



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI**

**İNTRAKRANİAL MENİNGİOM OLGULARINDA
LEPTİN DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fikret ŞAHİNTÜRK

ANKARA 2014



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI**

**İNTRAKRANİAL MENİNGİOM OLGULARINDA
LEPTİN DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fikret ŞAHİNTÜRK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. M. Nur ALTINÖRS

ANKARA 2014

22/05/2013 tarih ve KA 13/123 nolu sayı

Bu tez çalışması Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.



Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal
Başkent Üniversitesi Kurucu Rektörü



Sayın Prof. Dr. Ali Haberal
Başkent Üniversitesi Rektörü

ACI KAYBIMIZ



Prof. Dr. Hakan Caner, 15 mart 1959 yılında Ankara’da doğmuştur. Dr. Caner 1976 yılında Ankara Atatürk Lisesinden birincilikle mezun olmuştur. Aynı yıl girdiği üniversite sınavlarında Türkiye otuzdördüncüsü olarak Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne girmiştir. Dr. Caner, 1976-1982 yılları arasında TÜBİTAK’tan üniversite bursu almaya hak kazanmıştır. 1981 yılında dönem 5 öğrenciliği sırasında 2 ay süreyle Almanya Ulm Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji ABD’de gözlemci olarak çalışmıştır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1982 yılında mezun olduktan sonra mecburi hizmetini 1982-1983 yılları arasında Gümüşhane Merkez Sağlık Ocağında tamamlamıştır. 1984 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji ABD’de araştırma görevlisi olarak

çalışmaya başlamıştır. 1988-1989 yılları arasında, Japonya'da Fukui Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji ABD'de araştırma ve klinik fellow olarak çalışmalarını sürdürmüştür. 1989 yılında 4 hafta süreyle Gunma Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Keio Üniversitesi Tıp Fakültesinde stereotaksi konusu üzerine gözlemlerde bulunmuştur. 1989 yılında Hacettepe Üniversitesi'ne geri dönen Dr.Caner, 1992 yılında girdiği uzmanlık sınavını başarıyla geçerek nöroşirürji uzmanı olmaya hak kazanmıştır. Aldığı bir çok ödül arasında 1990 ve 1991 yıllarında Türk Nöroşirürji Derneği (TND) Prof. Dr. Mahir Tevruz Araştırma ödülleri, yine 1991 yılında TND Ali İskefyeli araştırma ödülü, 1991 yılında Amerika Anjioloji Cemiyeti Genç Araştırmacılar Ödülü ve 1991-1992 Hacettepe Üniversitesi Senatosu Bilim Başarı ödülleri bunlardan en önemlileri sayılabilir. 1992-1993 yılları arasında Amerika Virginia Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji ABD Dr. Kassel Laboratuvarı'nda serebral iskemi ve vazospazm konularında araştırmalar yapmıştır. 1993 yılında Türkiye'ye dönerek Organ Nakli ve Yanık Vakfı Hastanesinde uzman olarak çalışmaya başlamıştır. Anılan vakıf Başkent Üniversitesine dönüştüğünde Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD kadrosuna geçmiştir. 1994 yılında iki ay süreyle tekrar Amerika Virginia Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji ABD Dr. Kassel Laboratuvarı'nda araştırma fellow olarak çalışmıştır. 1994 yılında yardımcı doçentliğe atanmıştır, 1997 Ocak ayında girdiği Doçentlik Sınavında başarılı olmuştur. 1997 yılında 2 ay süreyle Virginia Üniversitesi'nde araştırmalarına devam eden Dr.Hakan Caner, Ekim 1998 tarihinde Virginia Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji ABD'de Visiting Professor olarak seçilmiştir. 1998 yılında Tübitak Teşvik ödülü almış ve 2002 yılında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji ABD'de profesörlük kadrosuna atanmıştır.

2007 yılında TND yayın organları olan Turkish Neurosurgery ve Türk Nöroşirürji Dergisi dergilerinin editörlüğüne atandı. Turkish Neurosurgery dergisinin Pubmed'e girişinin sağlanmasında çok üstün hizmetleri oldu (1).

1993-2013 yılları arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesinde çalıştığı sırada ben de saygı değer hocamızın hem öğrencisi hem asistanı olma şansını yakaladım. Gerek teorik, gerek cerrahi, gerekse insani değerler açısından kendisinden pekçok şey öğrendim. Huzur içinde uyu sevgili hocam. Tüm emekleriniz, tüm öğrettikleriniz için size minnetarım.

TEŞEKKÜR

Başta bizlere her türlü desteği verip tıp ve uzmanlık eğitimi olanağı sağladığı için üniversitemizin kurucusu Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal'a, bir önceki rektörümüz Sayın Prof. Dr. Kenan Araz'a, rektörümüz Sayın Ali Haberal'a, dekanımız Sayın Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda desteklerini yanımda hissettiğim, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve yanlarında çalışmaktan gurur duyduğum değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. M. Nur Altınörs'e ve Sayın Prof. Dr. H. Hakan Caner'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince her konuda desteklerini esirgemeyen ve çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli ağabeylerim Doç. Dr. Cem Yılmaz'a, Doç. Dr. Salih Gulsen'e ve Yrd. Doç. Dr. Erkin Sönmez'e çok teşekkür ederim. Mesleki bilgi ve becerilerinden faydalandığım Doç. Dr. Özgür Özdemir'e, Doç. Dr. Melih Çekinmez'e, Yrd. Doç. Dr. Kadir Tufan'a, Yrd. Doç. Dr. Birol Sarıca'ya çok teşekkür ederim.

Hastalığımda dahi bizi akademik çalışmalara yönlendiren ve bu tezin fikir aşamasında bize yol gösteren sevgili hocamız Prof. Dr. Hakan Caner'e, hazırlanmasında her aşamada emeği olan başta değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. M. Nur Altınörs ve Sayın Prof. Dr. Özlem Işıksaçan Özen'e, Yrd. Doç. Dr. Erkin Sönmez'e, Uzm. Dr. Pelin Börcek ve tüm patoloji, biyokimya laboratuvarı çalışanlarına katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım Yrd. Doç. Dr. Erkin Sönmez'e, Uzm. Dr. İlker Çöven'e, Uzm. Dr. Fatih Aydemir'e, Uzm. Dr. Aydın Gerilmez'e, Uzm. Dr. Berkay Köksoy'a, Uzm. Dr. Aykan Akar'a, Uzm. Dr. Serhat Cömert'e, Dr. Engin Fidancı'ya ve Dr. Yasin Yetişiğit'e teşekkür ederim.

Aileme her zaman yanımda olup, beni her konuda destekledikleri için çok teşekkür ederim. Tüm sıkıntılarımı paylaşan ve desteğini biran olsun esirgemeyen sevgili eşim Helin'e ve asistanlığımın son yılında hayatımıza katılan kızım Zeynep Nil'e teşekkürler.

Dr. Fikret ŞAHİNTÜRK

ÖZET

Meningiomlar neoplastik araknoidal “cap” hücrelerinden köken alan çoğunlukla iyi huylu tümörlerdir. Erişkin yaş grubunda tüm primer intrakranial tümörlerin %12-20'sini oluşturular. Genellikle 5. ve 6. dekadlarda klinik bulgu verirler. Kadınlarda erkeklere göre 2/1-3/2 oranında daha sık görülürler. Etyolojide düşünülen başlıca nedenler arasında travma, virus, radyasyon ve bazı malignansilerin predispozisyonu yer alır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda obezitenin de meningiom etyolojisinde yer alabileceği bildirilmiştir. Obezite genellikle yüksek leptin seviyesine ve insülin direncine neden olur. Leptin, ob gen ürünü olup tokluk faktörü olarak adipozitlerde yapılır. Plazma leptin düzeyi, vücut kitle indeksi ile çok sıkı ilişkilidir. Enerji harcanımı ve gıda alımının düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. En fazla leptin reseptörleri bulunan dokular; santral sinir sistemi, pankreas, böbrek, karaciğer, dalak, iskelet kası, adrenal medulla/korteks, endotel, üreme organları ve hematopoetik yapılardır.

Bu çalışmada grade I ve grade II meningiomlar arasındaki kan leptin düzeyleri ve immünohistokimyasal olarak tümöral dokuda leptin boyanma skorları arasındaki fark araştırılmıştır.

Çalışmaya 20 adet WHO grade I ve 12 adet WHO grade II meningiom hastası katıldı. Hastaların cinsiyet, yaş, BMI değerleri, antidiyabetik ilaç kullanım öyküleri, sabah açlık kanından kan glukoz, insülin düzeyleri ve kan leptin düzeyleri araştırıldı. Hastaların parafin bloklarından immünohistokimyasal olarak leptin boyanma skorları değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda grade I ve Grade II hastalar arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Çalışmanın daha fazla sayıda meningiomlu olgu üzerinde yapılması ile leptin ile meningiom arasındaki ilişki daha iyi anlaşılacak ve hastalığın seyri ile tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde anlamlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: leptin, meningiom, obezite

ABSTRACT

Meningiomas are mostly benign tumors that are rooted in neoplastic arachnoid “cap” cells. They account for 12-20% of all all intracranial tumors in adult age group. It usually produces clinical findings in 5th and 6th decades. It is more frequently seen in females by 2/1-3/2 ratio. Among the primary reasons considered in etiology are trauma, virus, radiation and predisposition of some malignancies.

Recent studies have reported that obesity could be associated with meningioma development. Obesity usually leads to high leptin levels and insulin resistance. Leptin is an ob gene product, and is produced at adipocyte as postprandial factor. Plasma leptin level is closely related with body mass index. It has been demonstrated that it plays a role in regulation of energy consumption and food intake. Tissues with highest leptin receptors are central nervous system, pancreas, kidney, liver, spleen, skeletal muscle, adrenal medulla/cortex, endothelium, reproduction organs and hematopoietic structures.

In this study, blood leptin levels between grade I and grade II meningiomas, and immunohistochemical difference between leptin staining scores in tumoral tissue were studied.

We included 20 meningioma patients with WHO grade I, and 12 meningioma patients with WHO grade II in the study. Sex, age, BMI values of the patients, anti-diabetic medication use history were recorded. Fasting blood glucose, blood insulin levels and blood leptin levels were determined. Leptin staining scores were evaluated immunohistochemically from their paraffin blocks. Our result revealed no significant correlation between blood leptin levels and grade of the meningioma. Similarly no association was found between leptin staining score and grade of the meningioma.

The possible relation between leptin and meningioma development can be shown in future researches covering greater volume of patients and grede III meningiomas.

Keywords: leptin, meningioma, obesity

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLOLAR DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. MENİNGİOM	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etyoloji	3
2.1.3. Patoloji.....	4
2.1.4. Grade I Meningiomlar.....	6
2.1.5. Grade II Meningiomlar	8
2.1.6. Grade III Meningiomlar	10
2.1.7. Özel Meningiom Tipleri	11
2.1.8. Konveksite Meningiomları	13
2.1.9. Parasagital Meningiomlar	13
2.1.10. Falks Meningiomları.....	14
2.1.11. Tentoryal Meningiomlar	14
2.1.12. Tüberkülüm Sella Meningiomları	15
2.1.13. Olfaktor Oluk Meningiomları	15
2.1.14. Sfenoid Kanat Meningiomları	16
2.1.15. Serebellopontin Köşe Meningiomları	17
2.1.16. Foramen Magnum Meningiomları.....	17
2.1.17. Radyoloji.....	18
2.1.18. Tedavi	19
2.2. LEPTİN.....	21

3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. OLGULAR	22
3.2. YÖNTEM	22
3.2.1. Patolojik Çalışma	22
3.2.2. Biyokimyasal Çalışma	23
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	23
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	37
7. KAYNAKLAR	38

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

BMI	: Body Mass Index
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CK	: Kreatin Kinaz
cm³	: santimetre küp
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EMA	: Anti-endomiziyal Antikor
EDTA	: EthyleneDiamine Tetracetic Acid
GK	: Gamma Knife
LINAC	: Linear Accelerator
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
mm	: Milimetre
ml	: Mililitre
nm	: nanometre
Ob	: Obezite
PAS	: Periyodik asit schiff
Rpm	: Revolutions per minute
WHO	: World Health Organization
µl	: Mikrolitre
µg	: Mikrogram
°C	: Santigrad derece

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
2.1. Meningotelyal meningiom (HE x 100)	6
2.2. Fibroblastik meningiom (HE x 100)	7
2.3 Transizyonel meningiom (HE x 100).....	7
2.4 Angiomatoz meningiom (HE x100).....	8
2.5 Atipik meningiom olgusunda nekroz (sol ust) (HEX100)	9
2.6 Kordoid meningiom (HE x 100)	9
2.7 Beyin invazyonu gosteren bir anaplastik meningiom olgusu (HE x 200).....	10
2.8. Konveksite meningiom aksiyel T1 kontrastlı MRG görüntüsü	13
2.9. Parasagittal meningiom aksiyel T1 kontrastlı MRG görüntüsü	14
2.10. Tuberkulum sella meningiomu koronal T1 kontrastlı MRG görüntüsü.....	15
2.11. Olfaktor oluk meningiomu aksiyel T1 kontrastlı MRG görüntüsü	16
2.12. Sfenoid kanat meningiomu aksiyel T1 kontrastlı MRG görüntüsü.....	17
4.1. İmmünohistokimyasal boyanma skoru 0 (leptinx100).....	26
4.2. İmmünohistokimyasal boyanma skoru 1 (leptinx100).....	26
4.3. İmmünohistokimyasal boyanma skoru 2 (leptinx100).....	27
4.4. İmmünohistokimyasal boyanma skoru 3 (leptinx100).....	27
4.5. Cinsiyet ile grade karşılaştırılması	28
4.6. Grade ile kan glukoz düzeyi ilişkisi	29
4.7. Grade ile BMI arasındaki ilişki	29
4.8. Kan leptin düzeyi ile grade arasındaki ilişki	30
4.9. Antidiyabetik ilaç kullanımı ile grade arasındaki ilişki	30
4.10. Leptin boyanma skoru ile grade arasındaki ilişki.....	31

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo no</u>	<u>Sayfa no</u>
2.1. DSÖ 2007 sınıflandırması.....	5
2.2. Erişkinlerdeki meninjom lokalizasyonları (30).....	12
2.3. Simpson cerrahi evreleme sistemi.....	19
2.4. Kobayashi sınıflandırma sistemi.....	20
4.1. Olgulara ait toplu sonuçlar.....	25

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meningiomlar neoplastik araknoidal “cap” hücrelerinden köken alan çoğunlukla iyi huylu tümörlerdir. Erişkin yaş grubunda tüm primer intrakranial tümörlerin %12-20'sini oluştururlar. Genellikle 5. ve 6. dekadlarda klinik bulgu verirler. Kadınlarda erkeklere göre 2/1-3/2 oranında daha sık görülürler. Etyolojide düşünülen başlıca nedenler arasında travma, virus, radyasyon ve bazı malignansilerin predispozisyonu yer alır. Daha önce meme kanseri olan kişilerde meningioma insidansinin iki kat fazla olması, diğer malignansilerin olası predispozan etkisini ve östrojen reseptörlerinin önemini düşündürmektedir. Tedavi seçenekleri arasında cerrahi ve stereotaktik radyocerrahi yer almaktadır (2).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda obezitenin de meningiom etyolojisinde yer aldığı bildirilmiştir. Obezite genellikle yüksek leptin seviyesine ve insülin direncine neden olur (3).

