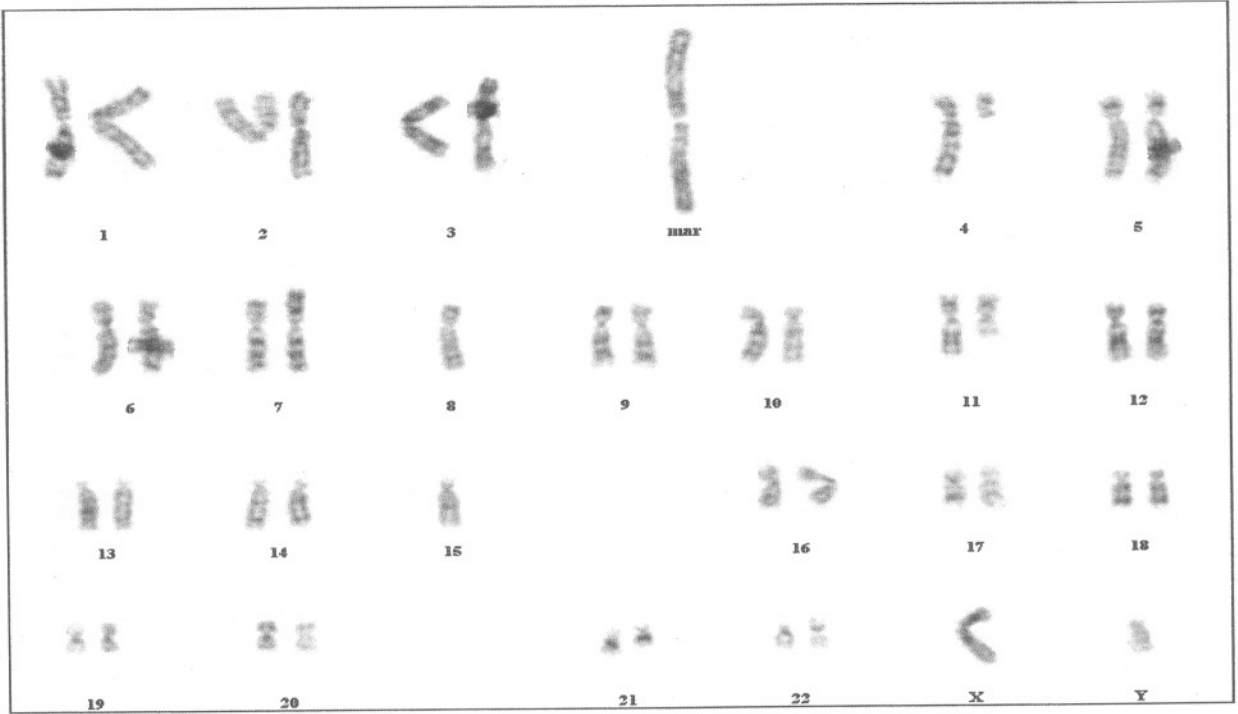
Çalışmamızda, normal kromozom kuruluşuna sahip olgu oranı %36, saf monozomi 22'li olgu oranı % 28.6, monozomi 22'ye eşlik eden karyotipik anomalilere sahip olgu ise %36'dır. Yapılan çalışmalarda monozomi 22 oranı % 20-36 olarak bildirilmiştir (22,34) Verilerimiz literatür verileriyle uyumludur. İnsan meningiomalarında monozomi 22'nin ortaya çıkışının rastgele olmadığı ve kromozomal değişikliklerin belirgin bir değişim seyri izlediği ortaya konmuştur (2, 4, 35). Zang (35)'in bulgularına göre bazı meningiomalar başlangıçta hiçbir kromozomal anomali sergilemezken, bazıları



