

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI**

**MENENGEİOMLARDA TELOMERİC REPEAT CONTAINING
RNA (TERRA) EKSPRESYONUNUN VE TELOMER
UZUNLUĞUNUN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. MUSTAFA ÇAĞLAR ŞAHİN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ÖMER HAKAN EMMEZ**

**ANKARA
AĞUSTOS 2023**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI**

**MENENGEİOMLARDA TELOMERIC REPEAT CONTAINING
RNA (TERRA) EKSPRESYONUNUN VE TELOMER
UZUNLUĞUNUN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. MUSTAFA ÇAĞLAR ŞAHİN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ÖMER HAKAN EMMEZ**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2022-7616 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
AĞUSTOS 2023**

I. KABUL ve ONAY

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: .../.../202..

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

ÜYE

ÜYE

II. TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde uzmanlık eğitimimde mesleki becerileri ve tecrübelerinden yararlandığım, başta saygıdeğer rahmetli hocam Prof. Dr. Şükrü AYKOL olmak üzere kıymetli hocalarım Prof. Dr. A. Memduh KAYMAZ'a, Prof. Dr. Fikret H. DOĞULU'ya, Prof. Dr. Gökhan KURT'a, Prof. Dr. Alp Özgün BÖRCEK'e, Doç. Dr. Aydemir KALE'ye, Doç. Dr. Mesut Emre YAMAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Burak KARAASLAN'a,

Bölümümüze kazandırdığı laboratuvar imkanları sayesinde tezimi planlayabildiğim, asistanlık hayatım boyunca bana hem abilik hem mentörlük yapan Doç. Dr. Emrah ÇELTİKÇİ'ye,

Henüz tıp fakültesi öğrencisiyken yanında staj yapmaya başladığım, bana moleküler biyoloji ve genetiği sevdiren, mezun olduktan sonra dahi desteğini her zaman hissettiğim ve bu çalışmanın yapılması için bana bütün imkanları sunan Prof. Dr. Serpil TAHERİ'ye,

Beyin Cerrahisi yolculuğuna beraber başladığımız, asistanlığın her aşamasında birbirimize destek olduğumuz ve bu tezin her aşamasında emeği olan eş kıdemlim Dr. Alperen SÖZER'e,

Hastaların bilgilendirilmesi, doku ve kan örneklerinin toplanması, hasta takiplerinin yapılması gibi yardıma ihtiyacım olan tüm anlarda ekip çalışmasının önemini bana hatırlatan başta Dr. Parvin MİRZALİYEV ve Dr. Ozan Yavuz TÜFEK ve olmak üzere çalıştığım tüm Gazi Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi asistan, hemşire ve yardımcı personeline,

Laboratuvar tetkikleri sırasında mükemmel bir titizlikle her aşamada elinden gelen bütün yardımı sağlayan başta Dr. Zeynep YILMAZ ŞÜKRANLI olmak üzere tüm “Erciyes Üniversitesi Betül-Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi” ekibine,

Eğitim hayatım boyunca büyük özverilerde bulunan, tez sürecimde de aynı desteğini sürdüren ve bu günlere gelmemde sonsuz emeği olan aileme,

Asistanlık hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve tezimin istatistik analizlerinin yapılmasında büyük emeği olan sevgili eşim Dr. Merve Büke ŞAHİN’e,

Ve tabi ki, bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yanımda olan, tez çalışmam sırasında da kıymetli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, desteğini bir an olsun bile esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Hakan EMMEZ’e

Saygı, sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa Çağlar ŞAHİN

III. İÇİNDEKİLER

I. KABUL ve ONAY	I
II. TEŞEKKÜR.....	II
III. İÇİNDEKİLER.....	IV
IV. KISALTMALAR	VII
V. ŞEKİLLERİN LİSTESİ	X
VI. TABLOLARIN LİSTESİ.....	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Menengiom.....	4
2.1.1 Menengiom Tarihçesi.....	4
2.1.2 Epidemiyoloji	5
2.1.3 Etiyoloji.....	6
2.1.4 Patoloji.....	13
2.1.5 Prognostik Faktörler	18
2.1.6 Lokalizasyonlarına göre menengiomas	20
2.1.7 Klinik Bulgular.....	22
2.1.8 Görüntüleme Yöntemleri.....	23
2.1.9 Tedavi.....	28

2.2	Telomerler.....	35
2.2.1	Telomer Tarihçesi.....	37
2.2.2	Telomer Yapısı	37
2.2.3	Telomer ve Hücre Yaşlanması	40
2.2.4	Telomer Kısılması	42
2.3	DNA: RNA Hibritleri: R-Loop.....	44
2.4	Telomeric Repeating-Containing RNA (TERRA) ve Genomik İstabilizasyon	45
2.5	TERRA Ekspresyonu ve Kromozom Regülasyonu.....	50
2.6	TERRA Telomeraz İlişkisi	51
3.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	53
3.1	Gereçler.....	53
3.1.1	Sarf Malzemeler	53
3.1.2	Demirbaş Malzemeler	54
3.2	Yöntemler	54
3.2.1	Olguların Seçimi ve Klinik verilerin Toplanması	54
3.2.2	Tümör Hacim Ölçüm Yöntemi.....	55
3.2.3	Kan ve Doku Örneklerinin Toplanması ve Transferi.....	57
3.2.4	Total RNA İzolasyonu:	57
3.2.5	Kandan DNA İzolasyonu:	58

3.2.6	Tümör Dokusundan DNA İzolasyonu.....	59
3.2.7	DNA'ya bağlanmış olan Hibrit RNA (TERRA) İzolasyonu.....	60
3.2.8	Total RNA ve Hibrit RNA örneklerinden TERRA ekspresyon seviyelerinin Belirlenmesi.....	61
3.2.9	Telomer Uzunluğunun Belirlenmesi	64
3.2.10	İstatistiksel Analiz	67
4.	BULGULAR	69
5.	TARTIŞMA	94
6.	SONUÇ	106
7.	KAYNAKLAR.....	108
8.	ÖZET.....	137
9.	SUMMARY	139
10.	ÖZGEÇMİŞ	Error! Bookmark not defined.

IV. KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AKT1	: AKT Serine/Threonine Kinase 1
BBA	: Büyük büyütme alanı
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CDK	: Cyclin Dependent Kinase
CDKN2A	: Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A
CDKN2B	: Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2B
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EANO	: Avrupa Nöro-Onkoloji Birliği
GKRC	: Gamma Knife radyocerrahi
Gy	: Gray
hTERRA	: Hibrit Telomeric Repeat Containing RNA
hTERT	: İnsan Telomeraz Ters Transkriptaz
IGF	: İnsulin like growth factor
KLF4	: Krueppel-Like Factor 4

lncRNA	: Uzun kodlanmayan RNA
M1	: Mortalite 1
M2	: Mortalite 2
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NF1	: Nörofibromatozis Tip I
NF2	: Nörofibromatozis Tip II
PAS	: Periodik asit şif
PIK3CA	: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
POLR2	: RNA Polimeraz II
RAP1	: Baskılayıcı ve aktivatör proteini 1
RT	: Radyoterapi
SMARCE-1	: SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator Of Chromatin, Subfamily E, Member 1
SMO	: Smoothened, Frizzled Class Receptor
TERC	:Telomeraz RNA bileşeni
TERRA	: Telomeric Repeat Containing RNA
TIMP	: Tissue Inhibitor of Metalloproteinase

TIN2	: TRF1 ile etkileşen nükleer protein 2
TOP1	: Topoizomeraz 1
TOP2	: Topoizomeraz 2
TOP3B	: Topoizomeraz 3B
tTERRA	:Total Telomeric Repeat Containing RNA
TRAF7	: TNF Receptor Associated Factor 7
TRF1	: Telomerik tekrar bağlama faktörü 1
TRF2	: Telomerik tekrar bağlama faktörü 2
TPP1	: POT1 ve TIN2 etkileşen protein
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

V. ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 1: Menengiom DSÖ Grade I-III tümörlerde EANO tedavi önerileri.....	33
Şekil 2: İnsan telomer yapısı	38
Şekil 3: TERRA'nın telomerler üzerindeki regülasyonunun gösterimi	48
Şekil 4: 3D Slicer programında segmente edilmiş tümörün aksiyel, koronal, sagittal ve 3 boyutlu görüntüsü	56
Şekil 5: Lokalizasyonlarına göre menengiomlarının yüzdesel dağılımının gösterimi	73
Şekil 6: Histopatolojik alt tiplerine göre menengiomların yüzdesel dağılımının gösterimi.....	74
Şekil 7: Preoperatif ve postoperatif kan tTERRA ve hTERRA ekspresyonlarının karşılaştırmasının gösterimi	78
Şekil 8:Hasta preoperatif kan telomer uzunluğu, postoperatif kan telomer uzunluğu ve kontrol grubu kan telomer uzunluklarının gruplar arası karşılaştırmasının gösterimi.....	79
Şekil 9: Preop kan telomer uzunluğu ile yaş arasındaki korelasyon grafiğinin loess çizgisi ile gösterimi	81
Şekil 10: Postop kan hTERRA ekspresyonu ile postop tümör hacmi arasındaki korelasyonun lineer çizgi ile gösterimi	82
Şekil 11: Postop kan telomer uzunluğu ile postop kan tTERRA arasındaki korelasyonun lineer çizgi ile gösterimi	84
Şekil 12: Doku tTERRA ekspresyonu ile doku hTERRA ekspresyonu arasındaki korelasyonun lineer çizgi ile gösterimi	85

Şekil 13: Preoperatif kan tTERRA ekspresyonu düzeyleri ile preoperatif RT/GKRC/Cyber knife tedavi varlığı arasındaki ilişkinin gösterimi.....	86
Şekil 14: Postoperatif kan hTERRA düzeyi ile postoperatif rezidü kalma veya başka odakta tümör varlığı durumu arasındaki ilişkinin gösterimi	87
Şekil 15: Postoperatif kan telomer uzunluğu düzeyleri ile postoperatif RT/GKRC uygulama arasındaki ilişkinin gösterimi.....	88
Şekil 16: Simpson grade alt gruplarının kan postoperatif hTERRA düzeyleri arasındaki ilişkinin gösterimi	91
Şekil 17: Simpson grade gruplarına göre hastaların preoperatif hTERRA düzeyi ile postoperatif hTERRA düzeyi arasındaki ilişkinin gösterimi	93
Şekil 18: hTERRA ekspresyonunun zaman içerisinde çeşitli etkenlere bağlı değişim hipotezinin gösterimi.....	102

VI. TABLOLARIN LİSTESİ

Tablo 1: DSÖ 2016 Menenjiom sınıflandırması	14
Tablo 2: Simpson cerrahi rezeksiyon derecelendirme tablosu	30
Tablo 3: Kobayashi cerrahi rezeksiyon derecelendirme tablosu.....	30
Tablo 4: cDNA eldesi için reaksiyon karışımının hazırlanması.....	61
Tablo 5: cDNA eldesi için uygulanan PCR programı	62
Tablo 6: Ekspresyon çalışması için reaksiyon karışımının hazırlanması.....	63
Tablo 7: Real time PCR programı	64
Tablo 8: Telomer uzunluklarının belirlenmesinde kullanılacak primer sekansları	65