Leptin, ob gen ürünü olup tokluk faktörü olarak adipozitlerde yapılır. Plazma leptin düzeyi, vücut kitle indeksi ile çok sıkı ilişkilidir. Enerji harcanımı ve gıda alımının düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. En fazla leptin reseptörleri bulunan dokular; santral sinir sistemi, pankreas, böbrek, karaciğer, dalak, iskelet kası, adrenal medulla/korteks, endotel, üreme organları ve hematopoetik yapılardır (4).

Son yıllarda leptinin kanser gelişiminde etkili olduğunu öne süren yayınlar bildirilmiştir. Etki mekanizmaları kesin olarak bilinmemekle birlikte meme, kolorektal, endometrial ve prostat kanserli hastaların dokularında artmış leptin düzeyi ve reseptörlerine rastlanmıştır. Yine glial tümörlerde tümör derecesi ile doğru orantılı artan leptin ve leptin reseptör ekspresyonu saptanmıştır (5, 6).

Leptinin sadece kanser alanında değil, ayrıca Alzheimer hastalığının da tedavi şemasında belirteç olarak kullanılabileceği tartışılmaya başlanmıştır.

Glial tümörlerde açık şekilde gösterilmiş ve kanıtlanmış olan leptin birlikteliği literatürde meningiomlar açısından incelenmemiştir. Bu ilişkinin glial tümörlere benzer şekilde

olduğu gösterilirse nöroonkoloji literatüründe yeni bir kavram tanımlanmış olacak ve bununla beraber meningiom hastalarının leptin üzerine etkisi olan metformin türevi ilaçlarla tedavi edilmelerinin yolu açılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MENİNGİOM

Meningiomlar ilk defa 1614 yılında Felix Plater tarafından yapılan otopside rapor edilmiştir. Meningiomlar ile ilgili ilk cerrahi raporu ise 1754 yılında Antoine Louis yazmıştır (7). 1922 yılında Harvey Cushing ilk kez meninkslerden kaynaklanan iyi huylu tümörü tarif etmek için meningiom terimini kullanmıştır.

2.1.1. Epidemiyoloji

Meningiomlar erişkinde görülen tüm primer beyin tümörlerinin %13-30'unu oluşturmaktadır (8). Meningiomların %90'ı intrakranial, bunların da %90'ı supratentoryal yerleşimlidir. Tüm spinal tümörler içinde de %25'lik kısmı oluşturmaktadır. Görülme sıklığı 6/100,000 dir ve insidansı 6. ve 7. dekadlarda pik yapar. Literatürlerde kadın/erkek oranı genellikle 2/1 ile 3/2 oranında değişmektedir (9). Amerika Ulusal Beyin Tümörü Komitesinin yapmış olduğu çalışmada meningiomların; erkeklerde tüm intrakranial tümörlerin %20'sini, kadınlarda %38'ini oluşturduğunu ve yıllık insidans oranının kadınlarda yüzbinde 5.04, erkelerde yüzbinde 2.46 olduğunu tespit edilmiştir. Çocukluk yaş grubunda seyrek görüldüğü, agresif seyrettiği, intraventriküler yerleşimli ve kistik komponent içerdiği bildirilmiştir (10, 11).

2.1.2. Etyoloji

1930'lu yıllarda Cushing tarafından kafa travması belirgin etyolojik faktör olarak öne sürülmüştür. Fakat bu teoriyi çok az delil desteklemiştir (2). Anneger ve arkadaşları 2953 kafa travmalı hastada yaptıkları prospektif izlem çalışmasında meningiomlarda dahil olmak üzere kafa içi tümör sayısında artış olmadığını bildirmişlerdir (12).

Meningiom etyolojisinde bilinen en önemli predispozan faktör kromozomlarda delesyonlara sebep olan iyonize radyasyondur. Baş ve boyun neoplazmları nedeniyle radyoterapi görmüş hastalarda kontrol grubuna göre meningiom insidansı 4 kat artmış olarak tespit edilmiştir (13).

Kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmesi, meme kanseri ile ilişkili bulunması, hamilelikte, menstrasyon ve menapozda tümör boyutlarının değişmesi nedeniyle meningiomların patogenezinde hormon reseptörlerinin etkili olduğu düşünülmüştür (9, 14). Meningiomların ayrıca, büyüme hormonu, somatostatin ve dopamin reseptörleri gibi steroid olmayan hormon reseptörleri de içerdiği gösterilmiştir (15).

Otokrin büyüme faktörlerinin sekresyonu dış uyaranların yokluğunda meningiom büyümesini sağlayabilir. Platelet-derived growth factor ve reseptörü, epidermal growth factor ve reseptörü, EGF ve transforming growth factor α , insulin like growth factor ve reseptörü, IGF binding protein 2 meningiomlarda saptanan büyüme faktörleridir. Vasküler endotelial growth faktör-A ve reseptörü ve ek olarak endotelin 1 ve endotelin reseptör tip A'nın tümör angiogenezinde ve büyük meningiomların etrafındaki perifokal ödemde rol alabilecekleri belirtilmiştir (16, 17).

2.1.3. Patoloji

Meningiom sınıflandırmasında grade, histolojik alt grup, proliferasyon indeksi ve beyin invazyonu olmak üzere histopatolojik değişkenler yer alır. Makroskopik olarak genellikle düzgün sınırlı, duraya küçük bağlantılarla bağlı küre biçiminde tümörlerdir. Genellikle çevre beyin dokusundan kolayca ayrılırlar. Genel olarak dura arterlerinden beslenir, ancak tümör yükü büyüdükçe pial arterlerden beslenmeye başlar. Mikroskopik olarak kalsifiye santral hyalin materyal üzerinde oluşan helezon şeklinde kıvrımlardır ve buna Psammoma cisimcikleri denilmektedir. İmmünohistokimyasal boyamalarda epitelyal membran antijen tümörlerin %80'inde pozitif bulunmaktadır (18, 19).

Meningiomların histopatolojisinde kullanılan en yaygın sınıflama Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) 2000 yılında revize ettiği sınıflamadır. Bu sınıflama 2007 yılında yayımlanan yeni sınıflamada aynen kullanılmıştır (Tablo 2.1). (Yavaş büyüyen ve düşük rekürrens riskine sahip 9 adet Grade I, daha yüksek riskli 4 adet Grade II ve 3 adet Grade III alt tipi tanımlanmıştır (8, 20).

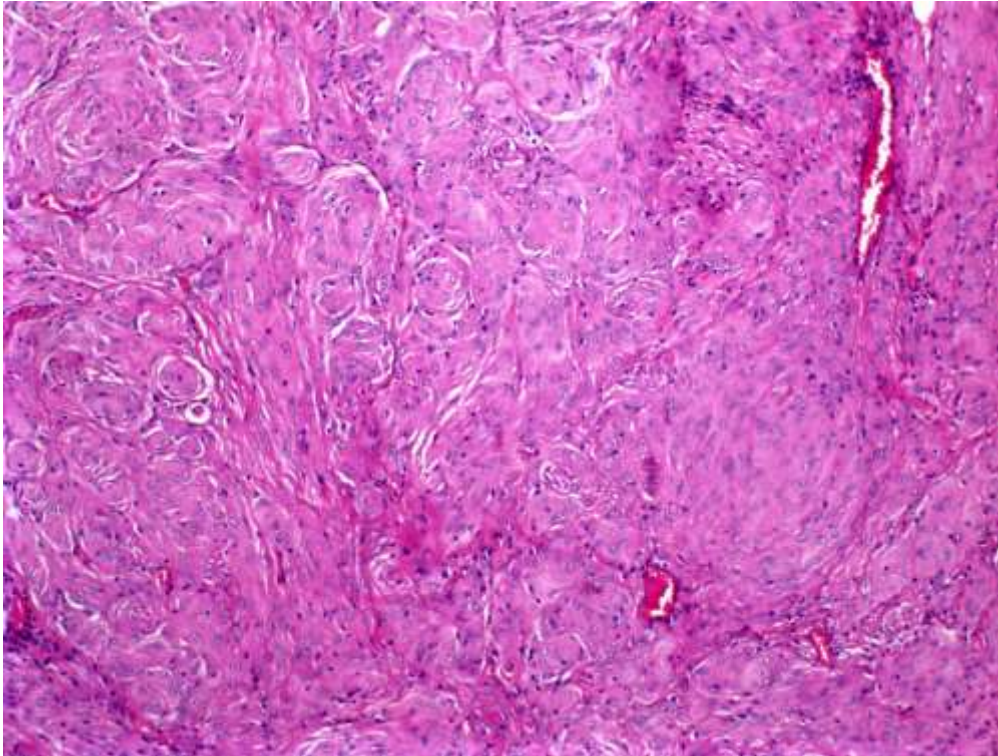
Tablo 2.1. DSÖ 2007 sınıflandırması

DSÖ Grade	Histolojik Alt Tip	Histolojik Kriter
I	Meningotelyal Fibröz Tranzisyonel Psammomatöz Angiomatöz Mikrokistik Sekretuar Lenfoplazmositten zengin Metaplastik	Grade II ve Grade III kriterlerini taşımayan meningiomlar
II	Atipik Beyin invazyonu gösteren Kordoid Şeffaf hücreli	4-20 mitoz/10 BBA ve/veya aşağıdakilerden en az 3'ünün varlığı: <ul style="list-style-type: none"> • Hiperselülarite • Küçük hücreler • Nekroz • Belirgin nükleol • Lobuler patern kaybı Beyin invazyonu gösteren Grade I meningiom >%50 Kordoid morfoloji >%50 Şeffaf hücreli morfoloji
III	Anaplastik Papiller Rabdoid	>20 mitoz/10 BBA ve/veya karsinom, sarkom veya melanoma benzer malign sitomorfoloji >%50 Papiller morfoloji >%50 Rabdoid morfoloji

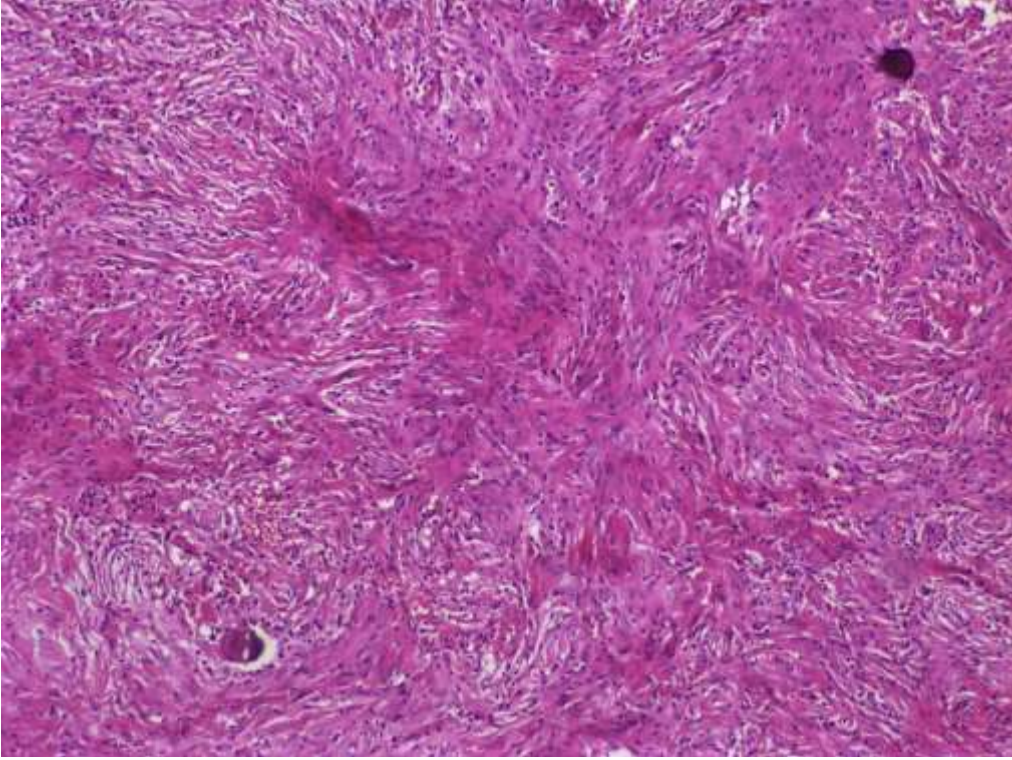
2.1.4. Grade I Meningiomlar

En yaygın olanları meningotelyal, fibröz ve transizyonel tipleridir (Şekil 2.1, Şekil 2.2). Meningotelyal alt tip lobüler gelişim paterni ve narin kromatinli oval nükleuslara sahip poligonal meningotelyal hücreler ve sıklıkla intranükleer invajinasyonlar ile karakterizedir. Fibröz varyantta ise ince uzun nükleuslu, iğsi hücreler paralel demetler veya storiform bir pattern oluştururlar. Transizyonel tipte ise meningotelyal ve fibröz meningiom özellikleri bir arada bulunur (20) (Şekil 2.3, Şekil 2.4). Sekretuar meningiomer ise sıklıkla sfenoid kanat bölgesinde yerleşen, peritümöral ödeme neden olabilen PAS pozitif intrasitoplazmik eozinofilik inklüzyonlar ile karakterize bir meningiom alt tipidir.

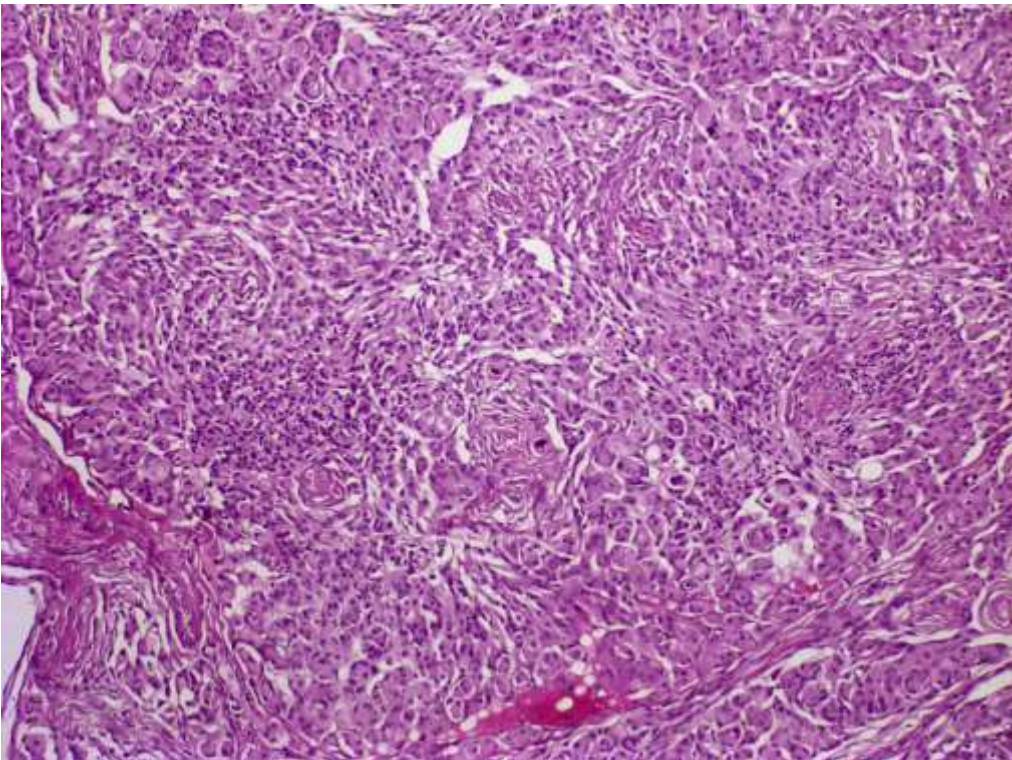
Grade I olarak derecelendirilen bu tümörlerde seyrek mitoz (10 büyütme alanında 4'den az mitoz) ve nükleer pleomorfizm kabul edilebilir özelliklerdir. Mitotik indeks meningiomerin derecelendirilmesinde kullanılan tek kantitatif kriterdir (20).