Şekil 1: 15. Olguya ait karyotip örneği Karyotip: 45, XX, -22



Şekil 2: 12. Olguya ait karyotip örneği Karyotip:44, XY, -22, -22



Şekil 3: 6. Olguya ait karyotip örneği

Karyotip: 45, XY,t(4;7),(4pter →4q28::7p15→7pter;7qter→7p15::4q28→4qter),-8,
t(10;22)(10qter→10p12::22p11→22pter), (22qter →22p11::10p12→10pter),
del(4)(pter →q13:), del(11)(pter →q14:),-15,+mar[3]

normal karyotip/monozomi 22 mosaisizmine sahiptirler. Mozaik yapıyı daha sonra saf monozomi bunu da bir ya da daha fazla kromozomun kaybı izler. Daha sonra da kromozomal yeniden düzenlemeler (translokasyonlar, ring, disentrik ve marker kromozomlar v.b.) tabloya eşlik eder. Normalden anormal karyotipe doğru kronolojik bir gidiş söz konusudur.

İncelediğimiz toplam 28 olgudan 10'unda (%36) monozomi 22'ye eşlik eden kromozom anomalileri saptanmıştır. Bu anomaliler çoklukla ilave bir kromozomun kaybı şeklindedir. Monozomi 22'ye eşlik eden kromozom kayıpları çeşitli araştırmacılar tarafından da gösterilmiştir (4,5,17,22,23). En sık rastlanan kayıplar 1., 4., 8., 12., 15., 17., 19., 20. kromozomlara ve X ve Y kromozomlarına aittir. Y kromozomu kaybı da meningiomlarda sık olarak bildirilen bir anomalidir (20,35). Aslında Y kromozomunun kaybı yalnızca meningiomlarda değil, pek çok kötü huylu tümörde gözlenmiş ve tümöre spesifik bir anormallik olmadığı öne sürülmüştür (8). İki olguda kompleks translokasyonlar tesbit edilmiş ve bu olguların nüks

meningiom olduğu saptanmıştır. Bu durum karyotipik düzensizliklerin oranı ile tümör agresifliği arasında bir ilişki olduğunu bildiren çalışmalarını destekleyen bir sonuç olarak değerlendirilmiştir (27, 35).

Çalışmamızda yalnızca bir olguda hiperploidi izlenmiştir (31) 267 meningiomyı kapsayan bir seride sadece 15 vakada hiperploidi saptanmış, öte yanda başka bir seride ise hiç hiperploidi gözlenmemiştir (4,31). Bu durum da hiperploidin meningiomda nadiren görülen bir yapısal düzensizlik olduğu görüşü ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir (Tablo I).

Meningiomların kadınlarda erkeklere nazaran daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Çeşitli serilerde kadın erkek oranı 1.8-2.6 arasında değişmektedir (6,28,35). Meningiomların karyotipik özellikleri ile cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirildiği zaman hem monozomi 22'ye sahip olan bulguların, hem de monozomi 22'ye ilave kromozom düzensizlikleri taşıyan olguların cinsiyet oranları arasında anlamlı farklılıklar olmadığı bildirilmiştir (22, 36).

Ancak bu çalışmada monozomi 22 içeren olgularda kadın erkek oranı 3/1; ilave kromozom düzensizliği içeren olgularda 1.5 olarak bulundu. Literatürde bildirilen verilerden farklı olan bu sonuçların olgu sayımızın sınırlı olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Karyotipik farklılıklara rağmen, meningiomlara kadınlarda daha sık rastlanmasının nedeni tümörögenezisde hormonal modülasyonun varlığıyla açıklanabilir (16).