Tablo 9: Telomer uzunluğu ölçümü için reaksiyon karışımının hazırlanması	65
Tablo 10: Telomer uzunluğu ölçümü için standart serilerin oluşturulması	66
Tablo 11: Araştırmaya katılan hastaların bazı özellikleri	69
Tablo 12: Araştırmadaki kontrol grubu katılımcılarının sosyodemografik özellikleri (Ankara, 2023)	71
Tablo 13: Araştırmadaki menengiömlara ilişkin bazı bulgular (Ankara, 2023) ...	72
Tablo 14: Araştırmaya katılan hastaların doku ve kanlarında ölçülen parametrelere ait tanımlayıcı bulgular	75
Tablo 15: Araştırmadaki kontrol grubu katılımcılarının kanlarında ölçülen parametrelere ait tanımlayıcı bulgular	76
Tablo 16: Araştırmadaki hastaların ve kontrol grubunun kan tTERRA ekspresyonu, hTERRA ekspresyonu ve telomer uzunlukları arasındaki ilişki	77
Tablo 17: Araştırmadaki hastaların kan preoperatif tTERRA, hTERRA, telomer uzunluğu düzeyi ile postoperatif tTERRA, hTERRA, telomer uzunluğu düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi	79
Tablo 18: Araştırmadaki hastaların preoperatif kan hTERRA, tTERRA, telomer uzunluğu ve yaş arasındaki korelasyon analizi	80
Tablo 19: Araştırmadaki hastaların kan postoperatif tTERRA, hTERRA, telomer uzunluğu ile doku tTERRA, hTERRA, telomer uzunluğu arasındaki korelasyon analizi	83
Tablo 20: Araştırmadaki hastaların preoperatif kan tTERRA ekspresyonu düzeyleri ile preoperatif RT/GKRC/Cyber knife tedavi varlığı arasındaki ilişki	85

Tablo 21: Araştırmadaki hastaların postoperatif kan hTERRA düzeyi ile postoperatif rezidü kalma veya başka odakta tümör varlığı durumu arasındaki ilişki (Ankara, 2023).....	86
Tablo 22: Araştırmadaki hastaların postoperatif kan telomer uzunluğu düzeyleri ile postoperatif RT/GKRC uygulama arasındaki ilişki	87
Tablo 23: Araştırmadaki Simpson grade rezeksiyon derecesine göre grupların kan postoperatif hTERRA ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki	89
Tablo 24: Araştırmadaki Simpson grade alt gruplarının kan postoperatif hTERRA düzeyleri arasındaki ilişki.....	90
Tablo 25: Araştırmadaki Simpson grade gruplarına göre hastaların preoperatif kan hTERRA düzeyi ile postoperatif kan hTERRA düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi	92

1. GİRİŞ ve AMAÇ

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

Telomerler, kromozomların DNA ve protein içeren terminal bölgeleridir. Diğer kromozomal DNA dizilerinden hem yapısal hem de fonksiyonel olarak farklıdır. Telomerler, ökaryotlarda kromozom uçlarında genom stabilitesini sağlar, kromozomların yerleştirilmesine aracılık eder ve hücrelerin ömrünü düzenler. İnsan hücrelerinin çoğunda, telomerler her hücre bölünmesinde kısalır ve hücre Hayflick sınırına eriştiğinde kısalması durur. Bu durum hücre yaşlanmayı takiben büyümenin durmasıyla sonuçlanır. Telomer uzunluğunun benign ve malign kanserle olan ilişkisi uzun yıllardır çalışılıyor olmasına rağmen daha uzun veya daha kısa telomer uzunluğunun beyin tümörü oluşma riski ile ilişkili olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır (5).

Telomer bakım mekanizmasının aktivasyonu hücrelerin ölümsüzleşmeyle sonuçlanır ve bu durum kanser hücrelerinin en önemli özelliklerinden biri olarak tanımlanmıştır (6,7). Tümörler, biri telomeraz aktivitesine dayalı, ikincisi ise telomeraz kullanmayan ve alternatif telomer uzaması olarak adlandırılan iki telomer bakım mekanizması kullanır (8). Telomeraz; insan Telomeraz Ters Transkriptaz (hTERT), karşılık gelen RNA ve ilişkili proteinler ile RNA'ya bağımlı bir DNA

polimeraz protein kompleksinden oluşmaktadır. Telomeraz, neoplastik olmayan dokuların çoğunda, hücre bölünmesi ve proliferasyonunu, her hücre döngüsünde telomerlerin sürekli olarak kısalmasıyla sınırlar. Bu da hücre yaşlanmasına ve apoptozise yol açar. Aksine, telomer uzaması, malign tümörler gibi yüksek hücresel döngüye sahip dokuların ayırt edici özelliklerinden biri olarak kabul edilir. Buna uygun olarak, malign tümörlerin yaklaşık %90'ında hTERT ekspresyonunda artış bildirilmiştir. Menengiomlarda, son yıllarda yayınlanan birkaç çalışma özellikle yüksek dereceli tümörlerde kısalan telomerlerin korunması için artan bir hTERT ekspresyonu ve telomeraz aktivitesi tespit etmişlerdir (9).

Bugüne kadar, birçok çalışmada kanser prognozu ile telomer homeostazı arasındaki ilişki incelenmiş, telomer uzunluğu veya telomeraz aktivitesindeki farklılıkların tümör metastatik ilerlemesi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Telomer homeostazının kanser hücrelerinde metastatik kapasitenin kritik bir belirleyicisi olduğu kabul edilmiştir (10).

Son yıllara kadar telomer bölgelerinin transkripsiyonel olarak sessiz oldukları düşünülmektedir fakat yapılan son çalışmalarda subtelomer bölgelerinden telomer uzunluğunun ve genom stabilizasyonunun korunmasında görevli uzun kodlanmayan RNA (lncRNA) olan Telomeric Repeat Containing RNA (TERRA)'ların ifade edildiği tespit edilmiştir. TERRA, RNA polimeraz II tarafından subtelomerik ve telomerik tekrar dizilerinden eksprese edilen bir transkripttir ve bugüne kadar test edilen tüm ökaryotlarda bulunmuştur. Telomeraz içeren insan hücrelerinde TERRA, G1-S geçişinde eksprese edilir ve S fazında ekspresyon seviyesi en yüksek düzeye ulaşır. Daha sonra hücreler replikasyonu tamamlayıp hücre döngüsünün G2 ve M fazlarına geçerken S fazının sonuna doğru

ekspresyonu tekrar azalır. Fakat eksprese edilen TERRA'lar S fazında telomer bölgelerine yeniden lokalize olur ve DNA:RNA hibritlerini oluştururlar. TERRA; telomer uzunluğu, total gen ekspresyonu ve DNA hasar cevabının regülasyonu üzerinden genom stabilitesini düzenleyen bir lncRNA'dır. TERRA ekspresyon seviyeleri CpG adacıklarınca zengin subtelomerik bölgedeki promotorleri tarafından hem transkripsiyonel olarak hem de posttranskripsiyonel olarak TERRA DNA:RNA hibritlerinin regülasyonu üzerinden kontrol edilir (11). Bu nedenle TERRA'nın fonksiyonel olarak görevini yapabilmesi için ekspresyon seviyesinde problem olmaması yeterli değildir. TERRA ekspresyon seviyesi normal olsa dahi RNA:DNA hibriti oluşturarak tam fonksiyonel duruma geçen hibrit Telomeric Repeat Containing RNA (hTERRA) seviyesi çok önemlidir. RNA:DNA hibritleri oluşturarak fonksiyonel duruma geçen TERRA'lar hem kromozom uçlarını hem de genom stabilizasyonunu korurlar (12).

Yapılan çalışmalarda TERRA'nın tümöröenez ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur. TERRA'nın ekspresyon seviyesindeki artma ve azalmalar, değişen telomer uzunluğunun, kontrolsüz hücre bölünmesinin, genom kararsızlığının ve hücrel yaşlanmanın göstergesidir. Bununla birlikte literatürde daha önce menenjiom hastalarında TERRA total RNA ve TERRA DNA-RNA hibrit ekspresyon seviyelerini bildiren herhangi bir çalışma yoktur. Sadece menenjiom hastalarında TERT aktivitesi ve telomer uzunluğu ile ilgili kısıtlı sayıda yayın bulunmaktadır (13).

Bu çalışmada menenjiom hastalarının hem kan hem de doku örneklerinde, telomer uzunluğundaki değişimler ile total RNA'da, DNA:RNA hibritlerinde preoperatif ve postoperatif dönemdeki TERRA ekspresyonundaki değişimlerin

tespit edilmesi, bu bilgiler doğrultusunda menengiomaslarda telomerlerin, hTERRA'nın ve total Telomeric Repeat Containing RNA (tTERRA)'nın rolünün ortaya konması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Menenjiom

Menenjiomlar, genellikle yavaş büyüyen ve çoğunlukla iyi huylu seyreden tümörlerdir. Araknoid kap hücrelerinden köken alırlar ve çoğunlukla ekstraksiyel yerleşim gösterirler. Menenjiomlar duraya geniş bir tabanla oturan, ince bir kapsülle çevrili, nodüler, net sınırlara sahip, homojen yapıda, kremi renkte ve sert yapıda makroskopik özelliklere sahip tümörlerdir.

2.1.1 Menenjiom Tarihçesi

Menenjiomlarla ilgili ilk kayıt, 1614 yılında Dr. Felix Plater tarafından gerçekleştirilen bir otopsi raporunda yer almaktadır. Dr. Antonine Louis ise 1774 yılında menenjiomlar üzerine ilk cerrahi raporu yazarak kendi menenjiom serisini "funga dura matris" terimini kullanarak yayınlamıştır (14,15). Durante ve Keen, 1855 ve 1888 yıllarında menenjiom operasyonlarını başarıyla gerçekleştiren ilk cerrahlar olmuşlardır (16). Menenjiom tanımı, 1922'de Cavendish toplantısında 85 vakalık seriyi sunan Harvey Cushing tarafından merkezi sinir sisteminde meninkslerden kaynaklanan iyi huylu tümörleri ifade etmek için ilk kez kullanılmıştır. Bu çalışması aynı yıl Brain dergisinde yayınlanmıştır ve bu yayınl

farklı tanımlamalar nedeniyle yaşanan karışıklığa çözüm getireceğini öne sürmüştür (16–18). Harvey Cushing ve Eisenhardt, 1938 yılında 313 hastada menengioma'nın özellikleri ve davranışlarına dair bulgularını yayınlamışlardır (1).