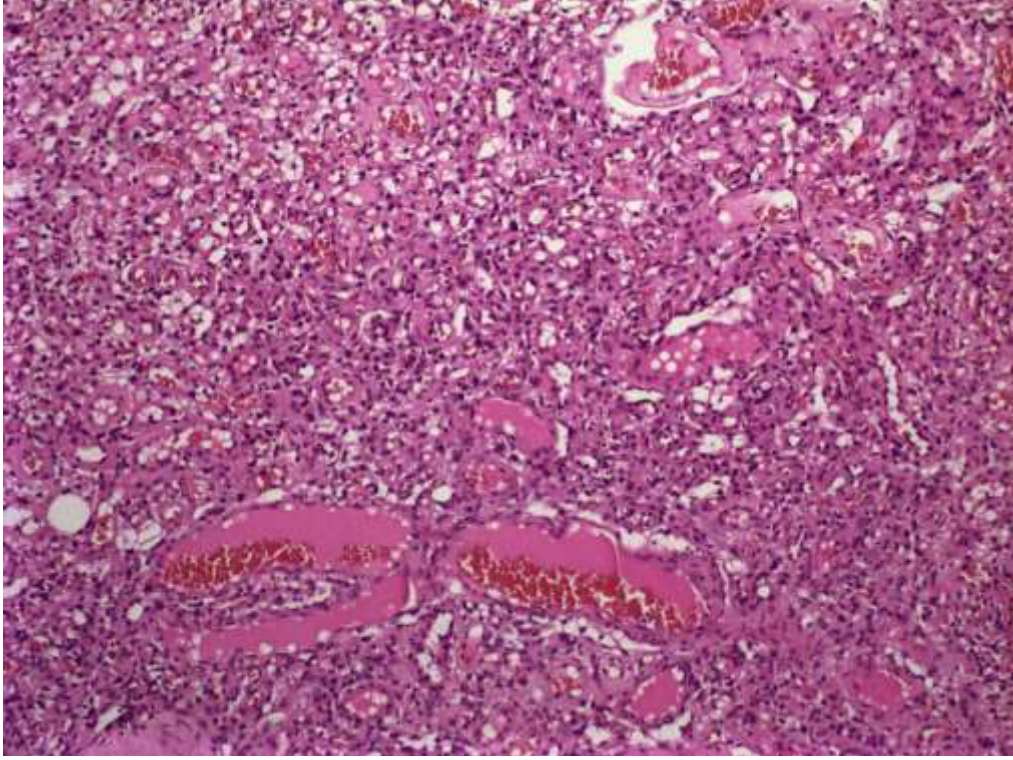
Şekil 2.1. Meningotelyal meningiom (HE x 100)



Şekil 2.2. Fibroblastik meningiom (HE x 100)



Şekil 2.3 Transizyonel meningiom (HE x 100)

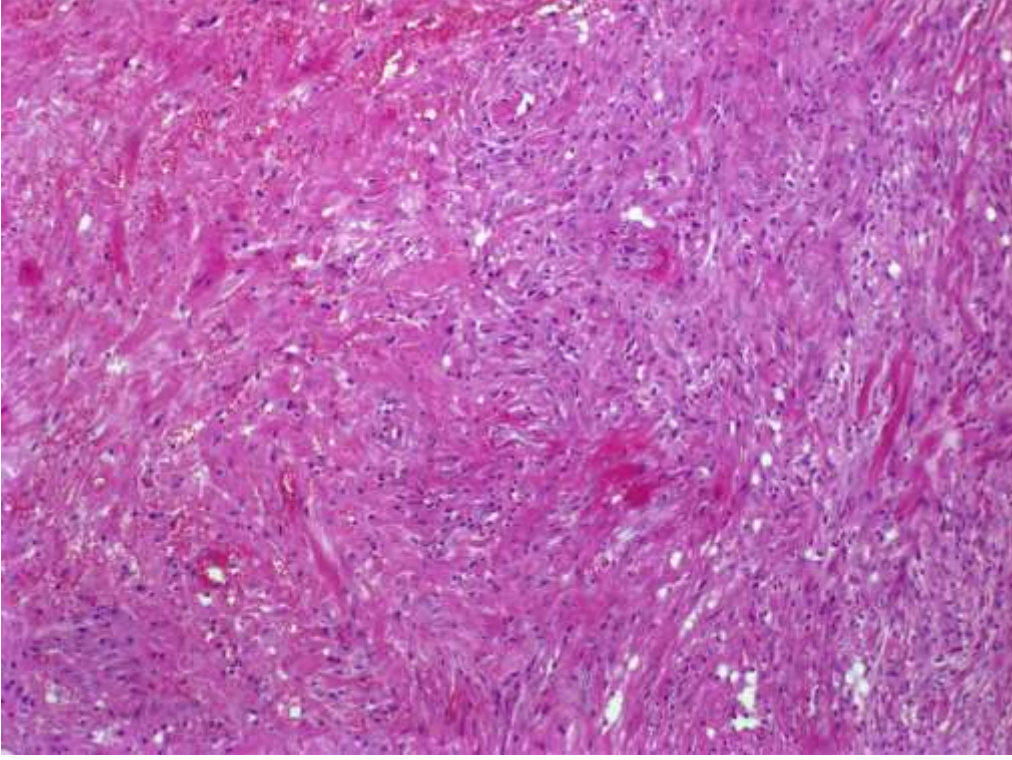


Şekil 2.4 Angiomatoz meningioma (HE x100)

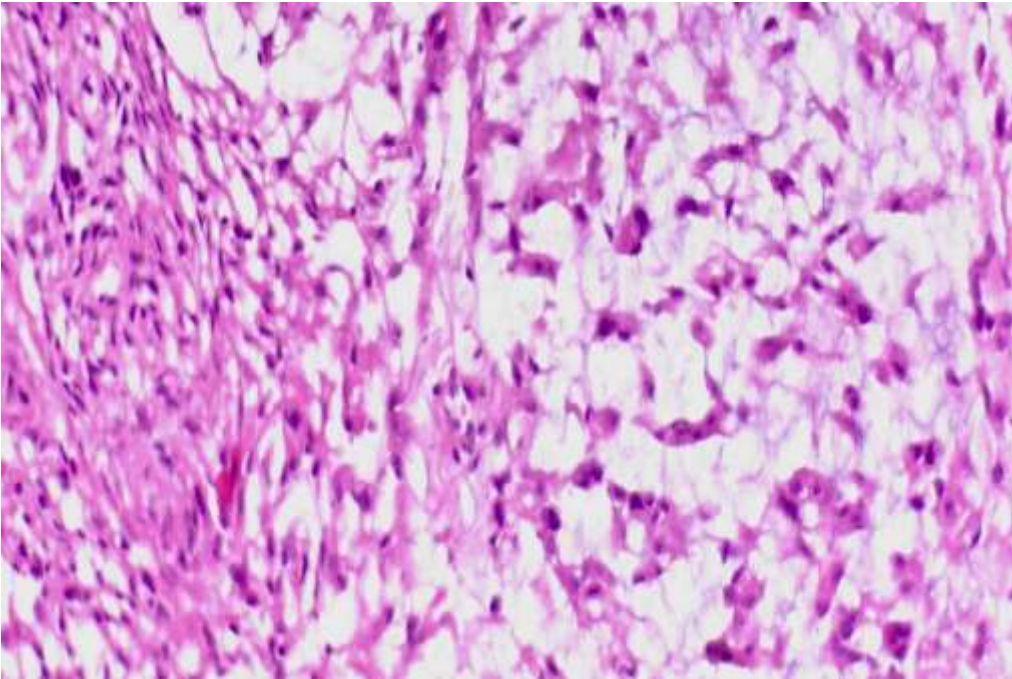
2.1.5. Grade II Meningioma

Atipik meningioma için tanısal kriterler; 10 BBA'da 4 veya 4'den fazla mitoz sayılması ya da şu 5 kriterden 3'ünün bulunmasıdır: Artmış selülarite, lobuler patern kaybı, belirgin nükleol, spontan veya coğrafik nekroz ve küçük hücre komponenti. Bu kriterleri tamamlayan atipik meningioma ek olarak, kordoid ve şeffaf hücreli histolojik alt tiplerde grade II olarak derecelendirilmiştir (20, 21) (Şekil2.5). Kordoid meningioma tipik olarak lenfoplasmositer bir infiltrasyon neoplazma eşlik eder (Şekil2.6). Çocuk ve gençlerde görülmesi, EMA pozitifliğine karşın CK negatifliği ve fizaliferöz hücrelerin yokluğu ile kordomadan ayırt edilebilen bir meningioma alt tipidir. Şeffaf hücreli meningioma ise sıklıkla gençlerde ve çocuklarda spinal bölge ve pontoserebellar açıda yerleşim gösterdiği bilinmektedir.

2007 DSÖ sınıflamasında, 2000 sınıflamasından farklı olarak, tümüyle grade I özellikler göstermesine karşın belirgin beyin invazyonu gösteren meningioma'nın, rekürrens potansiyelleri nedeniyle grade II olarak derecelendirilmesi ve beyin invazyonu gösteren meningioma olarak isimlendirilmesi önerilmiştir (19, 22).



Şekil 2.5 Atipik meningioma olgusunda nekroz (sol ust) (HEX100)



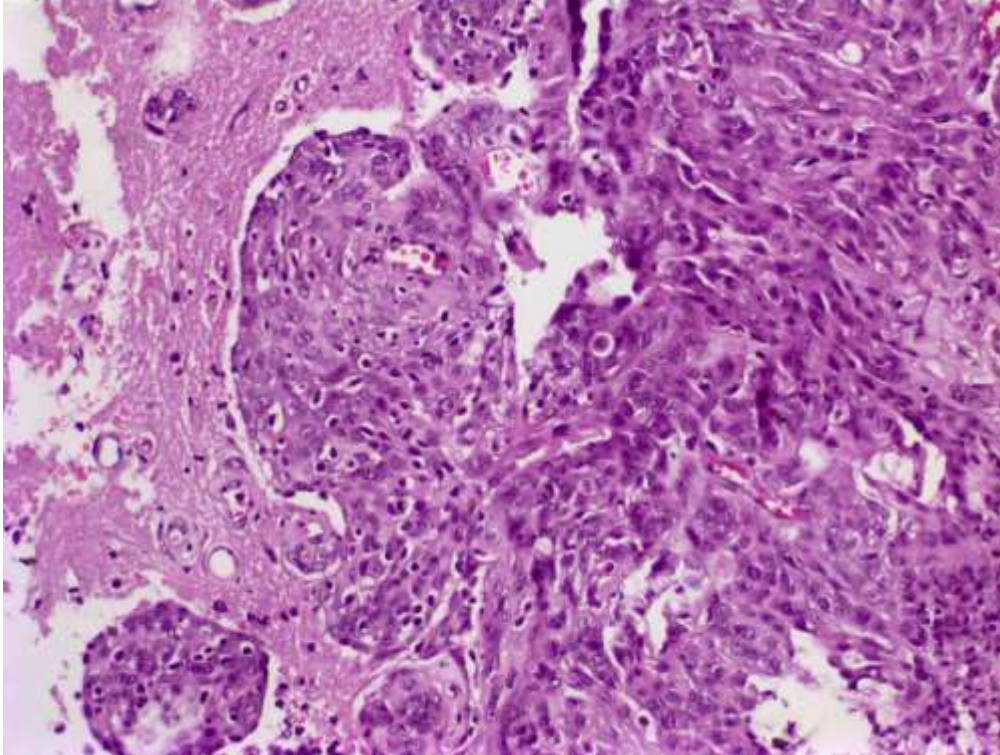
Şekil 2.6 Kordoid meningioma (HE x 100)

2.1.6. Grade III Meningiomlar

Anaplastik (malign) meningiomlar için tanısal kriterler ise; 10 BBA'da 20 veya daha fazla mitoz sayısı ya da belirgin malign sitoloji (sarkom, karsinom veya malign melanom benzeri görünüm) bulunmasıdır (20) (Şekil 2.7). Rabdoid ve papiller meningiomlar da grade III olarak derecelendirilmiştir. Papiller ve rabdoid morfoloji bazen aynı tümörde birlikte izlenebilir.

Rekürrens oranı, grade I meningiomlarda %7-20, grade II meningiomlarda %30-40, grade III meningiomlarda ise %50-80 olarak bildirilmiştir. Malign meningiomlar, genellikle 2 yıldan kısa sürede fatal seyretmektedir (23).

Meningiomlar çok nadir olarak intrakranial kavitenin dışınada metastaz yaparlar. En çok metastaz akciğere olur ve malign meningiomların metastaz yapma olasılığı daha fazladır. Seyrek olarak primer ekstrakranial meningiomlara rastlanır. Skalpde (24), orbitada (25), paranasal sinüslerde (26) ve burunda (27) yerleşmiş meningiomlar bildirilmiştir.



Şekil 2.7 Beyin invazyonu gösteren bir anaplastik meningiom olgusu (HE x 200)

2.1.7. Özel Meningiom Tipleri

Meningiomların semptomları yerleşim yerine, büyüklüğüne, peritümöral ödem volümüne göre değişir. Genelde yavaş büyüyen tümörler olduğu için büyük hacimlere ulaşıncaya kadar semptom vermeyebilirler. Meningiomlar genelde buldukları lokalizasyona göre adlandırılırlar. Yaşargil ve arkadaşları tarafından meningiomlar lokalizasyonuna göre altı ana grupta toplanmışlardır (28).