Meningiomlarda tümörün karyotipi ile histopatolojik yapısı ve klinik seyir arasındaki ilişkinin varlığı ise tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar fibroblastik tümörlerde meningotelyal tümörlere nazaran daha yüksek oranda anormal karyotipik bulgulara rastlandığını bildirmişlerdir (7,11). Casalone ve ark (6) psammomatöz meningiomlarda, Al Saadi ve ark (4) transisyonel meningiomlarda karyotipik düzensizliklerin oranını yüksek olarak saptamışlardır. Griffin ve ark (13) ise karyotipik düzensizliklerin tüm histopatolojik tiplerden eşit oranda görüldüğünü (%45-50) sadece fibroblastik tipde bu oranın yüksek olduğunu (%76) bildirmişlerdir. Farklı araştırmalardan elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında karyotip ve histopatolojik alt gruplar arasında kesin bir ilişkinin var olduğu söylenememektedir. Çalışmamızda meningotelyal tümörlerin altısında, transisyonel tümörlerin dördünde, fibroblastik tümörlerin üçünde karyotipik düzensizlikler saptanmıştır. Psammomatöz, angioblastik ve anaplastik meningiom tanısına sahip olguların tümünde ise karyotipik anomali mevcuttur.

Kromozomal düzensizlikler ve tümörün yerleşim yeri arasında ilginç bir ilişkiye dikkat çekilmiş ve konveksiteye yerleşen tümörlerin çoğunda monozomi 22 ve kompleks karyotiplerin saptandığı ileri sürülmüştür (33). Bizim çalışmamızda da karyotipik düzensizlikler saptanan 18 olgudan 12'si konveksitede yer almaktadır. Deprez ve ark (10) bazale yerleşen tümörlerin kadınlarda daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da bazale yerleşen beş tümörden dördünün karyotipik anomaliye sahip olduğu ve bu olgulardan üçünün kadın olduğu ve bulgularımızın Deprez ve ark (10)'un bulguları ile uyumlu olduğu görüldü.

Solid tümörler ister benign, ister malign olsunlar kontrolsüz büyüme genetik instabiliteye yol açmaktadır. Bunun sonucunda da karyotipik olarak sayısal ve yapısal düzensizlikler ortaya çıkmaktadır. Meningioması karyotipleme tümör agresivitesi yüksek hastaları tanımlamada sitogenetik bulguların bir indikatör olarak kullanılmasını sağlayabilir. 22. kromozom üzerinde yer alan tümör baskılayıcı bir

genin veya genlerin varlığına ve bunun meningiomlarda genetik tetikleyici faktör olduğuna dikkat çekilmiştir (12,19).

Meningiomların gelişiminde NF2 genindeki mutasyonların ilk basamakta yer aldığı ve MNI, BAM22 gibi kromozom 22 üzerinde yer alan bilinen veya bilinmeyen genlerin rol oynadığı ileri sürülmüştür. (19, 24, 26, 29). NF2 geni 22q12 bölgesinde yer alan merlin baskılayıcı bir gen dir ve bu genin ürünü olan merlin proteini intramoleküler etkileşimle hücre üzerinde negatif bir büyüme kontrolü gerçekleştirmektedir (14). Meningiomlarda 22q'daki heterozigote kaybının (%50- 70) tek hedefinin NF2 geni olduğu ve bunun sonucunda merlin ekspresyonunda kaybın ortaya çıktığı öne sürülmektedir (32). Ayrıca, malign ve atipik meningiomasların patogenezinde telomeraz aktivitesinde görülen artışın kritik bir basamak olduğu düşünülmektedir (9). Hem telomerik hem de sentromerik instabilite meningiomlarda kromozom anomalilerinin progresyonuna yol açabilmektedir (30). Sonuç olarak, farklı karyotipik anomalilerin ortaya çıkışı meningiomlarda biyolojik ve patolojik bulguların çeşitliliğine yol açmaktadır.

Sitogenetik olarak tesbit edilemeyecek kadar küçük delesyonların, tümör supressör gen kayıplarının, heterozigote kaybına yol açabilecek nokta mutasyonlarının ve onkogenik aktivasyonun saptanabilmesi için moleküler çalışmaların devreye sokulmasıyla, elde edilecek verilerin artması, yakın gelecekte meningiom patogenezinin daha iyi aydınlatmaya yardımcı olacaktır.