2.1.2 Epidemiyoloji

Menengioma tüm primer beyin tümörlerinin %13-30'unu, spinal kord tümörlerinin ise %25'ini oluştururlar (2,3). Meningioma'nın sıklığı 2-3/100.000 iken, otopsi serilerinde bu oran 5/100.000'e kadar yükselmektedir. Otopsi çalışmalarında primer beyin tümörlerinin %40'ının menengioma olduğunu bildiren çalışmalar vardır (19).

Amerika Ulusal Beyin Tümörü Komitesi'nin araştırmasında, menengioma'nın erkeklerde tüm intrakraniyal tümörlerin %20'sini, kadınlarda ise %38'ini oluşturduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada yıllık insidansın erkeklerde 2.46/100.000, kadınlarda ise 5.04/100.000 olduğu bulunmuştur (20,21). Ancak anaplastik menengiomlarda cinsiyet oranında fark görülmediği bildirilmiştir (22,23). Menengioma'nın ortaya çıkma sıklığı yaşla birlikte artmakta olup, insidans 6. ve 7. yaş dekadlarında zirveye ulaşmaktadır (4). İleri yaşlarda kadın ve erkek oranlarının eşit olduğu görülmüştür (24,25).

Çocukluk döneminde daha az görülen menengioma'nın çocukluk dönemi insidansı %1,5'tir. Ayrıca kız ve erkek çocuklar arasında farklılık yoktur. Menengioma'larla çocukluk döneminde ortalama olarak 11,6 yaşında karşılaşmaktadır (24,25). Adolesan dönemi menengioma'nının %24'ü Nörofibromatozis Tip I (NF1)'li hastalarda görülmektedir (26). Ayrıca, çocukluk

döneminde menenjiomların daha agresif seyrettiği ve kistik bileşen içererek yetişkin menenjiomlarından farklılıklar gösterdiği belirtilmiştir (20,21).

2.1.3 Etiyoloji

Menenjiom oluşumu ile ilişkili olabilecek muhtemel etkenler, epidemiyolojik araştırmalar, vaka- kontrol ve cohort çalışmalarıyla incelenmiştir. Öne çıkan ve en sık üzerinde çalışılan etkenler; radyasyon, mesleki, hormonal, genetik faktörler, obezite, kafa travması, virüsler ve alerjidir.

2.1.3.1 Radyasyon

İyonize radyasyona maruz kalmak, menenjiomlar için tek çevresel risk faktörü olarak kabul edilmektedir (27). Radyasyona bağlı menenjiom gelişimi üzerine ilk vaka 1953'te Mann ve ark. tarafından yayınlanmıştır. Optik sinir gliomu rezeksiyonu geçiren 6 yaşındaki bir kız çocuğunda, radyoterapiden 4 yıl sonra menenjiom geliştiği tespit edilmiştir. Bugün, radyasyonun menenjiom gelişimi üzerindeki etkisi kesin olarak bilinmektedir. Düşük doz (<10 Gy (gray)), orta doz (10-20Gy) ve yüksek doz (>20Gy) radyasyonun menenjiom gelişme riski ile ilişkisi incelenmiştir. Özellikle çocuklarda orta ve yüksek doz radyasyon, tümör oluşumu ile bağlantılıdır (28). Tinea kapitişi tedavi etmek amacıyla kafa cildine uygulanan 8 Gy düşük doz radyasyon, 35 yıllık bir latent dönemden sonra yaşam boyu %2,3 oranında tek veya çoklu menenjiom riski ile ilişkilendirilmiştir (29). Menenjiomlar, iyonize radyasyonun neden olduğu en sık görülen beyin

neoplazisidir. Hiroşima ve Nagazaki'ye atılan atom bombası sonrası kurtulanlarda menengiôm insidansının arttığı görülmüştür (30).

Harrison ve ark., radyasyon maruziyeti sonrasında gelişen menengiômlar için bazı kriterler önermiştir. İlk kriter, oluşacak tümörün radyasyona maruz kalan alanda gelişmesi; ikinci kriter, radyasyon maruziyeti ve tümör tanısı arasında daha önceden tümör olmadığını gösteren sürenin geçmiş olması; üçüncü kriter, önceki lezyonlardan ayrımının yapılması; dördüncü kriter, radyasyon ve tümör arasında ilişki kurulabilecek kadar fazla maruziyetin olması ve son kriter, yeterli bir kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek insidansın bulunmasıdır (31).

Radyasyona bağlı gelişen menengiômlar diğer menengiömlara göre, daha genç yaşlarda görülür, daha kısa sürede ortaya çıkar, daha sık olarak çoklu tümörlerle karşılaşılır, daha sık nüks eder ve daha yüksek dereceli olma eğilimindedir (29,31,32).

Radyasyona bağlı menengiôm gelişiminde cinsiyet farklılığı hakkında tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Hem erkek hem de kadın hastaların daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, eşit dağılımı ifade eden yayınlar da mevcuttur (31).

22 yaşından küçük kanser tanılı hastalarda ve yüksek doz radyoterapi alan hastalarda menengiôm gelişme riskinin anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (33–35). Bu çalışmalar, hem riskin doza bağlı olarak arttığını hem de menengiôm gelişimi için uzun bir latent dönem gerektiğini bildirmiştir. Bu latent dönem ortalama olarak 17 yıl olup, gliôm gelişimi için gereken sürenin yaklaşık iki katıdır (35).

2.1.3.2 Hormonal Faktörler

Menengiomlarda östrojen ve progesteron reseptörlerinin var olduğu ilk kez 1979 yılında tespit edilmiştir (36). Bazı araştırmalarda progesteron reseptör pozitifliği açısından cinsiyet farkı görülmezken, çoğu çalışmada kadınlarda pozitifliğin daha belirgin olduğu ortaya çıkmıştır (37). Östrojen reseptörü pozitif menengiomlar, progesteron reseptörü pozitif olanlardan daha seyrek görülür (38). Menengiomlarda yalnızca progesteron reseptörü pozitifliği, olumlu klinik ve biyolojik sonuçları gösterir. Progesteron reseptörü eksikliği veya östrojen reseptör pozitifliği olan menengiomlar, agresif klinik seyir, ilerleme ve nüks riskinde potansiyel artışla ilişkilidir (39).

Oral kontraseptif kullanımının menenjiom riskini hafifçe artırmasına rağmen anlamlı olmadığı düşünülmektedir. Hormon yerine koyma tedavisinin ise postmenopozal menenjiom hastalarında anlamlı koruyucu etkisi bulunmamaktadır (40).

Zhang ve ark. yayınladıkları çalışmada, progesteron ve glukokortikoid reseptörlerin menengiomlarda işlevsel olduğunu, glukokortikoidlerin ve progestinlerin menenjiom büyümesinde etkili faktörler olabileceğini bildirmiştir (41).

Menengiomların büyüme hormonu, somatostatin ve dopamin reseptörleri gibi hormon reseptörlerini de içerdiği gösterilmiştir (42). Menengiomlarda büyüme hormonu reseptörlerinin varlığı, bu reseptörlerle ilgili yapılan bir çalışmada, menenjiom hücre kültürlerinde bu reseptörlerin inhibisyonunun hücre büyümesini

durdurduğu ve reseptör aktivasyonunun hücre büyüme hızını artırdığı gösterilmiştir (43).

Otokrin büyüme faktörlerinin sekresyonu dış uyaranların yokluğunda menenjiom büyümesini sağlayabilir. Platelet-derived growth factor ve reseptörü, epidermal growth factor ve reseptörü, transforming growth factor α , insulin like growth factor (IGF) ve reseptörü menenjiomlarda 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 menenjiomların etrafındaki perifokal ödemde rol alabilecekleri belirtilmiştir (44,45).

2.1.3.3 Mesleki Faktörler

Menenjiom gelişimi ile ilgili meslekler kanser oluşumuna yol açabilecek ajanlara maruz kalan meslekler ve teşhisin daha kolay konulduğu meslekler olarak iki ana kategoriye ayrılabilir (46). Pestisitler, solventler, nitroz bileşikler, kurşun, kalay ve kadmiyumla çalışan kişilerde menenjiom riskinin yükseldiği görülmüştür (38). Çiftçiler genel olarak düşük kanser riskine sahip olmalarına rağmen, merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere bazı belirli kanser türleri açısından daha yüksek risk taşımaktadırlar. Bu bulgular bir meta-analiz ile desteklenmiştir (47). Çiftçilerde, farklı beyin tümörü türlerinin riskinde istatistiksel olarak önemli %30'luk bir artış saptanmıştır (48). Ancak Provost ve ark, en çok maruz kalan deneklerle sınırlandırdığı analizlerinde bile pestisit maruziyeti ve menenjiom riski arasında bir bağlantı tespit edememiştir (49). Meslek olarak herbisit kullanan kadınlarda menenjiom gelişme riski önemli ölçüde yükselmiştir.

2.1.3.4 Obezite

Beden kitle indeksi ve vücut yağ oranı ile menenjiom gelişimi arasında bir bağlantı bulunmuştur. Hem obez bireylerde hem de menenjiomlu hastalarda daha yüksek IGF-1 düzeyleri tespit edilmiş olup, bu durum bu tümörlerin oluşumunda etkili olduğunu düşündürmektedir (29). Başka bir çalışma, obezitenin kadınlarda menenjiom gelişme riskini artırdığını ancak erkeklerde benzer bir ilişkinin bulunmadığını ortaya koymuştur (43).

2.1.3.5 Kafa Travması

Menenjiom gelişimi için bir dizi faktör öne sürülmüştür ve bu faktörler arasında en eski etiyolojik faktör muhtemelen kafa travmasıdır. Kafa travması, Harvey Cushing döneminden bu yana menenjiom için risk faktörü olarak kabul edilmiştir ancak çalışma sonuçları tutarlı olmamıştır. Bazı küçük vaka-kontrol çalışmaları, erkekler ve kadınlar için kafa travması sonrası menenjiom riskinin arttığını bildirmiştir (50). Bununla birlikte Anneger ve ark., kafa travması geçiren hastaların izlem çalışmasında menenjiom da dahil olmak üzere beyin tümörlerinde artış olmadığını belirtmişlerdir (51). Eskandary ve ark., da böyle bir ilişki olmadığını bildirmiştir (52). Menenjiom gelişimi ile kafa travması arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmalarda patofizyolojik mekanizmalar; hücre proliferasyonunun artması, serbest oksijen radikallerinin ve kan-beyin bariyerini bozan endojen moleküllerin oluşumu şeklindedir (53).

2.1.3.6 Virüsler

Polyoma ve papova virüsler, deney hayvanlarına enjekte edildiğinde merkezi sinir sistemi tümörlerine neden olabilmektedir. Menengiomlarda ise SV40 viral DNA tespit edilmiş ancak bu DNA'nın tümör hücrelerindeki DNA'ya entegre olmadığı belirlenmiştir. Menengiom hücrelerinde viral protein ve viral DNA bulunması, virüsün etkisini düşündürse de bunu doğrulayacak yeterli veri elde edilememiştir (54).