1. Bazal Meningiomlar

a. Orta hat yerleşimli:

- i. Olfaktör meningiomlar
- ii. Tuberculum sella meningiomları
- iii. Klival meningiomlar
- iv. Foramen monro meningiomları

b. Paramedian Yerleşimli:

- i. Orbita tavanından gelişen meningiomlar
- ii. Medial sfenoidal kanat meningiomları
- iii. Kavernöz meningiomlar
- iv. Meckel kavitesinden gelişen meningiomlar
- v. Serebellopontin köşe meningiomları

2. Fissüral meningiomlar

- a. Falks meningiomları
- b. Tentorial meningiomlar
- c. Falksotentorial meningiomlar
- d. Silvian fissür meningiomları

3. Dorsal meningiomlar

- a. Supratentorial meningiomlar
 - i. Parasagittal meningiomlar

- ii. Paramedian meningiolar
- iii. Lateral dorsal meningiolar
- b. İnfratentorial meningiolar
 - i. Lateral sfenoid kanat meningioları
 - ii. Serebeller meningiolar
- 4. İntraventriküler meningiolar
- 5. Orbital meningiolar
- 6. Kalvarial meningiolar

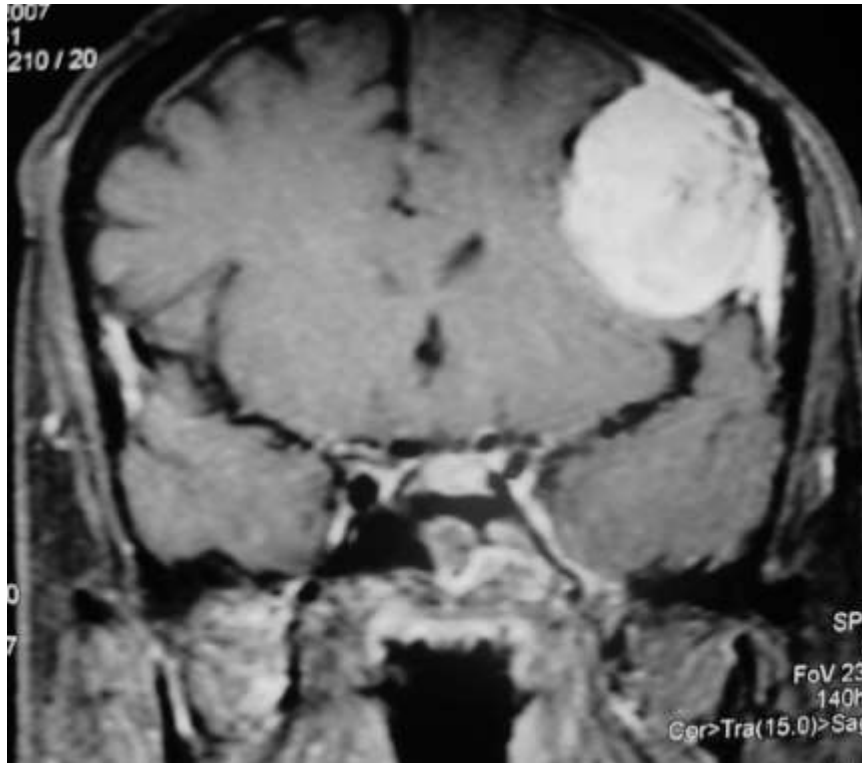
Meningioların lokalizasyonlarına göre dağılımı yaklaşık olarak %35 konveksite, %20 sfenoid kanat, %20 parasagital, %13 infratentorial, %5 intraventriküler, %3 tuberculum sella ve %4 diğer bölgelerdir (29) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Erişkinlerdeki meningiom lokalizasyonları (30)

Yerleşim	%
Parasagital	20.8
Konveksite	15.2
Tuberculum sella	12.8
Sfenoid kanat	11.9
Olfaktör oluk	9.8
Falks	8
Lateral ventrikül	4.2
Tentorial	3.6
Orta fossa	3
Orbital	1.2
Spinal	1.2
İntrasilvian	0.3
Kalvaryum dışı	0.3
Multipl	0.9

2.1.8. Konveksite Meningiomları

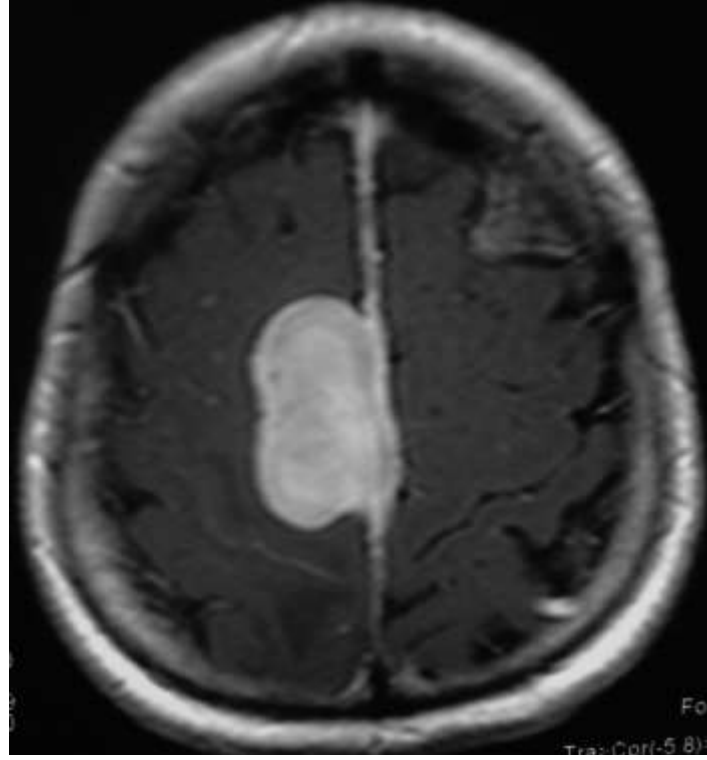
Konveksite meningiomları dural bağlantısı, kafa tabanına uzanım yapmadan hemisferlerde yer alması ve dural sinüsleri invaze etmemesi ile karakterizedir (Şekil2.7). Sıklıkla insidental olarak saptanır, nöbet ile ortaya çıkabilirler (2). Konveksite meningiomlarının rezeksiyonu sırasında Al-Meftı ilave 2 cm dural rezeksiyon önermiştir (31). Bu rezeksiyon ‘Derece sıfır’ olarak bilinmektedir.



Sekil 2.8. Konveksite meningiom aksiyel T1 kontrastlı MRG görüntüsü

2.1.9. Parasagital Meningiolar

Cushing ve Eisenhart, parasagital meningioları superior sagital sinüs ile arasında beyin dokusu olmayan ve parasagital köşeyi dolduran meningiolar olarak tanımlamıştır (Şekil2.8) (32). En sık klinik bulgusu nöbet, baş ağrısı ve unilaterale güç kaybıdır. Cerrahi tekniği planlamada en önemli faktör superior sagital sinüsün oklüde olup olmamasıdır (2).



Şekil 2.9. Parasagittal meningiom aksiyel T1 kontrastlı MRG görüntüsü

2.1.10. Falks Meningioları

Bu meningiolar falkstan kaynaklanır ve tüm etraf korteks ile örtülüdür. Falkstaki lokalizasyonlarına göre 3 alt gruba ayrılır (33). Anterior tip krista galli ile koronal suture arasında, orta tip koronal suture ile lambdoid suture arasında ve posterior tip lambdoid suture ile torkula arasında yer almaktadır (28). Bu tümörlerde cerrahi yaklaşım olarak interhemisferik yaklaşım uygulanmaktadır. Cerrahi sırasında en önemli nokta superior sagittal sinüse boşalan venlerin korunmasıdır.

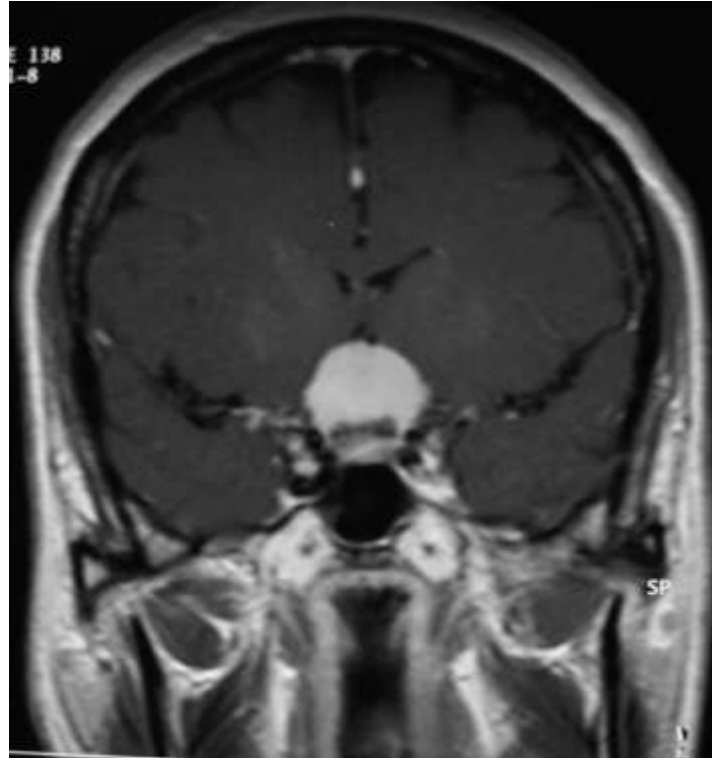
2.1.11. Tentoryal Meningiolar

Yaşargil tentoryal meningioları 4 alt grup olarak sınıflamıştır. Bunlar tentoryumun iç veya serbest kenarı, tentoryum lateral kısmı veya sinüs komşuluğu, tentoryum santral

yaprağı ve falkotentoryal bileşkede yer alanlardır (28). tentoryal meningiomlar interpedünküler, krural ve ambient sisternaların kesiştiği tentoryal kenardan kaynaklanmaktadır.

2.1.12. Tüberkülem Sella Meningioları

Tüberkülem sella meningioları limbus sfenoidale, kiazmatik sulkus ve tüberkülemda gelişmektedir (Şekil 2.9). Hastalar klinik olarak en sık görme bozukluğu şikayeti ile başvururlardır. Hormonal bozukluklar nadir olarak gözlenir.

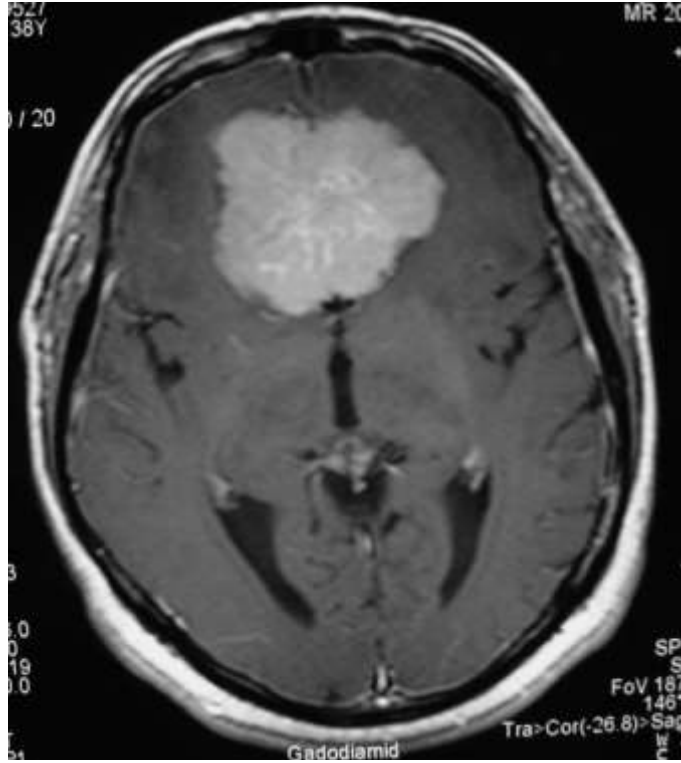


Şekil 2.10. Tüberkülem sella meningioma koronal T1 kontrastlı MRG görüntüsü

2.1.13. Olfaktor Oluk Meningioları

Olfaktor oluk meningioları kribroform plak ve frontosfenoid sütür üzerinde yerleşirler (Şekil 2.10). Orta hattın kaynaklanmasına rağmen dominant olarak bir tarafa doğru

büyüme gösterebilirler. Tüberküloz sellâ meningiomu ve posteriora doğru büyüyen olfaktor oluk meningiomu arasında benzerlikler olmasına rağmen önemli farklar vardır. Optik sinir ve optik kiazma, olfaktor oluk meningiomlarının inferolateralinde yer alırken tüberküloz sellâ meningiomlarının superolateralinde yer almaktadır.



Şekil 2.11. Olfaktor oluk meningiomu aksiyel T1 kontrastlı MRG görüntüsü

2.1.14. Sfenoid Kanat Meningiomları

Sfenoid kanat meningiomları sfenoid kanatta yerleştikleri lokalizasyona göre klinoidal, orta ve lateral olarak sınıflandırılmaktadır (Şekil 2.11). Bu tümörler aşırı kemik hiperostozu ve buna bağlı foramenlerin daralmasına sekonder olarak gelişen proptoz ve kranyal nöropati ile karakterizedir.

Al-Mefty klinoidal meningiomları kaynaklandığı anatomik lokalizasyonuna göre 3 gruba ayırmıştır. Grup I, karotis sisterna proksimalinden orjin almaktadır. Bu grup karotis etrafında araknoid plan olmadığı için adventisyayı infiltre edebilir. Grup II, araknoid

tabaka ile sarılan karotis arterin üst kısmı ve anterior klinoid çıkıntının superior ve lateral tarafından kaynaklanmaktadır. Grup III, optik foramenden orjin alır ve optik kanal ve anterior klinoid çıkıntının tepesine uzanım göstermektedirler (34).



Şekil 2.12. Sfenoid kanat meningiomu aksiyel T1 kontrastlı MRG görüntüsü

2.1.15. Serebellopontin Köşe Meningiomları

Serebellopontin köşe meningiomlarında kranyal sinirlerin disfonksiyonu sık görülmektedir. İşitme kaybı, yüz ağrısı veya karıncalanma ve fasial paralizi yanında baş ağrısı ve serebellar hemisferik bulgular sık görülmektedir.

2.1.16. Foramen Magnum Meningiomları

Foramen magnum meningiomları anterior, posterior ve lateral olarak sınıflandırılmaktadır. Spinal dentat ligamen anterior ve posterior kompartmanları ayırmaktadır. Lezyonların çoğu

anterolateral bölümde yer almaktadır. Klinik olarak oksipital baş ağrısı veya Valsalva manevrası ile artan üst ense ağrısı en erken bulgularıdır.

2.1.17. Radyoloji

Meningiomların tanısında direkt kafa grafileri, selektif serebral angiografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme radyolojik görüntüleme teknikleridir. Direkt kafa grafisinde hiperosteozis en sık rastlanan bulgudur. Kranial anjiyografilerde bu tümörlerin hipervasküler özelliklerine bağlı olarak arteriyal ve venöz fazdaki görüntülerde tümör boyanması ve kitle etkisine bağlı olarak fizyolojik damarlardaki yer değiştirmeler görülür. Ayrıca anjiografi seyrek olarak bazı volümü büyük ve hipervasküler meningiomlarda preoperatif embolizasyon amacıyla uygulanabilir. Embolizasyon sonrası hasta en geç 24 saat içerisinde ameliyata alınmalıdır.

Kontrastsız beyin BT'de meningiomlar beyin parankimine göre genellikle hafif hiperdens görülürler. Beyin BT'nin üstünlüğü tümör içi kalsifikasyon alanlarını ve tümörün kemikle olan ilişkisini daha iyi göstermesidir. İntravenöz kontras madde verilerek çekilen BT'lerde meningiomların kontrast maddeyi genellikle homojen ve yoğun şekilde tuttukları görülmektedir. Meningiomlarda peritümöral ödem görülebilir ve tümörün büyüklüğü ile doğrudan ilişkili değildir.