Yazışma Adresi: Ayşe Gül Zamani
Nalçacı Cad. Sağlık Apt.
No: 5 Daire: 5, 42060
Selçuklu / KONYA
Tel: 0. 332 323 26 00 / 1665
0.332 233 10 27
Fax: 0.332 323 26 43
e- mail: zamanis @ dostmail. com

KAYNAKLAR

1. Adams EF, Schrell UMH, Fahlbusch : Hormonal dependence of human meningiomas. In vitro effect of steroids, bromocriptine and epidermal growth factor. J Neurosurg 73 : 750- 755, 1990
2. Aktaş D, Balcı S, Oruçkaptan H, Akalın N, Erbeni A, Söylemez F: Cytogenetic evolution of a meningothelial meningioma with rapid regrowing features. Cytogenet Cell Genet 77; 140, 1997
3. Al- Mefty O : Meningiomas, New York, Raven Press, 1991

4. Al Saadi A, Latimer F, Madercic M, Robbins T : Cytogenetic studies, of human brain tumors and their clinical significance. *Cancer Genet Cytogenet* 26: 127-141, 1978
5. Benedict EF, Porter IH, Brown CD, Florentin RA: Cytogenetic diagnosis of malignancy in recurrent meningioma. *Lancet* 1: 971- 973, 1970
6. Casalone R, Simi P, Granata P, Minelli E, Guidici A, Butti G, Solero CL : Correlation between cytogenetic and histopathological findings in 65 human meningiomas. *Cancer Genet Cytogenet* 45 : 237- 243, 1990
7. Casartelli C, Rogatto SR, Nego JB : Karyotypic evolution of human meningiomas. Progression through malignancy. *Cancer Genet Cytogenet* 40: 33-45,1989
8. Center R, Lukeis R, Vrazas V, Garson OM: Y chromosome loss and rearrangement in non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 55:330-333, 1993
9. Chen HJ, Liang CL, Lu K, Lin JW,Cho CL: Implication of telomerase activity and alterations of telomere length in the histologic characteristics of intracranial meningiomas. *Cancer* 89: 2092-2098; 2000
10. Deprez RHL, Riegman PH, Van Drunen E: Cytogenetic, molecular genetic and pathological analyses in 126 meningiomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 54:224-235,1995
11. Doco-Fenzy M, Cornillet P, Scherpereel B, Depernit B, Leconte SB, Ferre D: Cytogenetic changes in 67 cranial and spinal meningiomas: Relation to histopathological and clinical pattern. *Anticancer Res* 13: 845-850,1993
12. Durmaz R, Arslantaş A, Artan S, Özön YH, Işıksoy S, Başaran N, Tel E: The deletion of 22q13 region in both intracranial and spinal meningiomas in a patient. *Clin Neurol Neurosurg* 100:219-223,1998.
13. Griffin CA, Hruban RH, Long PP, Miller N, Volz P, Carson P, Brem H: Chromosome abnormalities in meningeal neoplasms. *Cancer Genet Cytogenet* 78:46-52, 1994
14. Gutmann DH, Haipek CA, Hoang Lu K: Neurofibromatosis 2 tumor supressor protein, merlin, forms two functionally important intramolecular associations. *J Neurosci Res* 58: 706-716; 1999
15. ISCN: An international system for human cytogenetic nomenclature, Basel, Karger, 1995
16. Jay Y, MacLaughlin D, Ojemann R: Modulation of meningioma cell growth by sex steroid hormones in vitro. *J Neurosurg* 62: 757-762, 1981
17. Katsuyama J, Papenhausen PR, Hera F, Gazivoda P, Hirano A, Koss LG: Chromosome abnormalities in meningiomas. *Cancer Genet Cytogenet* 22: 63-68, 1986
18. Kepes JJ: Meningiomas: Biology, pathology and differential diagnosis, New York: Masson, 1982