2.1.3.7 Genetik

Menengiomlarda genetik araştırmalar gün geçtikçe artmaktadır. Bu çalışmalar sonucunda menengiomlarla ilişkili genin 22. kromozomun uzun kolunda yer aldığı tespit edilmiştir. Kromozomun uzun kolunun merkezinde lokalize anomaliler rapor edilmiştir. Menengiomlarda, 22. kromozomun tek bir kopyasının kaybı durumunda (monozomi) hastaların %50'sinde menengiom bulunduğu ve 22. kromozom üzerindeki allel kaybının tümör rekürrensine yol açan histolojik özelliklerle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Yürütülen çalışmalar, menengiomlarda inaktive olan bir tümör baskılayıcı genin varlığına işaret etmektedir (55).

Menengiom oluşumuyla ilişkili kromozomal anomaliler, 22. kromozom dışında 1, 6, 9, 10, 11, 13, 14, 18 ve 19. kromozomlarda da belirlenmiştir (54,56–58). Menengiomlardaki genetik anomalilerin tümörün davranışına etkisi incelendiğinde, 1p, 2p, 6p, 10q, 14q kayıplarının malign transformasyonla ilişkili olduğu görülmüştür (56,58,59).

Proliferasyonla ilişkili olarak, genellikle MIB-1/Ki-67 indeksi kullanılır. MIB-1'in yüksek değerlere çıkması, tümörün agresif karakter ve nüks olasılığı açısından bir gösterge olarak kabul edilir (60,61).

Ailevi geçişte önemli bir kanıt olan Nörofibromatozis Tip 2 (NF-2), NF-2 tümör baskılayıcı genini inaktive eden mutasyonlarla ortaya çıkar (62). Tümör baskılayıcı genler, proteinleri kodlayarak neoplastik süreçlerin oluşumunu engeller. Bu genler, genellikle Knudson tarafından bildirilen two-hit hipotezini izler. Menenjiomlarda sıklıkla bastırılan NF2, DAL-1 ve Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMP) grubu tümör baskılayıcı genlerden NF2'deki somatik mutasyonun kromozom 22q12 olduğu belirtilmiştir. Kromozom 10'da heterozigot kaybı, benign menenjiomların %73.4'ünde, atipiklerde %80 ve malignlerde %86.75 oranında tespit edilmiştir (60,63,64). Ayrıca, kromozom 9'un kısa kolunun Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A (CDKN2A) ve Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2B (CDKN2B) gibi tümör baskılayıcı genler içerdiği bildirilmiştir (64).

22q12 delesyonunun ana hedefinin NF-2 tümör supresör geni olduğu belirlenmiştir. Delesyona uğrayan bu genin Merlin adlı proteini kodladığı ve Merlin'in aşırı ekspresyon durumlarında insan menenjiom hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (65).

NF2 olmaksızın çoklu menenjiom gelişimine yatkın aileler rapor edilmiştir (23). Diğer genetik yatkınlık sendromları ile menenjiom birlikteliği ise oldukça nadirdir. Gorlin sendromu, Cowden sendromu, Li-Fraumeni sendromu ve multipl endokrin neoplazi tip 1 ile ilişkili menenjiom vakaları, nadir görülmesine rağmen bildirilmiştir (66–69).

2.1.4 Patoloji

Menengiömların histopatolojik görünlümleri geniş bir çeşitlilik gösterir ve 2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasında; düşük büyüme hızı ve düşük rekürrens riski olan 9 grade I, daha yüksek risk taşıyan 3 grade II ve 3 grade III alt tipi tanımlanmıştır. Histopatolojik derecelendirme, menengiömlar için en önemli prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilir. Bu nedenle, son DSÖ sınıflamasında, derecelendirme kriterleri araştırmacılar tarafından özenle incelenmiştir ve temelde morfolojik kriterlere dayanmaktadır (70) (Tablo 1).

Tablo 1: DSÖ 2016 Menenjiom sınıflandırması

Grade	Histolojik Alt Tip	Histolojik Kriterler
Grade I	Angiomatöz Fibröz Lenfoplazmositten zengin Meningotelyal Metaplastik Mikrokistik Psammomatöz Sekretuar Transizyonel	Grade II ve Grade III kriterlerini taşımayan menenjiomlar
Grade II	Atipik Kordoid Şeffaf Hücreli	4-20 mitoz/10 Büyük büyütme alanı ve/veya Aşağıdakilerden en az 3'ünün varlığı: • Hiperselülarite • Küçük hücreler • Nekroz • Belirgin nükleol • Lobuler patern kaybı Beyin invazyonu gösteren Grade I menenjiom; >%50 Kordoid morfoloji >%50 Şeffaf hücreli morfoloji
Grade III	Anaplastik	>20 mitoz/10 büyük büyütme alanı ve/veya karsinom, sarkom veya melanoma benzer malign sitomorfoloji
	Papiller	>%50 Papiller morfoloji
	Rabdoid	>%50 Rabdoid morfoloji

2016 menengiom sınıflama kriterleri, 2007 sınıflamasına oldukça benzerdir. DSÖ, menengiomların sınıflandırılması ve derecelendirilmesinde sadece beyin invazyonunu grade II menengiom grubuna dahil ederek menengiom sınıflamasını güncellemiştir. Grade I menengiomlardaki beyin invazyonunun, nüks ve sağkalım açısından grade II menengiomla benzer sonuçlar gösterdiği bilinmekle birlikte, önceki DSÖ sınıflamaları beyin invazyonunu derecelendirmede değil, sınıflandırmada kullanmış ve beyin invazyonunu ayrı bir kategori olarak ele almıştır. 2016 sınıflamasında ise, beyin invazyonu, mitotik sayının 4 veya daha fazla olması gibi histolojik kriterler eklenmiş ve tek başına grade II menengiom tanısı için yeterli kabul edilmiştir. Geçmişte olduğu gibi, atipik menengiomlara 5 histolojik özelliğin 3'ünün bulunmasıyla tanı konulabilir. Bu kriterler; artan hücre yoğunluğu, lobüler desen kaybı, belirgin nükleolus varlığı, spontan veya coğrafik nekroz ve büyük çekirdek/sitoplazma oranına sahip küçük hücrelerin bulunmasıdır (70).

2.1.4.1 Grade I Menengiom

Grade I menengiomlar meningoendotelyal, fibröz, transizyonel, psammomatöz, anjiomatöz, mikrokistik, sekretuar, lenfoplazma hücreli ve metaplastik olmak üzere 9 farklı alt tipe ayrılır. En yaygın olanları meningotelyal, fibröz ve transizyonel varyantlardır. Meningotelyal alt tip, lobüler gelişim paternine, poligonal meningotelyal hücrelere ve intranükleer invajinasyonlara sahip ince kromatinli oval çekirdeklerle tanımlanır. Fibröz varyant, ince ve uzun

çekirdekli, iplikli hücrelerin paralel demetler veya storiform desenler oluşturduğu ve zengin kollajen içeren bir stromanın bulunduğu bir alt tiptir. Transizyonel menengiom, meningotelyal ve fibröz menengiom özelliklerinin birleşimiyle karakterize olup girdap yapıları ve psammom cisimcikleri içerebilir. Psammomatöz alt tip, özellikle torakal spinal bölgede bulunan ve psammom cisimcikleri açısından zengin olan bir menengiom türüdür. Anjiomatöz menengiomlar, %50'sinden fazlası çeşitli büyüklük ve kalınlıkta damarların oluşturduğu bir tümördür. Mikrokistik menengiomlar, bazı bölgelerde belirgin pleomorfizm gösteren çekirdekli iğsi hücrelerin müsinöz bir matriks içinde bulunduğu bir alt tiptir. Sekretuar menengiomlar, çoğunlukla sfenoid kanat bölgesinde bulunan ve peritümöral ödeme neden olabilen, periodik asit şif (PAS) pozitif intrasitoplazmik eozinofilik inklüzyonlarla karakterize bir menengiom türüdür. Bu inklüzyonlar, karsinoembriyonik antijen (CEA) ile immünreaksiyon gösteren psödopsammom cisimcikleri olarak adlandırılır. Lenfoplazma hücreli menengiomlar, bazen temel meningotelyal bileşenin tamamen yok olduğu, inflamatuvar infiltratın yoğun olduğu bir neoplazm olarak ortaya çıkar. Metaplastik menengiomlar ise, odaklı veya yaygın olarak kemik, kıkırdak, yağ veya ksantomatöz doku içeren menengiomlardır. Grade I olarak sınıflandırılan bu tümörlerde nadir mitoz (<4 mitoz/10 büyük büyütme alanı (BBA)) ve nükleer pleomorfizm yaygın kabul gören özelliklerdir. Mitotik indeks, menengiomların derecelendirmesinde kullanılan tek nicel kriterdir. Ancak, doku fiksasyonu ve kesit kalınlığı sorunları, gözlemci deneyim farklılıkları, mitoz sayısının alandan alana değişkenlik göstermesi ve büyük büyütme alanının (x40 objektif, BBA) mikroskoplar arası belirgin farklılık

göstermesi nedenleriyle mitotik indeksin güvenilirliği konusunda tartışmalar bulunmaktadır (70,71).

2.1.4.2 Grade II Menengiom

Grade II menengiomlar için teşhis kriterleri şunlardır: 10 BBA alanında 4 veya daha fazla mitoz sayısı, beyin invazyonu ya da şu beş özellikten üçünün mevcudiyeti: Artan hücre yoğunluğu, lobüler yapı kaybı, belirgin nükleolus varlığı, spontan veya coğrafik nekroz ve büyük çekirdek/sitoplazma oranına sahip küçük hücreler. Bu kriterlere uyan menengiomlara ilaveten, kordoid ve şeffaf hücreli histolojik alt tipler de Grade II olarak sınıflandırılmıştır (71).

Kordoid menengiom, kordomaya benzer bir yapıya sahip olup, müsinoz bir tabanda kordon ve trabekül şeklinde düzenlenmiş eozinofilik hücrelerle tanımlanır. Genellikle lenfoplazmositer infiltrasyon tümörle beraberdir. Kordoid menengiom, endomysial antikor pozitifliği ve sitokeratin negatifliği ile fizaliferöz hücrelerin eksikliği sayesinde kordomadan ayrılabilir. Şeffaf hücreli menengiom genellikle gençlerde ve çocuklarda spinal bölge ve pontoserebellar açıda yer alır. Bu alt tip, hiyalinize kollajenize bir stroma ve glikojenden zengin şeffaf hücreler ile karakterize edilir (71).