Meningiomlarda MRG'de T1 ağırlıklı kesitlerde gri cevhere göre olguların ortalama yarısında izointens ve yaklaşık 1/3'ünde orta derecede hipointens, T2 ağırlıklı kesitlerde yaklaşık %50 olguda izointens ve geri kalanların önemli bir bölümünde hiperintens görülürler. Meningiom çevresinde genellikle beyin parankimi ile tümör sınırını belirleyen bir BOS birikimi vardır ve bu alana peritümöral rim denir. MRG'de meningiomlar için karakteristik olduğu kabul edilmekle birlikte başka intrakranial tümörlerde görülebilen dural kuyruk (dural tail) görünümüne rastlamak mümkündür.

MRG spektroskopik çalışmalarda meningiomlarda alanin, glutamat/glutamin ve kolin artışı izlenmiş, buna karşın kreatinin ve N-asetil taşıyan bileşiklerde ve lipidlerde düşüklük

saptanmıştır. Laktat ve metilen sinyali yüksek gradeli tümör lehinedir. Benzer şekilde kolin/kreatinin oranı yükseldikçe proliferatif ve malign potansiyel olasılığı artmaktadır.

2.1.18. Tedavi

Meningiomların tedavisi, hastanın yaşı, performansı, medikal komorbiditesi, semptomlar, rezektabilite ve cerrahi tedavinin amacı değerlendirilerek yapılmalıdır. Semptom vermeyen, küçük hacimde ve kritik lokalizasyonda olan meningiom olguları klinik ve radyolojik olarak takipte tutulabilir. Meningioma anatomik lokalizasyonuna uygun cerrahi yaklaşım seçilmeli ve genellikle hedef tümörün total çıkarılması olmalıdır. Total çıkarılmadan kasıt tümörle beraber geliştiği dura materin ve eğer varsa infiltrate kemik ve yumuşak dokunun tamamen çıkarılmasıdır. Yapılan cerrahi işlemin tarifi Simpson cerrahi evreleme sistemi kullanılarak yapılmaktadır (35). (Tablo 2.3). 1992 yılında Kobayashi ve ark. mikroskopik rezeksiyonu baz alarak Simpson sınıflandırmasını yenilemişlerdir (36) (Tablo 2.4).

Tablo 2.3. Simpson cerrahi evreleme sistemi

Derece	Tanımlama
Evre 1:	Makroskopik olarak tümörün tamamen çıkarılması, tümörün invaze ettiği dura ve kranium parçasının rezeke edilmesi. Bu işlem sonrası benign meningiomlarda beş yılda rekürens %3-4
Evre 2:	Tümörün makroskopik total çıkarılması, komşu duranın çıkarılmayarak koagüle edilmesi. Benign tümörlerde beş yıllık rekürens %6-10'dur.
Evre 3:	Tümör makroskopik olarak tamamen çıkarıldığı halde komşu duranın çıkarılmaması ve koagüle edilemeden tümörle infiltrate olarak bırakılması. Beş yıllık rekürens oranı yaklaşık %25 dir
Evre 4:	Tümörün subtotal (>%90) çıkarılması. Beş yıllık rekürens oranı yaklaşık %45 olarak bildirilmiştir.
Evre 5:	Tümörün parsiyel dekopresyonu. Beş yılda yeniden büyüme olasılığı %60 civarındadır.

Tablo2.4. Kobayashi sınıflandırma sistemi

Derece	Tanımlama
I	Tümör, dural bağlantının ve anormal kemiğin mikroskopik total rezeksiyonu
II	Tümörün mikroskopik total rezeksiyonu ve dural bağlantının koagülasyonu
IIIA	Sadece tümörün intradural ve ekstradural kısımlarının mikroskopik total rezeksiyonu
IIIB	Sadece tümörün intradural kısmının mikroskopik total rezeksiyonu
IVA	Kranyal sinirler ve damarların korunması amacıyla subtotal rezeksiyon
IVB	%10'dan az miktar tümör bırakılması
V	%10'dan fazla miktarda tümör bırakılması

Postoperatif dönemde karşılaşılan en önemli problem tümör rekürrensidir. Cerrahi işlem sonrası kalan tümör artığından tümör büyümesi doğaldır ve bu duruma yeniden büyüme denir. Gerçek rekürrens tümörün total çıkarıldığıнын radyolojik olarak da doğrulanmasına karşın tümörün tekrarlamasıdır. Rekürrens olduğunda izlenecek başlıca yöntemler hastanın klinik ve radyolojik takibi, reoperasyon veya radyoterapidir. Günümüzde radyoterapi olarak LINAC ve Gamma Knife (GK) formları uygulanmaktadır. Konvansiyonel radyoterapi endikasyonları ise agresif seyirli meningiom ve cerrahi için uygun olmayan olgulardır. GK tedavisi ilk tedavi seçeneği veya cerrahiye adjuvan olarak kullanılmaktadır.

İlk tedavi seçeneği olarak kullanılma kriterleri şunlardır: semptomatik tümör, MRG'de gösterilen tümör büyümesi, yüksek cerrahi risk, hastanın cerrahiye reddetmesi, tümör volumünün $< 20 \text{ cm}^3$ oluşu ve kranial sinirlere 2 mm'den daha uzak olması (37). Adjuvan GK endikasyonları ise postoperatif rezidüel tümör, takip sırasında tümör büyümesi ve multipl meningiom olarak sıralanabilir.

Günümüzde meningiomların standart bir kemoterapisi yoktur. Ancak cerrahi ve diğer tedavi yöntemlerinin başarılı olamadığı rekürren meningiomlarda, agresif ve malign

meningiomlarda yüksek grade'li meningiom olgularında hidroksiüre, (38) uzun etkili somatostatin (39), interferon alfa (40) uygulanmıştır.

2.2. LEPTİN

Leptin insanlarda 7. kromozomda yerleşik obez geninin bir ürünüdür ve insanlarda vücut ağırlığının düzenlenmesini sağlar. Bu fonksiyonunu enerji depoları arttığında negatif feedback mekanizmasıyla doyma hissini stimüle ederek yerine getirir (41).

İlk bulunduğu gıda alımını ve enerji dengesini düzenleyen sitokin olarak belirlendi. Meme, kolorektal, endometrium ve prostat kanserlerinde tümöral dokuda leptin reseptörü (ObR) ifadesi görülürken bu organların normal dokularında bu ifade görülmemektedir. Normal yetişkin beyninde leptin iştah düzenleyicisidir, ayrıca hipokampüse bağlı öğrenme ve hafızada rol oynar (42). Leptin gelişmekte olan beyinde nöronal ve glial olgunlaşmada gereklidir (43, 44). Leptin reseptörünün hipotalamus, hipokampus, serebellum ve beyin küçük damarlarında ifadesi bildirilmiştir (45-47). Periferik adipöz doku tarafından oluşturulan leptinin beyindeki ObR'ünü aktive ettiğine inanılmasına karşın leptinin santral sinir sisteminde sentez edildiğini öne süren görüş vardır (48).

İnsanlarda obezitenin leptine karşı duyarsızlık gelişmesi sonucu oluştuğuna inanılmaktadır. Obez kişilerde leptine karşı yanıtlar azalmış olup bazı bireylerde azalmış yanıt leptin reseptör geninin mutasyonuna bağlıdır (49). Obez kişilerde leptin düzeyi ile vücuttaki toplam adipöz doku arasında direkt ilişki vardır (50).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. OLGULAR

Bu çalışmaya 22/05/2013 tarih ve KA 13-123 nolu etik kurul onayı alındıktan sonra Başkent Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalında opere edilmiş, histopatolojik tanısı meningiom saptanan 20 adet grade I ve 20 adet grade II hasta çalışmaya katılması planlandı. Ancak toplam 32 hasta çalışma için kliniğimize başvurdu. Katılımcılara Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından hazırlanan Bilimsel Araştırmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu imzalatıldı. Yaşları 34-80 arasında değişen, yaş ortalaması 54,9 olan hastaların erkek/kadın oranı 1.1/1 (17 erkek, 15 kadın) idi. Doku örnekleri histolojik olarak DSÖ 2007 kılavuzuna göre sınıflandırıldı ve çalışmaya 20 grade I, 12 grade II hasta katıldı. Hastaların BMI, antidiyabetik ilaç kullanım öyküleri kaydedildi. Hastalardan sabah açlık kanı alınarak rutin biyokimya inceleme yöntemi ile kan şekeri ve kan insülin düzeyleri bakıldı ve kaydedildi.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Patolojik Çalışma

Anabilim Dalımız tarafından ameliyat ile alınıp Patoloji Anabilim Dalı arşivinde saklanan, çalışma için seçilen hastalara ait uygun parafin bloklardan 4 µm'lik kesitler alındı. Kesitler deparafinize edildi ve EDTA içerisinde, 20 dakika boyunca mikrodalga fırında işlem görerek antijen açığa çıkarma prosedürü uygulandı. Daha sonra pozitif kontrol eşliğinde avidin-streptavidin yöntemi ile Leptin immünohistokimyasal boyaması (Klon: orb10976) yapıldı. Antikor 1/100 dilüsyon ile kullanıldı. Preperatlar bir patoloji uzmanı tarafından Leptin boyanma skoru açısından değerlendirildi. Boyanmanın tamamen negatif olduğu olgular skor 0, hafif şiddette boyanmanın olduğu olgular 1+, orta şiddette boyanmanın olduğu olgular 2+, yoğun boyanmanın olduğu olgular 3+ olarak skorlandı.

3.2.2. Biyokimyasal Çalışma

Gönüllü Olur Formu imzalatılan toplam 32 hastadan, periferik venöz yoldan alınan yaklaşık 5 cc sabah açlık kanı biyokimya laboratuvarında çalışılmak üzere rutin biyokimya tüplerine konuldu. Toplanan örnekler çalışmanın yapılacağı güne kadar saklanmak üzere serumlarının ayrılması için biyokimya tüpleri 10 dakika boyunca 3000 devir/dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumlar -20 °C'da 3 aylık saklama süresini geçmeyecek şekilde uygun ortamda saklandı.

Çalışmada DIASource Leptin-EASIA Kit (DIASource ImmunoAssays S.A. Rue du Bosquet, 2, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgium) kullanıldı. İşlem öncesi tüm serumlar ve kullanılacak olan kit oda ısısına getirildi. Çalışma mikrotiterplate üzerinde yapıldı. Kalibrasyon, kontrol ve örnekler için toplam 34 kuyu hazırlandı. Kuyuların içine mikropipet ile 50 µl hasta serumlarından konuldu. Aynı şekilde kontrol ve kalibrasyon kuyularında kendi çözeltilerinden konuldu. Üzerlerine 100 µl anti-Leptin-HRP (horseradish peroxidase) ve 50 µl inkübasyon tamponu konuldu. Karışım 2 saat boyunca oda ısısında 700 rpm devrindeki yatay karıştırıcıda tutuldu. Takiben kuyulardaki sıvılar aspire edildi ve 4 sefer 0,4 ml yıkama solüsyonu ile kuyular yıkandı. Yıkama aşamasından sonra 15 dakika içinde kuyulara 100 µl chromogenic solüsyon eklendi ve tekrar oda ısısında 30 dakika 700 rpm devrindeki yatay karıştırıcıda bekletildi. İşlem sırasında kuyular ışıktan korundu. Inkübasyon sonrası kuyulara 200 µl tepkimeyi durdurucu solüsyon (HCL2N) eklendi. Absorbanslar 450 nm dalga boyunda okutuldu ve ELİSA-AID software ile sonuçlar elde edildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen verilerin analizi için SPSS 15.0 paket programı kullanılmıştır. Gruplara düşen denek sayıları incelendiğinde parametrik olmayan test yöntemleri kullanılması uygun bulunmuştur. Bu amaçla, sürekli değişkenlerin grup kategorileri arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmış sonuçlar ortanca (min.-maks.) kullanılarak özetlenmiştir. Ayrıca kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin

incelenmesi amacıyla kikare ve/veya Fisher'in kesin kikare testleri kullanılmış yüzde ve frekansa dağılımları ile ifade edilmiştir. Analizlerin sonuçların yorumlanmasında $p < 0.05$ seviyesi istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

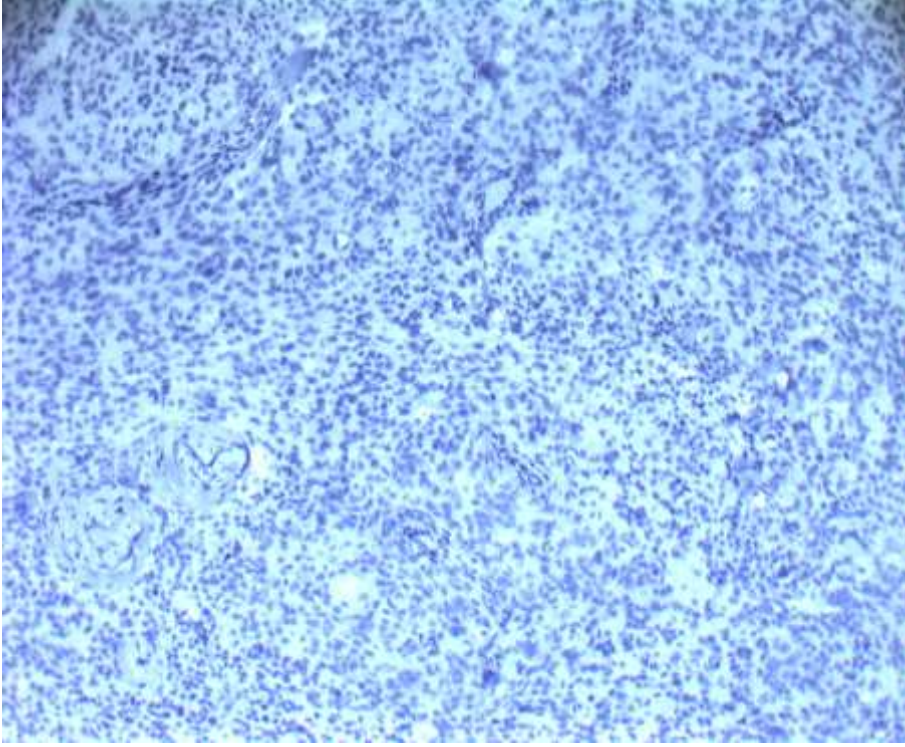
Çalışmamıza 32 menenjiom hastası katıldı. Olgulara ait demografik, antidiyabetik ilaç kullanım öyküsü, rutin biyokimyasal testlerden açlık kan glukoz düzeyi, insülin düzeyleri, kan leptin düzeyleri ve patoloji tarafından değerlendirilen leptin immünohistokimyasal boyanma skoru aşağıda verilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Olgulara ait toplu sonuçlar