19. Lekanne-Deprez RH, Riegman PH, Groen NA, Warringo UL, Van- Biezen NA, Molijn AC: Cloning and characterization of MN1, a gene from chromosome 22q11, which is disrupted by a balanced translocation in a meningioma. *Oncogene* 10; 1521- 1528, 1995
20. Logan JA, Seizinger BR, Athins L, Martuza RL: Loss of the Y chromosome in meningiomas. *Cancer Genet Cytogenet* 45: 41-47, 1990
21. Lüleci G, Başaran S, Bağcı G, Keser J: Sitogenetik uygulama yöntemleri, 1. baskı Ankara: Metaksan, 1990.
22. Maltby EL, Ironside JW, Battersby RDE: Cytogenetic studies in 50 meningiomas. *Cancer Genet Cytogenet* 31: 199- 210, 1988
23. Mark J: Chromosomal abnormalities and their specificity in human neoplasm. *Adv Cancer Res* 24: 165- 172, 1977
24. Maxwell M, Shih SD, Galanopoulos T, Hedley-Whyle ET, Cosgrove GR: Familial meningioma: analysis of expression of NF₂ protein Merlin. *J Neurosurg* 88: 562-569, 1998
25. Olivero WC, Lister JR, Elwood PW: The natural history and growth rate of asymptomatic meningiomas. *J Neurosurg* 83: 222- 224, 1995
26. Peyrard M, Pan HQ, Kedra D, Fransson I, Swahn S, Hartman K: Characterization of a new member of human beta- adaptin gene family from chromosome 22q12, a candidate meningioma gene. *Hum Mol Genet* 3: 1393 – 1399, 1994
27. Poulsgard L, Ronne M, Schmidek HH: The cytogenetic and molecular genetic analysis of meningiomas. Levine AJ, Schmidek HH (ed), *Molecular Genetics of Nervous System Tumors*, birinci baskı, New York: Wiley- Liss, 1993: 249- 254s
28. Rey JA, Bello MJ, Decampos JM, Vaquero J, Kusak EM, Sarasa JL, Pestana A: Abnormalities of chromosome 22 in human brain tumors determined by combined cytogenetic and molecular genetic approaches. *Cancer Genet Cytogenet* 66:1-10, 1993
29. Ruttledge MH, Sarazin J, Rangaratnam S, Phelan LM, Twist E, Merel P: Evidence for the complete inactivation of the NF₂ gene in the majority of sporadic meningiomas. *Nat Genet* 6:180-184, 1994
30. Sawyer JR, Husain M, Pravdenkova S, Krisht A, Al-Mefty O: A role of telomeric and centromeric instability in the progression of chromosome aberrations in meningioma patients. *Cancer* 88: 440- 453; 2000
31. Seabright M: A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet* 2: 971- 972, 1971
32. Ueki K, Wen- Bin C, Narita Y, Asai A, Kirino T: Tight associations of loss of merlin expression with loss of heterozygosity at chromosome 22q in sporadic meningiomas. *Cancer Res* 59: 5995- 5998; 1999
33. Vagner- Capodano AM, Grisoli F, Gambarelli D, Sedan R, Pellet N, Devictor B: Correlation between cytogenetic and histopathological findings in 75 human meningiomas. *Neurosurg* 32: 892- 900, 1993
34. Westpall M, Hansel M, Kunzman F, Halzel F, Herman HD: Spectrum of karyotyping aberrations in cultured human meningiomas. *Cytogenet Cell Genet* 52: 45- 49, 1989
35. Zang KD: Cytological and cytogenetical studies in human meningioma. *Cancer Genet Cytogenet* 6: 249-274, 1982
36. Zankl H, Zang KD: Correlations between clinical and cytogenetical data in 180 human meningiomas; *Cancer Genet Cytogenet* 1: 351- 356, 1980
37. Zülch KJ: Brain tumors. Their biology and pathology, Berlin, Springer- Verlag, 1986, 357- 393s