2.1.4.3 Grade III Menengiom

Anaplastik menengiomlar için teşhis kriterleri 10 BBA'da 20 veya daha fazla mitoz sayısı veya belirgin malign sitoloji (sarkom, karsinom veya malign melanom benzeri görünüm) mevcudiyetidir. Bu kriterlere uyan anaplastik menengiomlara ek olarak, rabdoid ve papiller menengiomlar gibi nadir histolojik alt tipler de Grade III olarak sınıflandırılmıştır. Rabdoid menengiomlar, belirgin nükleolü, eksantrik yerleşimli nükleuslu ve paranükleer globüler inklüzyonlar içeren eozinofilik sitoplazmalı rabdoid hücrelerden oluşan bir tümördür. Mitotik aktivite ve nekroz sıklıkla görülür. Papiller menengiomlar, perivasküler papiller veya psödopapiller büyüme düzenine sahip bir tümör olup, daha çok gençlerde ortaya çıkar. Beyin invazyonu ve artan mitotik aktivite sıklıkla mevcuttur. Papiller ve rabdoid yapılar bazen aynı tümörde bir arada bulunabilir (71).

2.1.5 Prognostik Faktörler

İmmünohistokimyasal yöntemlerle saptanan proliferasyon indekslerinin, menengiomların prognozu için önemli olduğuna dair pek çok çalışma bulunmasına rağmen, bu indeksler en son DSÖ sınıflamasında menengiomların derecelendirme kriterleri arasına girmemiştir. Bunun nedeni olarak, bu indekslerin gözlemciler ve enstitüler arasında büyük farklılık göstermesi ve farklı histolojik dereceler için güvenilir sınır değerlerin belirlenememiş olması gösterilmektedir (72,73). En yaygın kullanılan immünohistokimyasal belirteçler Ki-67/MIB-1, PCNA ve DNA Topoizomerez II'dir.

Son zamanlarda, TNF Receptor Associated Factor 7 (TRAF7), Krueppel-Like Factor 4 (KLF4), AKT Serine/Threonine Kinase 1 (AKT1), Smoothed, Frizzled Class Receptor (SMO), Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha (PIK3CA) ve RNA Polimeraz II (POLR2) gibi belirteçler daha popüler hale gelmektedir (27). Ayrıca, SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator Of Chromatin, Subfamily E, Member 1 (SMARCE-1) ekspresyon kaybının berrak hücreli menenjiom tanısında yardımcı olabileceği düşünülen çalışmalar da mevcuttur (74).

Bunun yanı sıra, çok çeşitli insan kanserlerinde p53 gen aberasyonları en sık tespit edilen genomik değişikliklerdendir. Menenjiomlarda ise, p53 gen aberasyonları nadiren bulunsa da değişken p53 immünreaktivite bildirilmiştir. Menenjiomlarda yapılan p16, p21, p27 ve p18 gibi diğer bazı döngü proteinleriyle ilgili çalışmalarda bu proteinlerin menenjiomların histolojik dereceleriyle doğru veya ters orantılı olduğu bildirilmiştir (73,75–77).

Progesteron reseptör durumu da prognostik değeri olduğu düşünülen faktörlerden biridir. Progesteron reseptörü içermeyen menenjiomların, yüksek proliferasyon indeksi, daha büyük tümör çapı ve daha kısa rekürrensiz yaşam süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (78,79).

2.1.6 Yerleşimlerine göre menenjiomlar

Menenjiomlar genelde bulundukları lokalizasyona göre adlandırılırlar. Kullanılan sınıflandırma Yaşargil ve ark. tarafından yapılmıştır ve menenjiomlar lokalizasyonuna göre altı ana grupta toplanmışlardır.

1. Bazal Menenjiomlar

a. Orta hat yerleşimli:

1. Olfaktör menenjiomlar
2. Tuberkulum sella menenjiomları
3. Klival menenjiomlar
4. Foramen Monroe menenjiomları

b. Paramedian Yerleşimli:

1. Orbita tavanından gelişen menenjiomlar
2. Medial sfenoidal kanat menenjiomları
3. Kavernöz menenjiomlar
4. Meckel kavitesinden gelişen menenjiomlar
5. Serebellopontin köşe menenjiomları

2. Fissüral menenjiomlar

- a. Falks menenjiomları
- b. Tentorial menenjiomlar
- c. Falksotentorial menenjiomlar
- d. Silvian fissür menenjiomları

3. Dorsal menengiömlar

a. Supratentorial menengiömlar

1. Parasagital menengiömlar
2. Paramedian menengiömlar
3. Lateral dorsal menengiömlar

b. İnfratentorial menengiömlar

1. Lateral sfenoid kanat menengiömları
2. Serebeller menengiömlar
4. İntraventriküler menengiömlar
5. Orbital menengiömlar
6. Kalvaryal menengiömlar

Menengiömlar, intrakraniyal tümörlerin yaklaşık %13-25'ini oluştururlar. Menengiömların %90'ı supratentorial bölgede bulunur. En sık olarak parasagittal ve falks lokalizasyonlarında görülür (80–84).

Çocuklarda menengiömların yerleşim bölgeleri erişkinlerden farklılık gösterir. Bu yaş grubunda menengiömlar, meninkslerin bulunduğu herhangi bir yerde ortaya çıkabilir. Pediatrik menengiömların yerleşim bölgelerine göre oranları şu şekildedir: %70-86 supratentorial, %15-19 infratentorial ve %9,4-13 intraventriküler olarak bildirilmiştir (85).

2.1.7 Klinik Bulgular

Menengiomer, çoğunlukla semptom vermeden önemli boyutlara ulaşır ve en sık frontal bölgede bulunur. Menengiom semptomları lokalizasyona bağlı olarak değişir. Konveksite menengiomerlerinde baş ağrısı, mental bozukluklar, görme problemleri ve nöbetler gözlemlenir. Olfaktor oluk menengiomerları ise baş ağrısı, kişilik değişiklikleri, hafıza kayıpları, görme kayıpları, koku alma bozuklukları ve nöbetlerle ortaya çıkar. Papil ödem ve homonim hemianopsi, ilerlemiş anterior parasagittal menengiomerların karakteristik özelliklerindendir. Anterior falks menengiomerları genellikle uzun süreli baş ağrısı ve optik atrofi öyküsü dışında apati ve demansla kademeli kişilik değişikliklerine neden olur. Frontal kafa tabanı menengiomerları olan hastalar sıklıkla görme bozukluğu (%54), baş ağrısı (%48), anosmi (%40), zihinsel değişiklikler (%34) ve nöbetler (%20) yaşarlar (86). Tüberkülor sella menengiomerları genellikle asimetrik görme kaybıyla başvururlar. Tek taraflı optik atrofi tespit edilen bir bulgudur. Görme patolojisi cerrahi müdahale gerektirir. Lateral sfenoid kanat menengiomerları genellikle ağrısız tek taraflı egzoftalmiye neden olur, bunu tek taraflı görme ve işitme kaybı takip eder. Temporal lobdaki tümörler genellikle nöbetlere yol açar. Suprasellar menengiomerlu hastaların çoğunda hormonal anormallikler mevcuttur. Klinoidal menengiomerlar, çeşitli görme bozukluklarına, kraniyal sinir felçlerine ve egzoftalmiye neden olur. Peritorküler menengiomerlar, oksipital lob veya serebellum basısı sonucu oksipital lokalize baş ağrısı, papil ödem ve homonim alan eksiklikleri ile ataksi, dismetri, hipotoni ve nistagmus gibi nörolojik semptomlarla ortaya çıkar.

Menenjiom hastalarının %20-50'sinde ilk belirti olarak epileptik nöbetler bildirilmiştir. Ardışık cerrahi tedavi gerektiren 222 menenjiom hastasının %26,6'sı ilk semptom olarak epilepsi ile başvurmuştur (87). Temporal lobdaki preoperatif epilepsi insidansı, oksipital lobdan sekiz kat, parietal loblardan iki kat daha yüksektir. Epilepsi ile peritümöral ödem arasında güçlü bir korelasyon bulunmuş; ancak histolojik alt tip ile ilişki görülmemiştir. Menenjiomun cerrahi olarak çıkarılması, preoperatif epileptik nöbet geçiren hastaların %62,7'sinde epileptik atakların postoperatif durmasıyla sonuçlanmıştır. Operasyon öncesi epilepsi öyküsü olmayan hastaların yaklaşık %20'sinde operasyon sonrası nöbet görülmüş ve bu hastaların %70'inde nöbetler başarıyla kontrol altına alınmıştır. Yaygınlaşan görüntüleme teknikleri nedeniyle çoğunlukla insidental olarak saptanırlar.

2.1.8 Görüntüleme Yöntemleri

Menenjiomlarda birçok görüntüleme tekniği kullanılmaktadır. Bunlar direkt kafa grafileri, manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi ve selektif serebral angiografi olarak sayılabilirler.

2.1.8.1 Direkt Grafi

En yaygın görülen görüntü hiperostozistir. Sıklıkla iç tabula bölgesinde tutulum gözlenir ve hiperostoz için özgü bölgeler parasagittal, konveksite, subfrontal ve sfenoid kanat olarak belirtilir. Başka bir görüntü ise kemik yıkımıdır.

Ayrıca, direkt radyografide artan vaskülarizasyon görülebilir. Direkt radyografi ile tespit edilebilen bir başka bulgu ise kalsifikasyonlardır (88).

2.1.8.2 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Menengiomer, genellikle ekstraaksiyel konumda, lobüler konturlu ve düzgün sınırlı kitleler olarak görülür. Menengiomerların yaklaşık %75'i kortekse göre hafif ile orta derecede hiperdensken, yaklaşık %25'i izodens olarak görünür. Hipodens menengiomerlar ise oldukça nadirdir. Belirgin nekroz ve kanama seyrek olarak meydana gelir. Peritümöral vazojenik ödem, vakaların %60'ında gözlenir. Menengiomerların %25'inde intratümöral kalsifikasyon bulunur ve bu en iyi şekilde BT ile tespit edilir. Tümörün yanındaki kemikte meydana gelen hiperostoz, BT ile değerlendirilebilir. Hiperostoz, en sık olarak kafa tabanından kaynaklanan menengiomerlarda görülür ve genellikle tümör boyutu ile doğru orantılı değildir. Hiperostoz, patolojik olarak hem doğrudan kemik invazyonu hem de periosttaki reaktif hipervaskülarizasyona bağlı benign kemik oluşumu nedeniyle ortaya çıkabilir. Hiperostozun primer intraosseöz menengiomer ve en plak menengiomerdan ayırımı radyolojik olarak bazen oldukça zor olabilir (89). Bazı menengiomerlarda komşu kemikte belirgin yıkım meydana gelebilir. Kontrastlı görüntülemelerde menengiomerlar sıklıkla yoğun ve homojen kontrast tutulumu gösterir ancak kistik ve nekrotik alanlarda kontrast tutulumu gözlenmez.

2.1.8.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Menengiomer, tipik ve atipik MRG özelliklerine sahip olabilir. Bu tümörler genellikle lobüler şekilli, ekstraaksiyel, net sınırlı kitlelerdir. Büyük olduklarında beyin dokusuna bası uygulayan ve geniş bir tabanla duraya oturan lezyonlardır. Bazı durumlarda duramater üzerinde infiltratif büyüme sergileyerek en plak menengiom olarak adlandırılabilirler (71).