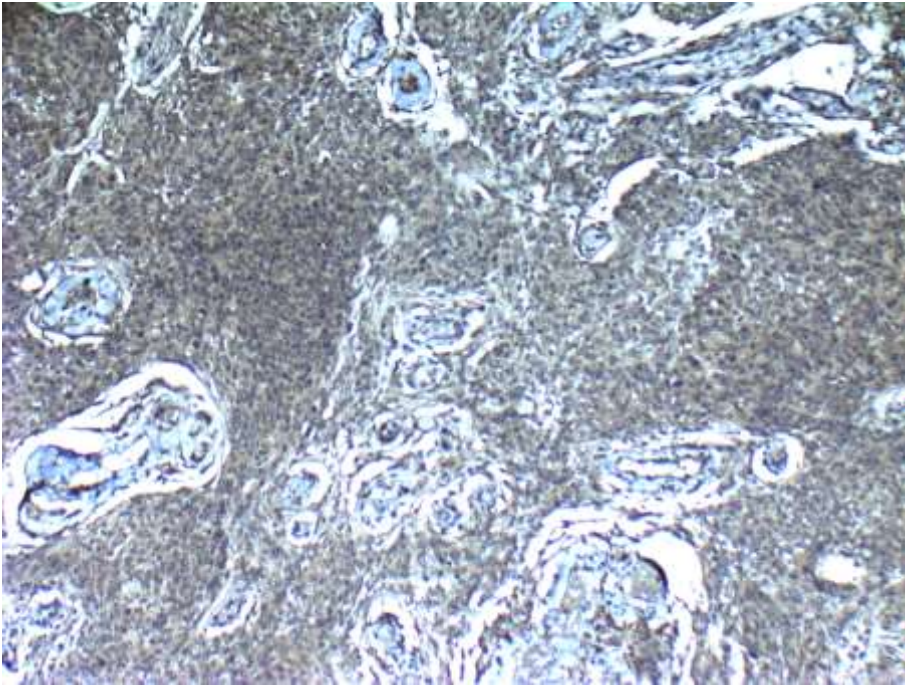
Hasta No	Cinsiyet	Yaş	WHO Grade	BMI	İlaç	Kan insülin μ U/ml	Kan glukoz mg/dl	Kan leptin düzeyi Ng/ml	Leptin boyanma skoru (+)
1	K	62	1	33,5	1	15,5	105	45	3
2	E	38	1	25,3	0	6,8	94	2,72	1
3	E	59	1	34,1	0	4,7	145	3,08	1
4	K	63	1	26,4	0	33,7	125	11,79	1
5	K	50	1	23	0	4,9	89	4,92	1
6	K	53	1	28,9	0	34,8	192	8,24	1
7	E	60	1	26,9	0	22,4	115	2,5	3
8	K	34	1	25,1	0	6,5	95	5,81	2
9	K	40	1	25,9	1	4,9	90	8,75	2
10	E	70	1	23,9	0	5,6	100	3,24	1
11	E	65	1	39,8	0	10,8	99	13,52	2
12	K	42	1	35,2	0	5,2	87	15,53	2
13	E	59	1	25	0	6,1	97	1,1	2
14	K	80	1	29,3	1	2,5	148	10,06	2
15	E	47	1	28	0	5,1	92	1,87	2
16	E	47	1	27,4	0	84,9	162	1,65	2
17	E	70	1	26,5	0	117,5	292	3,79	2
18	K	49	1	27,5	0	11,4	111	5,69	2
19	K	52	1	30,5	0	8,7	87	10,52	1
20	K	64	1	32,4	0	27,3	95	7,06	2
21	E	61	2	31,8	0	10,70	94	4,02	3
22	E	55	2	24,6	0	5	85	3,3	2
23	E	59	2	27	0	7,6	85	11,51	2
24	K	58	2	34	0	10,4	108	29,03	2
25	K	43	2	27,1	0	14,3	102	15,46	3
26	E	46	2	27,7	0	5	85	9,71	1
27	E	73	2	22,3	1	46,9	197	1,2	3
28	E	77	2	30,8	0	9,5	102	4,02	3
29	E	37	2	26	0	13,8	79	0,97	3
30	E	45	2	33,6	0	13,7	80	4,86	2
31	K	52	2	33,1	0	13,1	97	30,77	1
32	K	48	2	38,2	0	10,6	103	11,45	3

İlaç 1: Antidiyabetik kullanımı mevcut, İlaç 0: Antidiyabetik kullanımı yok

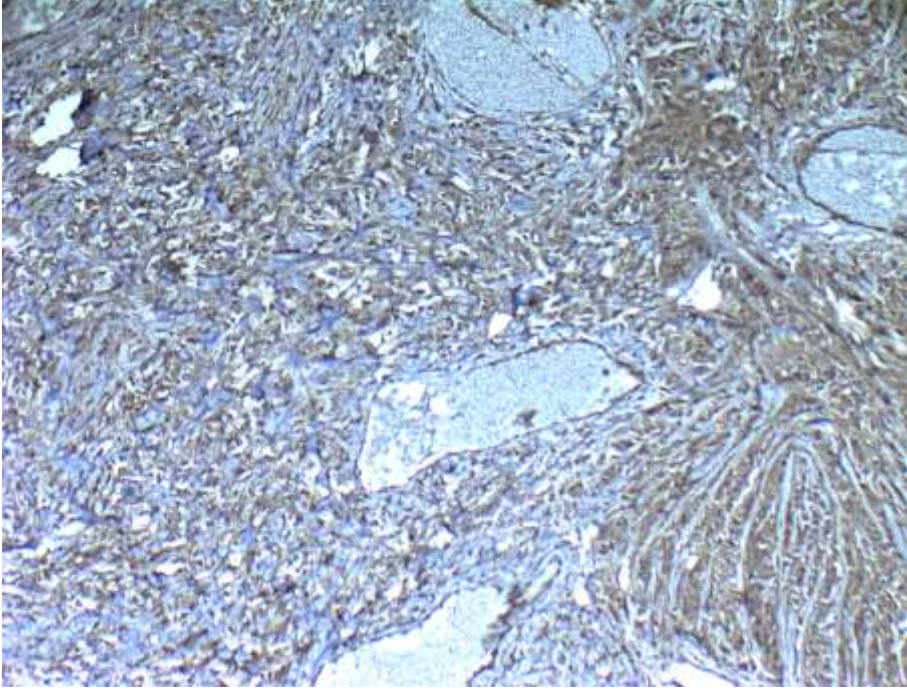
Patoloji Anabilim Dalı tarafından meningiom olgularına ait parafin bloklardan yapılan immünohistokimyasal boyanmalara ait mikroskopik görüntüler aşağıda verilmiştir (Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil4.3, Şekil 4.4).



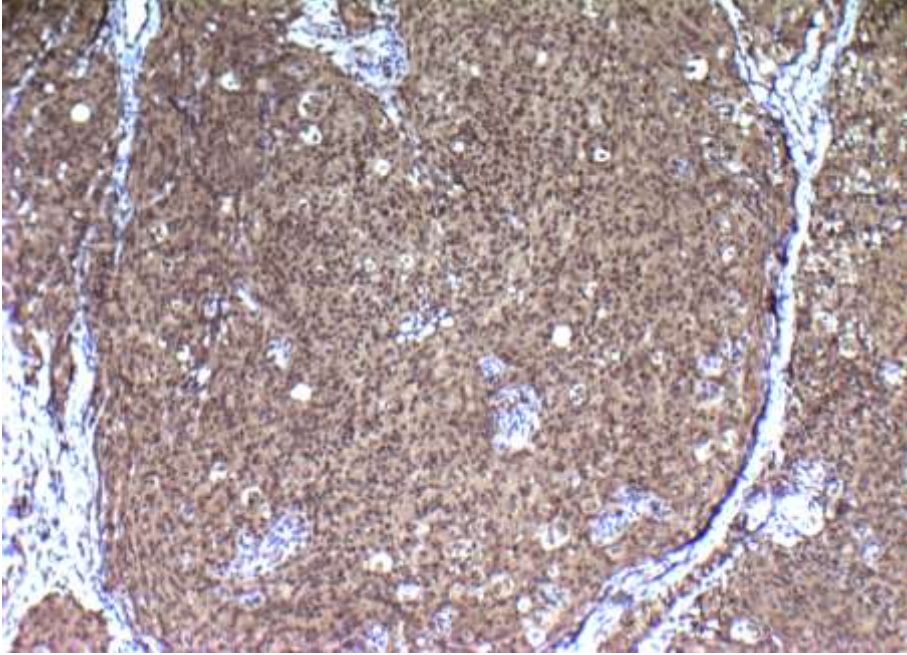
Şekil 4.1. İmmünohistokimyasal boyanma skoru 0 (leptinx100)



Şekil 4.2. İmmünohistokimyasal boyanma skoru 1 (leptinx100)

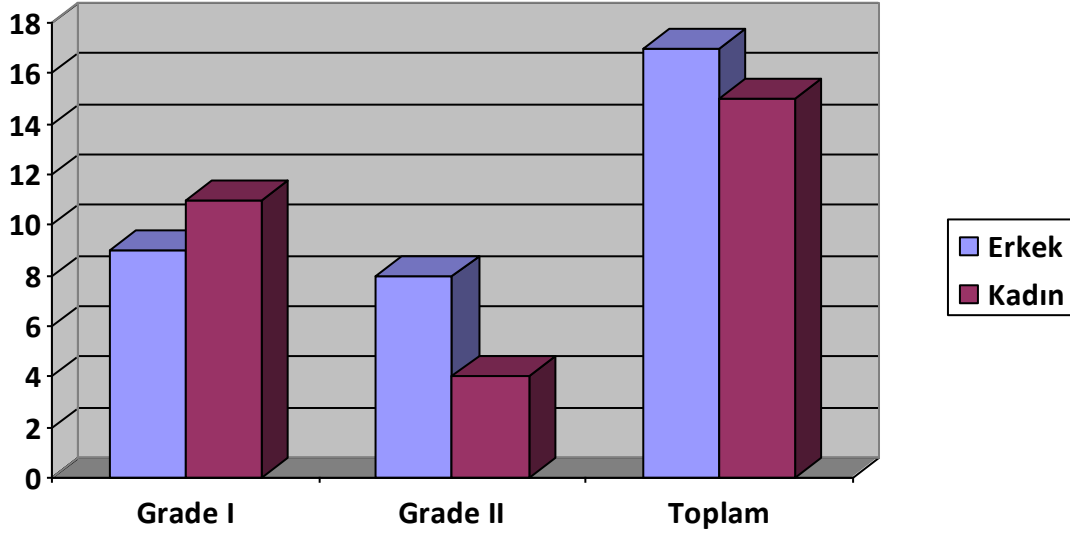


Şekil 4.3. İmmünohistokimyasal boyanma skoru 2 (leptinx100)



Şekil 4.4. İmmünohistokimyasal boyanma skoru 3 (leptinx100)

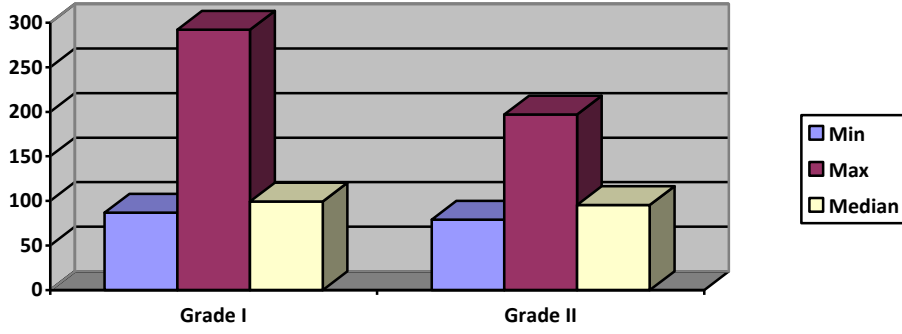
Olguların 17'si (%53,1) erkek, 15 (%46,9) kadındı. Grade I olgularda 9 (%45) erkek, 11 (%55) kadın, grade II olgularda 8 (%66,7) erkek, 4 (%33,3) kadın olarak tespit edildi. Pearson ki-kare testine göre cinsiyet kategorilerinin patolojik grade kategorilerine dağılımları bakımından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,234$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Cinsiyet ile grade karşılaştırılması

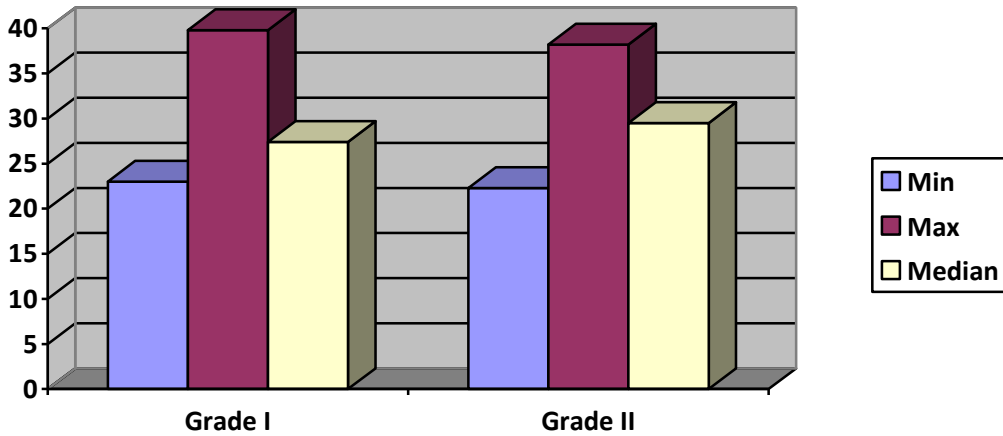
BMI, kan leptin düzeyleri ve glukoz düzeyleri bakımından grade I ve Grade II hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır, sırasıyla p değerleri: 0.533, 0.586 ve 0.102 olarak tespit edilmiştir. Örneklemin (olgu sayısının) küçük olmasından dolayı parametrik olmayan test yöntemleri kullanıldı. Dolayısıyla tanımlayıcı istatistik olarak [median (ortanca) (minimum – maksimum)] değerleri kullanıldı.

Grade I hastalarına ilişkin, 99.5 (87.0-292.0) bulunan glukoz düzeyi ortancası ile Grade II hastalarında 95.5 (79 – 197) olarak hesaplanan glukoz düzeyi ortancası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.102$) (Şekil 4.6).



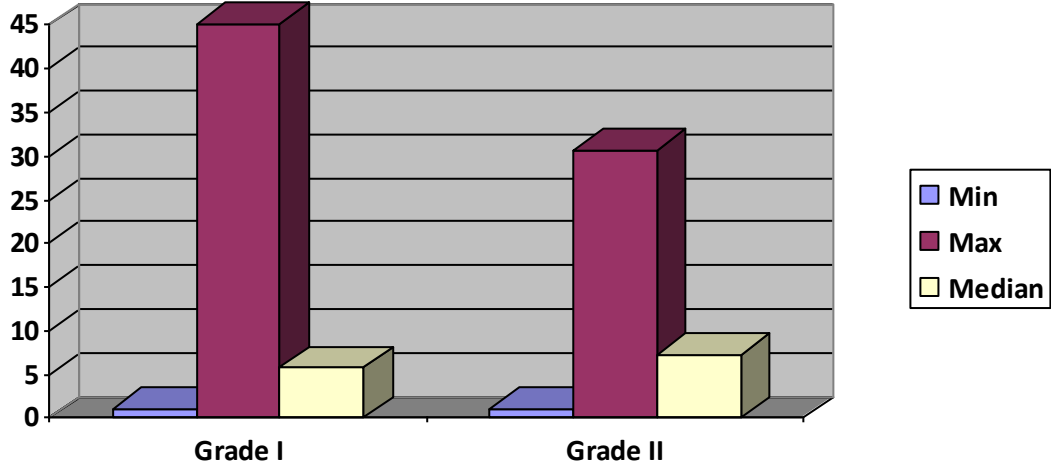
Şekil 4.6. Grade ile kan glukoz düzeyi ilişkisi

Grade I hastalarına ilişkin, 27,4 (23,0-39,8) bulunan BMI düzeyi ortancası ile Grade II hastalarında 29,5 (22,3-38,2) olarak hesaplanan BMI düzeyi ortancası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,533$) (Şekil4.7).



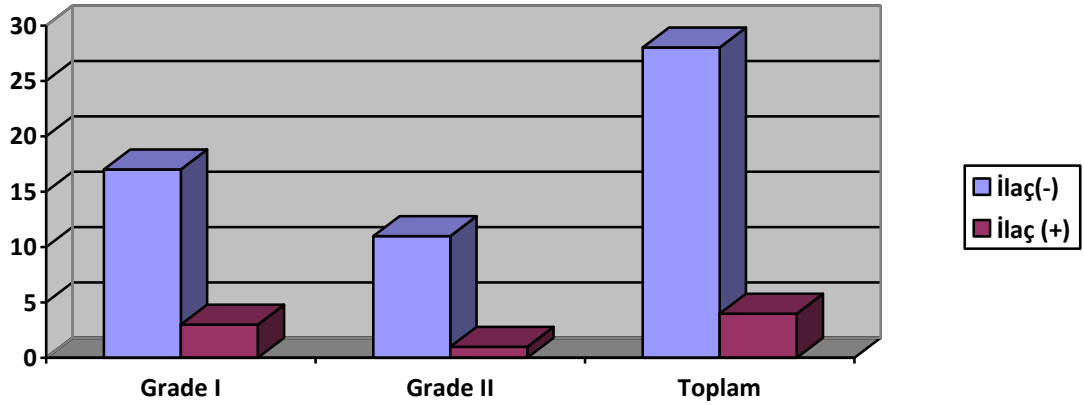
Şekil 4.7. Grade ile BMI arasındaki ilişki

Grade I hastalarına ilişkin, 5,75 (1,1-45) bulunan kan leptin düzeyi ortancası ile Grade II hastalarında 7,28 (0,97-30,7) olarak hesaplanan kan leptin düzeyi ortancası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.586$) (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Kan leptin düzeyi ile grade arasındaki ilişki

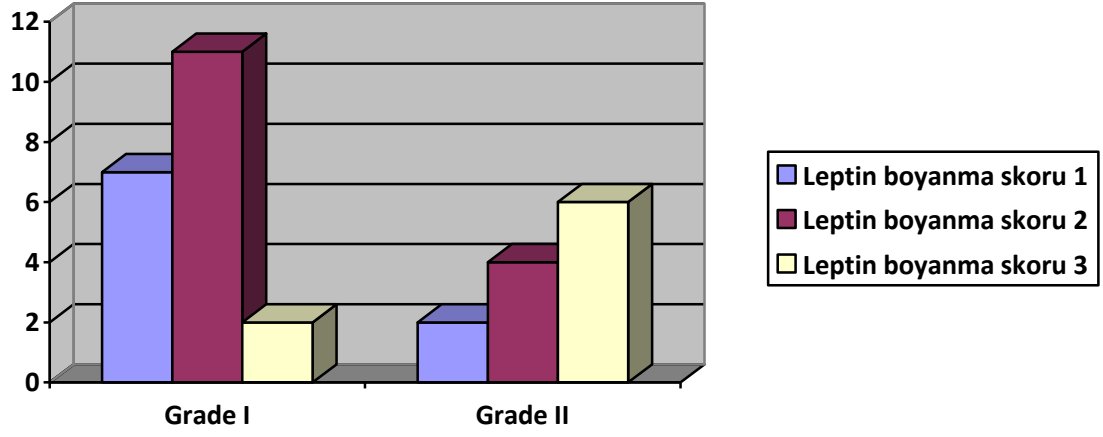
Antidiyabetik ilaç kullanımı yönünden grade I olgular içinde ilaç kullanan olgu sayısı 3 (%15) grade II olgular içinde ise 1 (%8,3) tespit edildi. Fisher exact teste göre ilaç kullananlar ile kullanmayanların grade kategorilerine dağılımları bakımından homojen olduğu söylenebilir ($p= 1.000$) (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Antidiyabetik ilaç kullanımı ile grade arasındaki ilişki

Grade I ve grade II hastaları patoloji tarafından yapılan leptin boyanma skorlarına göre karşılaştırıldığında Grade I ve II'deki hastalar patolojileri bakımından benzer bulunmuştur ($p=0.054$). Burada Fisherin kesin testinden elde ettiğimiz p değeri sınırda anlamsız çıkıyor

bu durum kesin olmamakla beraber, örneklem büyüklüğü artırıldığında bu bakımdan anlamlı bir ilişki çıkabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Leptin boyanma skoru ile grade arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Herhangi bir patolojide olduğu gibi meningiomların oluşumunda olası rolü olan etkenler, predispozan ve risk faktörleri, genel anlamda etyolojinin bilinmesi tedavinin planlanması ve etkinliğinde yarar sağlar. Literatür incelendiğinde kafa travmasının etken olabileceği bildirilmiş olup (51-53) bu görüşe karşıt yayında bulmak mümkündür. (54) Tedavi amaçlı uygulanan iyonize edici radyasyonun (55-59) ve tanısal radyolojinin meningiom oluşumuna neden olduğu (60) bildirilmiştir.

Meningiomların kadınlarda daha sık görülmesi, meme kanseri ile ilişkisi (61, 62) bazı meningiomlarda estrogen, progesteron, androjen reseptörlerinin varlığı, meningiomların boyutunda hamilelik ve menstrüel siklusun lüteal fazında artması, estrogen agonist tedavinin kesilmesinden sonra çoklu meningioma gerilemesi (63, 64) gibi saptamalar meningiomların hormonlarla ve hormonal tedaviyle yakın ilişkisi olduğu yönünde fikir oluşturmuşsa da meningiomların hormon bağımlı bir tümör olduğu ispatlanmamıştır. Bu konuda yapılan çalışmalar değişik sonuçlar vermektedir.

Cowppli ve ark. tarafından yapılan beyin tümörleri ile hormonlar arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmada (65) menapoz döneminde ve hormon replasmanı tedavisi sonrası meningiom gelişme riskinin arttığı, hamilelik ve emzirmeyle bir ilişkisi olmadığı saptanmıştır. Erkeklerde hormonal tedavinin yüksek doz ve bir yıldan daha kısa sürede yapılması halinde meningiom oluşturmada risk taşıdığı gözlenmiştir (66). Meningiomların kadınlarda daha sık görülmesinin progesteron, estrogen ve androjen reseptör ifadesindeki farklılıklarla açıklanamayacağı iddia edilmiştir (67). En iyi bilinen iki risk faktörü olan genetik predispozisyon ve yüksek doz radyasyona maruziyet meningiom olgularının düşük bir yüzdesinde rol oynamaktadır (68).

Obezitenin bir çok tümörde olduğu gibi meningiomlarla ilişkisi olabileceği ilk kez 1983 yılında öne sürülmüştür (69). Antropometrik ölçümlerin ve fizik aktivitenin glioma ve meningiom oluşumunda risk faktörü olasılığının incelendiği prospektif bir çalışmada

vücutdaki fazla yağ dokusu varlığının erkek ve kadınlarda meningiom oluşum riskini arttırdığı görülmüştür. Fizik aktivitenin her iki tümör cinsiyle ilişkisi bulunmamıştır (70).

Bizde bu çalışmada enerji harcanımı, gıda alımının düzenlenmesinde, doyumluk hissi ve iştahı düzenleyen leptin hormonunun ve dokudaki reseptörünün grade I meningiom ile grade II meningiom tipleri arasındaki farkını araştırmayı planladık. Bu güne kadar meningiomlar ile leptin arasındaki ilişkiyi araştıran kısıtlı sayıda çalışma bildirilmiştir (71). Leptinin en iyi bilinen doyumluk hissi ve ağırlık kaybındaki rolüne ek olarak birçok kanser türünde tümörün büyümesini arttırdığı gösterilmiştir. Lawrence ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılan leptinin glioblastoma üzerindeki etkilerini araştıran çalışmada, tümör grade'i ile leptin ve leptin reseptörünün ifadesi arasında ilişki bulunmuştur (5). Bunun tersi olarak leptin ifadesinin azalması tümör büyümesini azaltır. Kolon kanseri ve melanomun hayvan modellerinde leptin salgılanmasının ve ifadesindeki kaybın tümör büyümesini azalttığı gözlenmiştir. Leptin tümör büyütücü etkisini başlıca proliferasyon, antiapoptozis, migrasyon ve angiogenezi stimüle ederek yapar.

Claus ve ark. tarafından 2005 yılında yapılan çalışmada meningiomlarda kadın erkek oranı 2/1 olarak saptanmıştır (9). Wang ve arkadaşları tarafından 2001-2010 yılları arasında 7086 meningiom olgusunun içeren çalışmasında grade I meningiomlarda kadın/erkek oranı 2,57/1, grade II ve grade III meningiomlarda da kadın oranı fazla olarak tespit edilmiştir (72). Bizim çalışmamızda grade I ve grade II meningiomlar içinde erkek ve kadın cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Aghi ve ark. tarafından intrakranial meningiomlu 32 erkek hastanın retrospektif incelendiği çalışmada olguların çoğunun obez olduğu ve obez kişilerde postoperatif komplikasyon riskinin yüksek olduğu görülmüştür (73). Bizim çalışmamıza katılan hastaların ölçülen BMI'lerine göre hastaların %37,5 obez sınıfta tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak bakıldığı zaman BMI ile patolojik gradeler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Meningiom nedeniyle 1998-2007 yılları arasında Amerika Birleşik Devletlerinde ameliyat edilen 72,257 yetişkin hastada ağırlık kaybının etkileri incelenmiş ve yukarıda özetlenen

yayınların sonuçlarından farklı bulgular elde edilmiştir (74). Çalışmanın sonuçlarına göre kadın ve erkeklerde ağırlık kaybı karşılıklı olarak %0.7 ve %1.2, obezite oranları %5.2 ve %3.7'dir. Erkeklerde kadınlara kıyasla malign tümör görülme sıklığı daha fazladır (%6.2'ye karşın % 3.5, $P < 0.0001$). Ayrıca malign tümörlere ağırlık kaybı olan hastalarda daha sık rastlanmıştır. Ağırlık kaybı, erkek ve kadınlarda mortalite ve postoperatif komplikasyonlarla ilişkili bulunmuştur. Ağırlık kaybı olan olguların hastanede yatma sürelerini daha uzun olduğu saptanmıştır. Bunlara karşın obezitenin mortalite ve komplikasyonları azalttığı görülmüştür.

Semptomatik meningiom gelişimine yol açan predispozan ve risk faktörleri 306 olguluk primer meningiomlu bir grupta retrospektif olarak araştırılmıştır (75). Çalışmada tümör lokalizasyonu, kan grubu, diabet, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, romatoid artrit, bronşial astma, sigara içme alışkanlığı, obezite ve sekonder primer tümör varlığı gibi faktörler incelenmiştir. Bronşial astma, sigara içme alışkanlığı ve obezitenin meningiomla önemli bir ilişkisi olmadığı gözlenmiştir. Sekonder primer tümör 12 olguda görülmüş olup 5 hastada meme kanseri saptanmıştır. Diabet ile meningiom ilişkisi orta yaş grubundaki (40-69) hastalarda izlenmiştir. Kadınlarda, 60-69 yaş grubunda, arteriel hipertansiyon ile meningiom arasında önemli bir ilişki görülmüştür. 50 yaş üzeri erkek ve kadın hastalarda romatoid artrit ile meningiom arasında negatif bir ilişki saptanmıştır (75). Bizim çalışmamızda grade I ve grade II meningiom arasında sabah açlık kanında bakılan glukoz düzeyinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bunun sebebinin çalışmaya katılan hastalarda diyabetik hasta sayısının az olması ve diyabetik olan hastaların da kan şekeri regülasyonunun iyi olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ancak antidiyabetik ilaç kullanan hastalarımız ayrı ayrı incelendiği zaman hastalardan bir tanesinin sabah açlık kanından bakılan glukoz düzeyinin normal olmasına rağmen kan leptin düzeyi çok yüksek olarak ölçülmüştür. Aynı hastanın tümöral dokudaki leptin boyanma skoruda (+3) değerlik olan en şiddetli boyanma özelliği göstermiştir. Diğer iki hastanında patolojik gradeleri I olmasına karşın leptin boyanma skoru (+2) değerli olarak ölçülmüştür. Antidiyabetik ilaç öyküsü olmayan ancak sabah açlık kan glukozu ve kan insülin düzeyi yüksek çıkan grade I patolojiye sahip bir hastanında leptin boyanma skoru (+3) değerli olarak ölçülmüştür.

Riolfi ve ark. tarafından 2010 yılında yapılan immunohistokimyasal olarak 87 beyin biyopsisi materyalinin incelenmesinde leptin ve ObR karşılıklı olarak % 55.2 ve % 60.9 oranında bulunmuştur (6). Buna karşın leptin ve ObR'e 14 normal beyin dokusu örneğinde rastlanmamıştır. Leptin / ObR sistemi glioblastoma ve anaplastik astrositomada yüksek derecede ifade edilirken düşük grade'li astrositom ve gangliogliomlarda bu ifade düşük bulunmuştur. Leptin /ObR ile tümörün malignite derecesi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Çalışmamızda grade I meningiomlara göre daha fazla mitoz sayısı, beyin invazyonu gösteren ve rekürrens potansiyeli fazla olan grade II meningiomlar arasında tümöral dokuda bakılan leptin boyanma skorlarına göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Menghi ve arkadaşları tarafından 2011 yılında 23 meningiomlu (10 adet grade I, 10 adet grade II ve 3 adet grade III) hasta yapılan çalışmada leptin reseptör sentezinin downregülasyonu ve bunun sebebinin santral sinir sistemindeki yüksek leptin düzeyi olabileceğini bildirmişler. Ancak yapılan çalışmanın daha büyük gruplarda yapılması önerilmiş (71). Bizim çalışmamızda da grade I ve grade II arasındaki leptin boyanma skorunun %0.4 oranında anlamsız çıkmasının sebebinin çalışmaya katılan grade II hasta sayısının azlığı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmaya katılan hasta sayısı artırıldığı zaman grade I ve grade II meningiom tiplerinde leptin boyanma skorunda anlamlı değişiklik olacağını ve malignite derecesi arasında anlamlı bir ilişki olacağını düşünmekteyiz. Ancak çalışmamızdaki grade I ve grade II meningiom hastalarından alınan sabah açlık kanındaki leptin düzeyleri karşılaştırıldığında gradeler arasındaki kan leptin düzeylerinin anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

Meningiom tedavisinde birinci seçenek cerrahidir. Genellikle benign meningiomlar anatomik lokalizasyonları uygun olduğu takdirde total olarak çıkarılmakta ve hastalarda cerrahi ile tam bir kür sağlanmaktadır. Fakat atipik ve malign meningiomların tedavisinde tam kür sağlamak için cerrahi tedavi yetersiz kalabilmektedir. Total çıkarılmayan benign karakterdeki meningiomlarda, atipik ve malign meningiomlarda rekürrens önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Glioblastoma, kolon ve melanom gibi kanserlerde tümöral doku büyümesinde etkisi gösterilen leptin hormonu için meningiom ile ilişkisini araştıran az sayıda çalışma bildirilmiştir. Bizim düşüncemiz daha fazla olgu ile yapılacak çalışmalar leptinin

meningiomların patogenezindeki rolünü daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Bu sayede bu tümörlerde önemli problem olan rekürrense karşı cerrahi tedaviye ek olarak veya tek başına, kan şekeri ve insülin regülasyonunu sağlayan antidiyabetik ilaçlarla leptin metabolizması üzerinden meningiomların tedavisinde kür sağlanabilir.