T1A görüntülerde menengiomer, genellikle kortekse göre izo-hafif hipointens olarak görünür. T1A'daki hipointensite ve T2A'daki hiperintensite baskınlığı, menengiomun mikrokistik varyantını düşündürür. Fibröz ve psammomatöz menengiomer, kortekse göre hafif hipointens olabilir (90).

Çoğu menengiom, T2A görüntülerde kortekse göre izo-orta derecede hiperintens olarak görülür. Cerrahi sırasında bu tümörler "yumuşak" kıvamlı olurken, T2/FLAIR görüntülerinde hipointens tümörler "sert" olmaya eğilimlidir. Yoğun fibrotik ve kalsifiye menengiomer T2A'da çok hipointens olabilirler.

Beyin omurilik sıvısı (BOS) vasküler "kleft", özellikle T2A görüntülerde belirgindir ve tümör ile beyin arasında yer alan hiperintensite olarak görülür. Besleyici damarlar bazen merkezden periferine doğru dağılarak radyal bir düzen oluşturabilir. Menengiomerdeki kistik bileşenler, T2A görüntülerinde belirgin hiperintens olabilir.

FLAIR sekansında menengiomerin sinyal yoğunluğu izointens ile hiperintens arasında değişir. Lezyonların yaklaşık yarısında peritümöral ödem

görülür ve FLAIR bu ödemi tespit etmede başarılıdır. Tümör ve beyin arasındaki "kleft" içinde sıkışmış peritümöral kistler genellikle protein açısından zengindir ve FLAIR sekansında tamamen baskılanmayabilir.

Menengioma'nın %95'ten fazlasında, kontrast madde uygulamasının ardından yoğun ve homojen kontrast tutulumu görülür (71). Tümörün nekroz ve kalsifikasyon içeren bölgelerinde kontrast tutulumu izlenmez (91). Menengioma'nın büyük çoğunluğunda dural kuyruk görülür. Bu dural kuyruk, tümörden daha yoğun ve eşit dağılımlı bir kontrastlanma gösterir. Bu işaret kesin tanı için yeterli olmasa da önemli bir ipucudur. Çoğu dural kuyruk, iyi huylu ve reaktif dural kalınlaşmayı işaret eder. Tümörün yayılması, tümör tabanının bir santimetre ötesinde nadirdir. Bir çalışmada, dural kuyruk menengioma'nın %72'sinde görülmüştür. Dural kuyruk işareti, serebellopontin yerleşimli menengioma'nın vestibüler schwannomlardan ayrımında değerli bir bulgu olabilir. Ancak, bu işaret menengioma için patognomonik olmayıp bazı metastazlar, glial tümörler ve lenfomalarda da görülebilir (92).

Kontrast madde uygulamasının ardından menengioma'da nadiren heterojen kontrast tutulumu görülebilir. Heterojen kontrast tutulumu, kistik dejenerasyon, nekroz ve hemoraji sonucu ortaya çıkar. Nadiren, lipomatöz veya lipoblastik menengioma'da T1 relaksasyon süresi belirgin şekilde kısalır ve bu tümörler T1A görüntülerde hiperintens olarak görülür (71,92).

Ekstraaksiyel konumlarına rağmen, menengioma sıklıkla peritümöral ödem oluşturur. Ödemin patofizyolojisi için çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Bunlar

arasında tümörün vazojenik ödem tetikleyici "vasküler endotelial büyüme faktörü" (VEGF) gibi maddeler salgılaması, hidrodinamik teori ve tümörün çevre dokuya bası yaparak kronik iskemi oluşturmaları bulunmaktadır (93,94). Ancak ödemin şiddeti ile tümör boyutu arasındaki ilişki zayıftır. Bazı MRG bulguları, peritümöral ödem varlığı ile korelasyon gösterir. BOS kleft bulgusunun olmaması ve düzensiz tümör sınırı, peritümöral ödem varlığını öngören en önemli bulgulardır. Nakano ve ark. menengiömlerin T2A incelemelerinde hiperintens olması ile peritümöral ödem varlığı arasındaki pozitif korelasyonu göstermiştir. Mikrokistik varyantta peritümöral ödem sıklığı (%87,5), diğer alt tiplere göre daha fazladır (93).

MR Anjiyografi ve MR Venografi, menengiömlerinde preoperatif değerlendirmede sıkça kullanılan görüntüleme teknikleridir. Amaç, tümörün beslenmesini sağlayan damarların konumunu, büyüklüğünü ve venöz sinüslere olan drenajını belirlemektir. Eğer hastaya damar embolizasyonu yapılmayacaksa, tanısal anjiyografiye ihtiyaç duyulmaz (95).

2.1.8.4 Anjiyografi

Tümörlerin dural sinüs yakınlığında yerleşimi durumunda, cerrahi planlama için venöz geçirgenlik ve kollateral yapıların değerlendirilmesi önemlidir (80). Hancq ve ark., parasagittal menengiömlerin cerrahi tedavisini inceledikleri çalışmalarında; parasagittal menengiömlerinin altında tümörü saran ve köprücük ile parasagittal venleri içeren venlerin yanı sıra superior sagittal sinüs ve kollateral venlerin cerrahisi ve ayıklanması olduğunu ifade etmektedirler.

Operasyon sonrası nörolojik eksikliklerin önlenmesi açısından sinüse drene olan tüm venlerin korunması gereklidir (96).

Serebral anjiyografi ile menenjiomların arteriyel beslenmesi gösterilebilir. MRG incelemesine rağmen tanı konusunda şüphe varsa, eksternal karotid arterden radyal tarzda yoğun boyanma menenjiom tanısını büyük ölçüde doğrular. Anjiyografi, kritik vasküler yapılar, potansiyel olarak riskli anastomozlar ve tümörün arteriyel besleyicileri hakkında en doğru bilgiyi sağlar. Dural sinüsler ve serebral venlerin tümöral invazyonu veya tıkanıklığı anjiyografi ile belirlenebilir. Preoperatif anjiyografi yapılmasının ana nedeni, tümörün arteriyel besleyicilerinin kesin olarak belirlenmesidir. Çünkü arteriyel besleyicinin bağlanarak tümörün çıkarılması kanama miktarını azaltır ve işlemi kolaylaştırır.

2.1.9 Tedavi

Menenjiomların tedavisi, hasta yaşı, Karnofsky performans ölçeği, ek sağlık sorunları, semptomlar, lezyonun yerleşimi ve büyüklüğü, ameliyatla alınabilirlik ve cerrahi tedavinin hedefi gibi faktörler dikkate alınarak değerlendirilmektedir. Hasta için gözlem, cerrahi rezeksiyon, radyoterapi, kemoterapi, hormon tedavisi, biyoterapi ve kombine yöntemlerle tedavi planlanabilir.

2.1.9.1 Gözlem

Belirti göstermeyen, küçük ve rastlantısal-aseptomatik hastalar, 3-6 ay sonra radyolojik görüntüleme ile izlenebilir. İlk izlemede büyüme yoksa, hastalar yılda bir kez periyodik radyolojik görüntüleme ile takip edilir; eğer büyüme tespit edilirse aktif tedavi planı uygulanır. Eğer lezyon, BT'de kalsifiye veya T2 ağırlıklı MRG'de hipointens ise, hastanın asemptomatik kalması muhtemeldir (97).

2.1.9.2 Cerrahi Rezeksiyon

Menenjiomların ana tedavisi, cerrahi rezeksiyondur. Radyolojik olarak doğrulanmış büyüme veya klinik belirtilerin ortaya çıkması durumunda, ilk tedavi tercihi genellikle cerrahidir. Menenjiomun anatomik yerleşimine uygun bir cerrahi yaklaşım seçilmeli ve amacın genellikle tümörün tamamen çıkarılması olması gerekmektedir. Tam çıkarma, tümörün geliştiği duramaterin, eğer mevcutsa infiltrasyon gösteren kemik ve yumuşak dokunun tamamen çıkarılması anlamına gelir. Gerçekleştirilen cerrahi işlem, Simpson cerrahi evreleme sistemi kullanılarak tanımlanır (98)(Tablo 2). 1992 yılında Kobayashi ve ark., mikroskobik rezeksiyonu temel alarak Simpson sınıflandırmasını güncellemişlerdir (99) (Tablo 3).

Tablo 2: Simpson cerrahi rezeksiyon derecelendirme tablosu

Derece Cerrahi Rezeksiyon Derecesi

1	Tümörün makroskopik olarak dura ve anormal kemik ile beraber çıkarılması
2	Tümör makroskopik olarak total çıkarılır ve dura tutulum yeri koagüle edilir
3	Tümör makroskopik olarak total çıkarılır, dura ve kemik tutulumu koagüle edilmez
4	Tümör parsiyel olarak çıkarılır
5	Tümörün basit dekompresyonu veya biyopsi

Tablo 3: Kobayashi cerrahi rezeksiyon derecelendirme tablosu

Derece Cerrahi Rezeksiyon Derecesi

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

Menengiömlarda embolizasyonun amacı, büyük ve yoğun vasküler beslemeye sahip tümörlerin damarlanmasını bozmak, boyutlarını küçültmek ve cerrahiye destek sağlamaktır. Bu işlemle cerrahi sırasında meydana gelebilecek aşırı kanamaların önüne geçilmesi amaçlanır. Embolizasyonun en uygun zamanı, cerrahiden 24 saat öncedir (100).

Yüksek riskli bölgelerde, örneğin kavernöz sinüste, nörolojik hasar riskinin yüksek olabileceği durumlarda, planlı subtotal rezeksiyon ve ardından sterotaktik radyocerrahi veya radyoterapi uygulanarak tümörün tamamen tedavi edilmesi ve tedavi risklerinin azaltılması hedeflenir (94,101).

İntraoperatif değerlendirme beyin cerrahları tarafından gerçekleştirilir ve kontrol görüntülemelerde artefaktlardan kaçınmak için ilk 48 saat ya da 3 ay sonra manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile doğrulanması önerilmektedir (94).