6. SONUÇLAR

- ✓ Çalışmamızda grade I ve grade II meningiomlarda tümöral dokuda leptin boyanma skoruna göre anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.
- ✓ Cinsiyet, BMI, kan şekeri ve gradeler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
- ✓ Çalışmamızda olgu sayısının azlığı kısıtlılık kabul edilmektedir ve daha fazla olgu sayısı ile yapılacak çalışmada grade I ve grade II meningiomlarda leptin boyanma skorunun anlamlı çıkacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Altınors MN. Professor Hakan Caner: a life devoted to neurosurgery. Turkish neurosurgery. 2014;24 (1):XI-XIII.
2. Kaynar MY AB. Meningiomlar. In: Korfalı E ZM, editor. TemelNorosirurji. 2. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği; 2010. p. 1133-48.
3. Rajaraman P. Hunting for the causes of meningioma obesity is a suspect. Cancer prevention research. 2011;4 (9):1353-5.
4. Morash B, Li A, Murphy PR, Wilkinson M, Ur E. Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. Endocrinology. 1999;140 (12):5995-8.
5. Lawrence JE, Cook NJ, Rovin RA, Winn RJ. Leptin promotes glioblastoma. Neurology research international. 2012;2012:870807.
6. Riolfi M, Ferla R, Del Valle L, Pina-Oviedo S, Scolaro L, Micciolo R, et al. Leptin and its receptor are overexpressed in brain tumors and correlate with the degree of malignancy. Brain pathology. 2010;20 (2):481-9.
7. Bondy ML, Wrensch MR. Epidemiology of primary malignant brain tumours. Bailliere's clinical neurology. 1996;5 (2):251-70.
8. Lamszus K. Meningioma pathology, genetics, and biology. Journal of neuropathology and experimental neurology. 2004;63 (4):275-86.
9. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. Neurosurgery. 2005;57 (6):1088-95; discussion
10. Kim NR, Choe G, Shin SH, Wang KC, Cho BK, Choi KS, et al. Childhood meningiomas associated with meningioangiomatosis: report of five cases and literature review. Neuropathology and applied neurobiology. 2002;28 (1):48-56.
11. Im SH, Wang KC, Kim SK, Oh CW, Kim DG, Hong SK, et al. Childhood meningioma: unusual location, atypical radiological findings, and favorable treatment outcome. Child's nervous system: ChNS. 2001;17 (11):656-62.

12. Annegers JF, Laws ER, Jr., Kurland LT, Grabow JD. Head trauma and subsequent brain tumors. *Neurosurgery*. 1979;4 (3):203-6.
13. Al-Mefty O, Topsakal C, Pravdenkova S, Sawyer JR, Harrison MJ. Radiation-induced meningiomas: clinical, pathological, cytokinetic, and cytogenetic characteristics. *Journal of neurosurgery*. 2004;100 (6):1002-13.
14. Schrell UM, Adams EF, Fahlbusch R, Greb R, Jirikowski G, Prior R, et al. Hormonal dependency of cerebral meningiomas. Part 1: Female sex steroid receptors and their significance as specific markers for adjuvant medical therapy. *Journal of neurosurgery*. 1990;73 (5):743-9.
15. Sanson M, Cornu P. Biology of meningiomas. *Acta neurochirurgica*. 2000;142 (5):493
16. Goldman CK, Bharara S, Palmer CA, Vitek J, Tsai JC, Weiss HL, et al. Brain edema in meningiomas is associated with increased vascular endothelial growth factor expression. *Neurosurgery*. 1997;40 (6):1269-77.
17. Pagotto U, Arzberger T, Hopfner U, Sauer J, Renner U, Newton CJ, et al. Expression and localization of endothelin-1 and endothelin receptors in human meningiomas. Evidence for a role in tumoral growth. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96 (4):2017-25.
18. Riemenschneider MJ PA, Reifenberger G. Histological Classification and Molecular Genetics of Meningiomas. *Lancet Neurol*. 2006;5 (12):1045-54.
19. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC. "Malignancy" in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer*. 1999;85 (9):2046-56.
20. Soylemezoglu F. Pathological Classification of Meningiomas. *Türk Nöroşirürji Dergisi*. 2011;21 (2):84-90.
21. Rogers L, Gilbert M, Vogelbaum MA. Intracranial meningiomas of atypical (WHO grade II) histology. *Journal of neuro-oncology*. 2010;99 (3):393-405.
22. Perry A, Chicoine MR, Filiput E, Miller JP, Cross DT. Clinicopathologic assessment and grading of embolized meningiomas: a correlative study of 64 patients. *Cancer*. 2001;92 (3):701-11.

23. Perry A LD, Scheithauer BW, Budka H, Von Deimling A Meningiomas. WHO classification of tumors of the central nervous system; Lyon2007. p. 164-72.
24. Altinors N, Cetin A, Pak I. Scalp meningioma: case report. *Neurosurgery*. 1985;16 (3):379-80.
25. Mehra KS, Khanna SS, Dube B. Primary meningioma of the intraorbital optic nerve. *Annals of ophthalmology*. 1979;11 (5):758-60.
26. Rosencrantz M, Stattin S. Extradural meningiomas. Report of two cases. *Acta radiologica: diagnosis*. 1972;12 (4):419-27.
27. Lopez DA, Silvers DN, Helwig EB. Cutaneous meningiomas--a clinicopathologic study. *Cancer*. 1974;34 (3):728-44.
28. G. YM. Microneurosurgery of CNS Tumor. In: G. YM, editor. *Microneurosurgery*. First Edition. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1966. p. 134-85.
29. Haddad GF A-MO, Abdulrauf IS,. Extrinsic Tumors. *Youmans Neurological Surgery*. 1. Pennsylvania: Curtis Center; 2004 p. 1099-132.
30. Yamashita J, Handa H, Iwaki K, Abe M. Recurrence of intracranial meningiomas, with special reference to radiotherapy. *Surgical neurology*. 1980;14 (1):33-40.
31. Kinjio T A-MO, Kanaan I. Grade zero removal of supratentorial convexity meningiomas. *Neurosurgery*. 1993;33:394-9.
32. Cushing H EL. Their Classification, Regional Behaviour, Life History and Surgical End Results. In: Thomas CC, editor. *Meningiomas*: Springfield; 1938.
33. Lahman TH BD. Falcine Meningiomas. In: Al-Mefty O, editor. *Meningiomas*. New York: Raven Pres; 1991. p. 134-65.
34. Al-Mefty O, Ayoubi S. Clinoidal meningiomas. *Acta neurochirurgica Supplementum*. 1991;53:92-7.
35. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1957;20 (1):22-39.

36. Kobayashi K OH, Tanaka Y,, editor Surgical considerations on skull base meningiomas. First International Skull Base Congress; 1992 18 June 1992; Hanover, German.
37. Nicolato A, Giorgetti P, Foroni R, Grigolato D, Pasquin IP, Zuffante M, et al. Gamma knife radiosurgery in skull base meningiomas: a possible relationship between somatostatin receptor decrease and early neurological improvement without tumour shrinkage at short-term imaging follow-up. *Acta neurochirurgica*. 2005;147 (4):367-74; discussion 74-5.
38. Chamberlain MC. Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory high-grade meningioma. *Journal of neuro-oncology*. 2012;107 (2):315-21.
39. Chamberlain MC, Glantz MJ, Fadul CE. Recurrent meningioma: salvage therapy with long-acting somatostatin analogue. *Neurology*. 2007;69 (10):969-73.
40. Chamberlain MC. The role of chemotherapy and targeted therapy in the treatment of intracranial meningioma. *Current opinion in oncology*. 2012;24 (6):666-71.
41. Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutrition reviews*. 1998;56 (2 Pt 2):s38-46; discussion s54-75.
42. Morrison CD. Leptin signaling in brain: A link between nutrition and cognition? *Biochimica et biophysica acta*. 2009;1792 (5):401-8.
43. Ahima RS, Bjorbaek C, Osei S, Flier JS. Regulation of neuronal and glial proteins by leptin: implications for brain development. *Endocrinology*. 1999;140 (6):2755-62.
44. Steppan CM, Swick AG. A role for leptin in brain development. *Biochemical and biophysical research communications*. 1999;256 (3):600-2.
45. Bjorback C EJ, Michl P,Ahima RS, van Bueren A, McCall AL, Flier JS. Expression of leptin receptor isoforms in rat brain microvessels. *Endocrinology*. 1998;139 (8):3485-91.
46. Elmquist JK. Anatomic basis of leptin action in the hypothalamus. *Frontiers of hormone research*. 2000;26:21-41.

47. Elmquist JK, Bjorbaek C, Ahima RS, Flier JS, Saper CB. Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *The Journal of comparative neurology*. 1998;395 (4)
48. Morash BA, Imran A, Wilkinson D, Ur E, Wilkinson M. Leptin receptors are developmentally regulated in rat pituitary and hypothalamus. *Molecular and cellular endocrinology*. 2003;210 (1-2):1-8
49. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998;392 (6674):398-401.
50. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature medicine*. 1995;1 (11):1155-61.
51. Artico M, Cervoni L, Carloia S, Palatinsky E, Delfini R. Development of intracranial meningiomas at the site of cranial fractures. Remarks on 15 cases. *Acta neurochirurgica*. 1995;136 (3-4):132-4.
52. Cervoni L, Celli P, Maraglino C, Caruso R, Gagliardi FM. Intracranial meningioma at the site of a previous cranial fracture: case report and review of the literature. *Italian journal of neurological sciences*. 1996;17 (1):79-81.
53. Francois P, N'Dri D, Bergemer-Fouquet AM, Ben Ismail M, Papagiannaki C, Cottier JP, et al. Post-traumatic meningioma: three case reports of this rare condition and a review of the literature. *Acta neurochirurgica*. 2010;152 (10):1755-60.
54. McGonigal LJ, Riggs JE, Schochet SS, Jr., Ortiz O. Posttraumatic meningioma: explanation of an epidemiologic dichotomy. *Military medicine*. 1995;160 (2):92-4.
55. Vinchon M, Leblond P, Caron S, Delestret I, Baroncini M, Coche B. Radiation-induced tumors in children irradiated for brain tumor. *ChNS* 2011;27 (3):445-53.
56. Aras Y, Akcakaya MO, Aydoseli A, Meral R, Kiris T. Multiple atypical recurrent meningiomas 13 years after radiotherapy for unilateral retinoblastoma: case report and review of the literature. *Neurologia* 2013;47 (1):80-5.

57. Strojan P, Popovic M, Jereb B. Secondary intracranial meningiomas after high-dose cranial irradiation: report of five cases and review of the literature. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;48 (1):65-73.
58. Chourmouzi D, Papadopoulou E, Kontopoulos A, Drevelegas A. Radiation-induced intracranial meningioma and multiple cavernomas. *BMJ case reports*. 2013;2013.
59. Salvati M, Cervoni L, Artico M. High-dose radiation-induced meningiomas following acute lymphoblastic leukemia in children. *Child's nervous system ChNS* 1996;12 (5):266
60. Schmitz-Feuerhake I, Pflugbeil S, Pflugbeil C. [Radiation risks from diagnostic radiology: meningiomas and other late effects after exposure of the skull]. *Gesundheitswesen*. 2010;72 (4):246
61. Custer BS, Koepsell TD, Mueller BA. The association between breast carcinoma and meningioma in women. *Cancer*. 2002;94 (6):1626-35.
62. Miller RE. Breast cancer and meningioma. *Journal of surgical oncology*. 1986;31 (3):182
63. Claus EB, Black PM, Bondy ML, Calvocoressi L, Schildkraut JM, Wiemels JL, et al. Exogenous hormone use and meningioma risk: what do we tell our patients? *Cancer*. 2007;110 (3):471-6.
64. Vadivelu S, Sharer L, Schulder M. Regression of multiple intracranial meningiomas after cessation of long-term progesterone agonist therapy. *Journal of neurosurgery*. 2010;112 (5):920-4.
65. Cowppli-Bony A, Bouvier G, Rue M, Loiseau H, Vital A, Lebailly P, et al. Brain tumors and hormonal factors: review of the epidemiological literature. *Cancer causes & control: CCC*. 2011;22 (5):697-714.
66. Cea-Soriano L, Blenk T, Wallander MA, Rodriguez LA. Hormonal therapies and meningioma: is there a link? *Cancer epidemiology*. 2012;36 (2):198-205.
67. Korhonen K, Salminen T, Raitanen J, Auvinen A, Isola J, Haapasalo H. Female predominance in meningiomas can not be explained by differences in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression. *Journal of neuro-oncology*. 2006;80 (1):1-7.

68. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *Journal of neuro-oncology*. 2010;99 (3):307-14.
69. Bellur SN, Chandra V, Anderson RJ. Association of meningiomas with obesity. *Annals of neurology*. 1983;13 (3):346-7.
70. Michaud DS, Bove G, Gallo V, Schlehofer B, Tjønneland A, Olsen A, et al. Anthropometric measures, physical activity, and risk of glioma and meningioma in a large prospective cohort study. *Cancer prevention research*. 2011;4 (9):1385-92.
71. Menghi F, Orzan FN, Eoli M, Farinotti M, Maderna E, Pisati F, et al. DNA microarray analysis identifies CKS2 and LEPR as potential markers of meningioma recurrence. *The oncologist*. 2011;16 (10):1440-50.
72. Wang DJ, Xie Q, Gong Y, Mao Y, Wang Y, Cheng HX, et al. Histopathological classification and location of consecutively operated meningiomas at a single institution in China from 2001 to 2010. *Chinese medical journal*. 2013;126 (3):488-93.
73. Aghi MK, Eskandar EN, Carter BS, Curry WT, Jr., Barker FG, 2nd. Increased prevalence of obesity and obesity-related postoperative complications in male patients with meningiomas. *Neurosurgery*. 2007;61 (4):754-60; discussion 60-1.
74. Dickinson H, Carico C, Nuno M, Nosova K, Elramsisy A, Patil CG. The effect of weight in the outcomes of meningioma patients. *Surgical neurology international*. 2013;4:45.
75. Schneider B, Pulhorn H, Rohrig B, Rainov NG. Predisposing conditions and risk factors for development of symptomatic meningioma in adults. *Cancer detection and prevention*. 2005;29 (5):440-7.