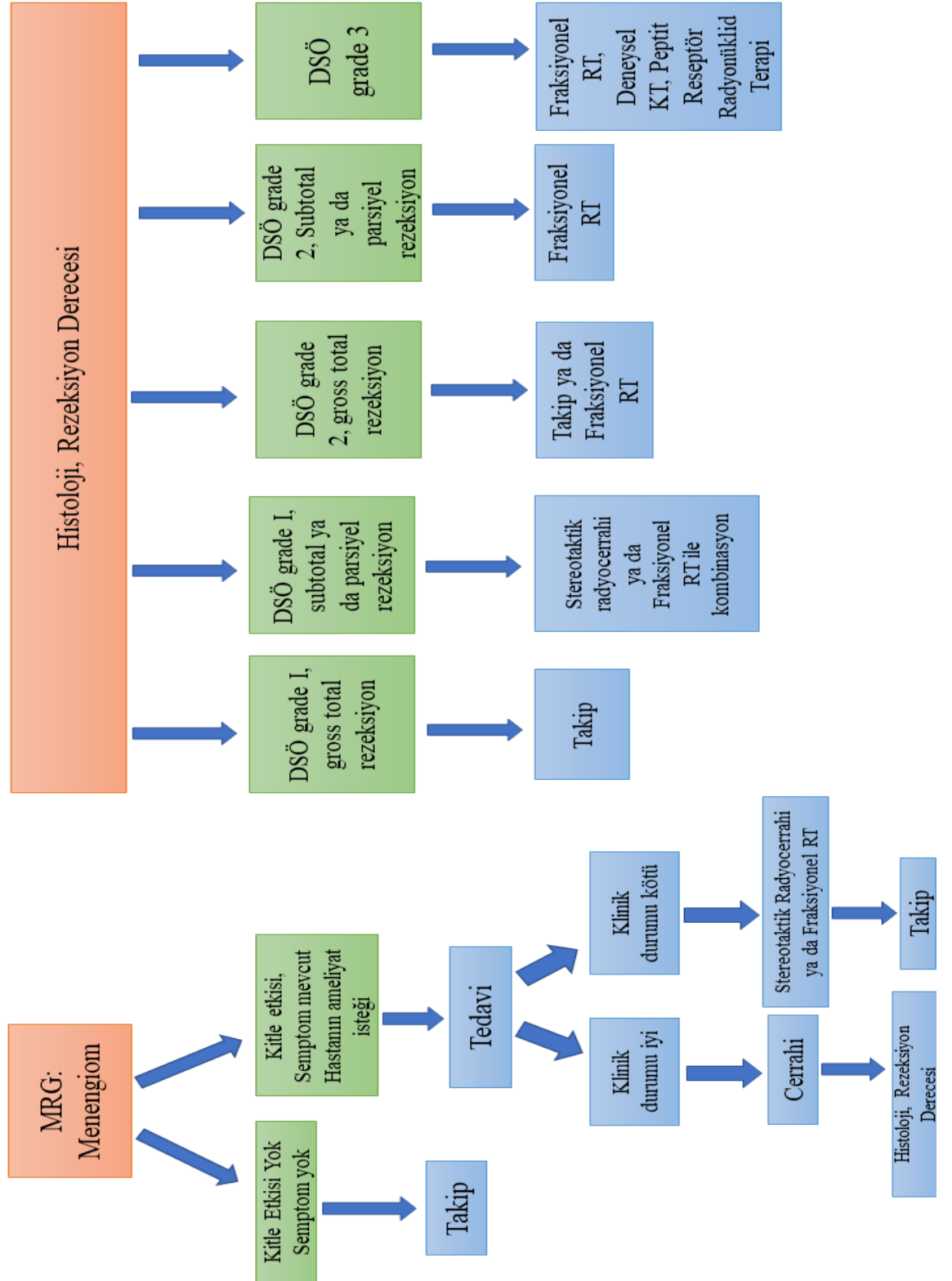
Tedavi sonrası beş yıl süreyle yıllık MRG ve klinik kontrollerin yapılması uygun bulunurken, daha sonrasında iki yılda bir takibe geçilmesi önerilir (94).

Grade II menengiömlarda tekrarlama riskinin arttığı bilinmekte olup, DSÖ grade I tümörlere kıyasla daha sık aralıklarla (her 6 ayda bir) MRG ve klinik takip yapılması tavsiye edilmektedir (102). Subtotal rezeksiyon uygulanan vakalarda adjuvan radyoterapi (RT) gereklidir. Eğer progresyon görülürse ve ilk veya ikinci cerrahi sonrası RT uygulanmamışsa, RT verilmesi önerilir. DSÖ grade II veya III menengiömlü hastalarda, fraksiyonel RT'nin sterotaktik RT'ye göre daha fazla tercih edildiği ancak küçük tümörlerde her iki tekniğin sonuçlarının benzer olduğu görülmektedir (103).

DSÖ grade III menengiomlarda genellikle yaygın büyüme ve kortikal invazyon gözlenir. Bu nedenle, cerrahi rezeksiyon mümkün olduğunca radikal olmalı ve ardından fraksiyonel RT ile tedavi tamamlanmalıdır. Takipler ilk tedaviden 3 ay sonra başlatılmalı ve başlangıç büyüme paternine göre 3 veya 6 ayda bir gerçekleştirilmelidir (94).

Menengiomların çoğu belirti göstermeyen hastalarda bulunsa da tümör büyüdükçe epilepsi, odaklanmış nörolojik hasar, vasküler komplikasyonlar (örneğin derin venöz tromboz, pulmoner emboli), kronik intrakranial hipertansiyon ve nörokognitif bozukluklar ortaya çıkabilir.

Avrupa Nöro-Onkoloji Birliği (EANO) tedavi önerileri şekil 1’de özetlenmiştir.



Şekil 1: Menenjiom DSÖ Grade I-III tümörlerde EANO tedavi önerileri

2.1.9.3 Radyocerrahi

Menengiömlar için radyoterapi, tedavinin planlanması ve uygulanması süreçleri özellikle stereotaktik yöntemlerin gelişimi sayesinde ilerlemiştir (104). Bu ilerlemeler, sadece radyasyon miktarını sınırlamakla kalmamış, aynı zamanda hassas ve odaklanmış tedavi sunarak lezyonlara yüksek hassasiyetle daha büyük radyasyon dozlarının uygulanmasına imkan tanımıştır (105).

Radyocerrahi, menengiömların birincil veya yardımcı tedavisi olarak kullanılır. Genellikle küçük boyutlu, kafa tabanında bulunan, sinüs ven invazyonu olan, çoklu veya malign potansiyel taşıyan menengiömların tedavisinde tercih edilir. Ayrıca, büyük kitlelerin boyutlarını küçültmek ve cerrahiye destek sağlamak amacıyla da kullanılır. Gamma knife radyocerrahi (GKRC), tümör büyümesini kontrol etme yeteneği ve düşük komplikasyon oranları nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (106,107).

Radyocerrahi ile ilgili komplikasyon riskini artıran faktörler arasında tümörün konumu, büyüklüğü ve çevresinde ödem bulunup bulunmaması yer alır. Tümör kranial sinirlere yakın ise düşük doz uygulanması gereklidir. Tümör venöz sinüslerine yakın veya içinde bulunuyorsa, radyocerrahi sonrasında ödem oluşma ihtimali artar. Bunun nedeninin venöz göllenme olduğu düşünülmektedir. Radyoterapinin neden olduğu başlıca komplikasyonlar arasında nekroz, retinal kanama, optik atrofi ve hipogonadizm bulunmaktadır (108,109).

2.1.9.4 Diğer Tedavi Yöntemleri

Hormonal tedavi, biyoterapi ve kemoterapi, son dönemlerde kullanılan alternatif seçenekler arasındadır. Kadınlarda daha yaygın görülmesi ve %70 progesteron reseptör pozitifliği ile %30 östrojen reseptör pozitifliği gibi biyokimyasal bulgular, menengiomların hormona bağımlı büyüdüğü düşüncesini desteklemektedir. Özellikle tekrarlayan benign menengiomlarda kullanılabilir. Tedavi amaçlı ilaçlar arasında oral progesteron agonisti olan megestrol asetat, östrojen reseptör antagonisti tamoksifen ve progesteron antagonist mifepriston bulunmaktadır. İnsan menengiom hücrelerinin büyümesini in vitro olarak inhibe ettiği belirtilen rekombinant interferon alfa da kullanılmaktadır (110,111). İn vitro çalışmalarda, oral kemoterapötik ajan hidroksiürenin antitümör etkisi ve apoptoz indüksiyonu ile etkili olduğu öne sürülmüştür (111). Malign, agresif, radyoterapi ve cerrahiye dirençli tümörlerde multimodal kemoterapi (siklofosamid, adriamisin, vinkristine) denenmektedir.

2.2 Telomerler

Telomerler, lineer kromozomların uçlarında bulunan özelleşmiş nükleoprotein yapılarıdır. Telomerler, konumları nedeniyle kromozomu istenmeyen kromozom uç birleşmelerinden ve kromozomda oluşabilecek nükleolitik parçalanmalardan korur (112). Canlılar, tüm organizmalarda bulunan genomik istikrar özelliğini (genetik materyali sonraki nesile değişiklik olmaksızın

aktarabilme) sürdürmek için kromozom uçlarındaki temel koruyucu faktör olan telomer bölgelerine ihtiyaç duyar (113).

DNA kırılmasının genomda meydana gelmesi, hücre üzerinde önemli etkilere sahip olabilir. Kırılma boyutuna bağlı olarak hücre döngüsü durdurulabilir ve DNA onarımı gerçekleştirilebilir. Ancak hasar çok şiddetli veya onarılamazsa bu apoptoza neden olabilir. Telomerler, kromozomların stabilitesini ve sürekliliğini sağlar. Telomerlerin belirli bir uzunluğa sahip olması, kromozomların korunma işlevini yerine getirebilmesi açısından önemlidir. Ayrıca telomerler, koruma işlevi için gerekli olan üç boyutlu yapıları (T-loop) oluşturur. Telomer bağlayıcı proteinler adı verilen bir protein grubu, telomer yapısının stabilizasyonunu sağlamak ve kromozom ucu korumasını gerçekleştirmek için telomere yüksek spesifite ile bağlanır (114).

Her hücre bölünmesinde telomerlerin kısalması, hücre için sorun yaratmaktadır. Telomer kısalması, DNA-polimerazın uç replikasyon probleminden kaynaklanmaktadır. Bahsi geçen DNA-polimeraz enzimi, hücre döngüsü sırasında lineer DNA'nın uç kısmını tam olarak kopyalayamaz bu da her döngü sonunda lineer DNA'nın ucundan bir miktar telomerin kaybolmasına yol açmaktadır. Hücre döngüsü kaynaklı telomer kısalmasına ek olarak, farklı faktörlerin de telomer kısalmasına etki edebileceği düşünülmektedir (115).

2.2.1 Telomer Tarihçesi

Weissman, 1891 yılında ölümle ilgili olarak, "Ölüm, aşınmış dokunun sürekli olarak yenilenememesi ve hücre bölünmesinin azalması nedeniyle meydana gelir." şeklinde bir yorum yapmıştır. Bu çalışma, hücresel yaşlanma kavramının ortaya çıkışından önce gerçekleşmiş olup, hücresel yaşlanmayı destekleyen bir gözlem olarak kabul edilmektedir. 1930'larda, Hermann Muller (1946 Nobel Ödülü) ve Barbara McClintock (1983 Nobel Ödülü) telomerlerin, lineer kromozomların uçlarında yer alarak kromozomların birbirine yapışmasını engelleyen yapılar olduğunu belirtmişlerdir. Telomerlerin koruma görevi oldukça belirgin olmasına rağmen, temel mekanizmalar 2009 yılında Elizabeth Blackburn ve Jack Szostak'ın telomerazları keşfetmesine kadar bilinmezlik içinde kalmıştır. Elizabeth Blackburn ve Jack Szostak, kromozom uçlarındaki telomerlerin telomeraz enzimi aracılığıyla nasıl korunduğunu ortaya koymuşlardır. Aynı zamanda hücrelerle ilgili temel bilgi birikimimize yeni bir boyut katmış ve hastalık mekanizmalarını anlama noktasında yeni bir perspektif sunarak potansiyel yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesini desteklemiştir (116).

2.2.2 Telomer Yapısı

Telomerlerin yapısı; Telomer DNA'sı, D-Loop/T-Loop yapısı ve telomere bağlı proteinler olarak 3 alt başlıkta incelenmektedir (Şekil 2).

2.2.2.2 Telomerlerde D-loop ve T-loop Yapısı

G-bakımından zengin 3' telomerik zincir uzantısı, overhang ile kendi üzerine katlanarak T-loop olarak adlandırılan moleküler konfigürasyonu oluşturmaktadır. 1990'ların sonlarında, elektron mikroskobu ile telomerik DNA'nın uçlarının aslında bir loop şeklinde yapılandırıldığı gösterildiği zaman keşfedilmiştir. Telomer kısalmasının oranı memelilerde hücre bölünmesi esnasındaki overhangin uzunluğuna bağlıdır (119,120).

Telomerin tek iplikli uzantısı olarak çıkıntı yapan G açısından zengin ipliğin 3' ucu bir T-loop oluşturmak için geri dönerek kement oluşumunun başladığı yerde telomerik sekansa eşlenerek çift sarmallı yapıyı oluşturmakta ve telomerik dsDNA sekansını 5' ucuyla yer değiştirerek D-loop meydana getirmektedir.

T-loop'un meydana gelebilmesi için öncelikle G-bakımından zengin 3' ucunun D-loop (yer değiştirme) bölgesini oluşturması ve oluşan bu bölgenin de homolog eşleme yapacağı bölge olması gereklidir. 3' ucunda bulunan TTAGGG dizisinin, D-loop içinde bulunan CCCTAA dizisi ile baz eşleşmesi yapması gerekmektedir.

2.2.2.3 Telomerlerin Nükleoprotein Yapısı

Telomerlerin olağandışı özellikleri nedeniyle yararlı bir telomerik protein kompleksi gelişmiştir. Memelilerde bu kompleks shelterin olarak adlandırılır ve altı

ayrı proteinden oluşur. Bunlar; telomerik tekrar bağlama faktörü 1 (TRF1), telomerik tekrar bağlama faktörü 2 (TRF2), baskılayıcı ve aktivatör proteini 1 (RAP1 ya da TeRF2IP), TRF1 ile etkileşen nükleer protein 2 (TIN2), telomer koruyucu protein 1 (POT1), POT1 ve TIN2 etkileşen protein (TPP1 ya da ACD)'dir (121) (Şekil 2).

Heksanükleotidler tarafından oluşmuş çift sarmal DNA'yı ve tek sarmal overhang bölgesini tanıyıp bu bölgelere bağlanan proteinler, telomere bağlanan proteinler olarak adlandırılmakta ve stabilitenin yanısıra telomer ucunun kromozom kırığı olarak algılanmamasını sağlamak gibi görevler de bu proteinler sayesinde düzenlenmektedir (122).

Bu proteinler telomerik DNA'nın çift veya tek dalına bağlanarak görev yapan iki gruptan meydana gelmektedir. Bu proteinlerden bazıları T-loop oluşumu için telomerin tek ve çift dal ucunu sararak telomeri yıkımdan korurken bazıları da telomer boy uzunluğunu telomeraz enziminin bağlanmasına göre belirlemektedirler. Proteinler temel olarak aynı amaca hizmet etselerde farklı türlerde farklı yapı ve görevlere sahip olabilmektedirler (123,124).

2.2.3 Telomer ve Hücre Yaşlanması

Telomer kısalması, hücresel düzeyde yaşlanma sürecinin tüm yönlerinde yer almaktadır. Telomer uzunluğu, kronolojik yaşımızın bilgisini vermenin aksine biyolojik yaşımızı temsil etmektedir. Birçok bilimsel çalışmanın sonucu, kısa

telomerler ile hücresel yaşlanma arasında güçlü bir bağlantı olduğunu göstermektedir (125). Replikatif yaşlanma ile hücresel yaşlanma arasındaki ilişkisi ve ayrıca telomer boyunun yaşlanma üzerindeki etkisini ilk olarak 1973 yılında Olovkinov tespit etmiştir (126). Fakat 1990 yılından günümüze kadar geçerliliğini koruyan tanımlamayı, insan fibroblastları ile çalışan Hayflick ve Moorhead telomer kısalmasının ilerleyici ve geri dönüşümsüz kaybı olarak yapmıştır (127).

Telomer uzunluklarındaki en hızlı azalmanın, yaşamın ilk yıllarında hızlı büyüme nedeniyle yılda 1kb'den fazla olduğu görülür. Yetişkinlikte ise hücre tipine, proliferasyon davranışlarına ve oksidatif stres ve inflamatuvar süreçler dahil olmak üzere çevrelerine bağlı olarak yılda 20-60 bç kadar azalma gözlenir. Yetişkin hücrelerin telomer uzunluğu 7-12 kb'dir (128).

Hayflick, normal bir insan fetüsündeki hücre topluluğunun, 40 ile 60 kez bölünmenin ardından yaşlanma sürecine gireceğini bildirmiştir. Her bölünmede bir miktar kısalma, telomer kritik noktaya gelinceye kadar devam etmektedir. Bu nokta, Hayflick and Moorhead tarafından “Hayflick Limiti (Proliferasyon Limiti)” olarak tanımlanmıştır (129). Telomer Hayflick limitine ulaştınca hücre döngüsünü durdurmakta ve yaşlılık programını başlatmaktadır. İnsan hücrelerinde yaşlanma ve ardından gelen ölüm iki evrede gerçekleşmektedir. Mortalite 1 evresi (M1) hücre yaşlanmasının ilk evresidir. Hayflick, M1 evresini hücresel düzeyde yaşlanma olarak yorumlamıştır. Bu noktadaki telomer boyunu koruyabilen hücre, yaşlı hücre olarak bölünmeden hayatını sürdürmektedir (130). Bölünmenin durması için Cyclin Dependent Kinase (CDK) oluşumu engellenmekte ve hücrenin G0 ya da G1 'den S fazına geçişi durdurulmaktadır. Hücre artık bölünemeyeceği için yaşlanan bu hücre

hayatına yaşlı olarak devam etmektedir. Hücreler replikatif hayat uzunluğunu temsil eden bu noktayı atarlarsa mortalite 2 (M2) evresine kadar kısalmaya devam etmektedirler (131).

Yaşlanan hücrelerde yaşlanmayı veya apoptozu tetiklemede anahtar faktörlerden biri, kapalı bir T-loop oluşturamayan kısalmış telomerlerdir. Aslında, TRF2'nin in vitro olarak shelterinden inhibisyonu, DNA hasar yanıtının ve yaşlanmanın aktivasyonuna neden olur. Benzer bir şekilde, açık bir T-döngüsünün etkisini taklit eden kısa telomer oligonükleotitlerle transfekte edilmiş insan hücreleri de p53'e bağlı bir hücre döngüsü durmasını tetikler (132).

Yapılan çalışmalarla hücresel yaşlanma ve organizma yaşlanması arasındaki bağlantıyı destekleyen veriler mevcuttur. Çalışmalar yaşlanan hücrelerin sayısı yaşla birlikte artar ve genç bireylerde bu sayı az görülür. Yaşlanan hücrelerin yükünün organizmal yaşlanmaya bağlı olduğunu göstermektedir. Telomer uzunluğu, hücresel yaşlanmanın endojen bir belirteci olarak kabul edildiğinden, aynı zamanda biyolojik yaşlanmanın varsayılan bir belirtecidir (133).

2.2.4 Telomer Kısılması

Ökaryotik hücreler, doğrusal DNA moleküllerinin uçlarını çoğaltmada özel bir sorunla karşı karşıyadır. Telomerler, sadece ökaryotlarda DNA replikasyonu sırasında sergilenen uç replikasyon problemi nedeniyle kısmen kısalmaktadır (134). Sonuç olarak, normal insan somatik hücrelerinin çoğunda, telomerler birbirini

izleyen her hücre bölünmesiyle kısalmaktadır. Telomerler bazı kritik uzunlukların ötesinde kısalduğunda, hücre artık bölünemez ve yaşlanır (135).

Hücresel yaşam süresi boyunca telomerik DNA her replikatif döngüden sonra bir miktar kısalmaktadır. Telomer uzunluğunun yaşa bağlı olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla yaşı ilerleyen bireylerde daha kısa bir telomer uzunluğu ve / veya telomer disfonksiyonu tespit edilmiştir. Replikatif döngü sonrası telomerin kısalması farklı parametrelere bağlı olarak da meydana gelmektedir (136–138).

Hücreler oksidatif strese maruz kaldığında telomer kısalmasının hızlandığı, bu da replikasyon kapasitesinin azalmasına ve replikatif yaşlanmaya benzeyen bir fenotipe yol açtığına dair çalışma yaygın olarak bildirilmiştir (139).

Kanser hücreleri sınırsız bölünme yeteneğine sahiptirler. Kanser hücreleri bu yeteneği telomeraz aktivasyonu sayesinde kazanmıştır. Esas olarak kanserin ayırt edici özelliği budur. M2 aşamasında hücreler, kısa telomerlerinin kromozomal ve genomik dengesizliklere yol açmasıyla apoptozise gitmektedirler. Kanser hücreleri, telomeraz aktivasyonunu kullanarak krizden kaçmakta ve apoptozise uğramadan devam etmektedirler. Replikatif döngülerinden sonra telomer kısalması meydana gelmeyen kanser hücreleri daha uzun telomerlere ve sınırsız kendini yenileme kapasitesine sahip olmaktadırlar. Kısalmış telomerler genomda düzensizlik yaratmaktadır. Hücrelerde telomerin kısalmasıyla silinmeye başlayan genetik bilgilerin etkisiyle, hücre kendi fonksiyonlarını yapamaz hale gelmekte ve kontrolsüz çoğalıp kanserleşmektedir. Mesane, yemek borusu, mide, baş, boyun,

over, böbrek ve genel olay kanseri üzerine yapılan çalışmalar, daha kısa telomerlerin bu kanserlerle önemli ölçüde ilişkili olduğunu savunmuşlardır (140).

2.3 DNA: RNA Hibritleri: R-Loop

DNA replikasyonu ve gen transkripsiyonu sırasında çeşitli topolojik, yapısal ve hibridizasyon olayları meydana gelir. DNA çift sarmalının çözülmesi, polimerazın kalıp iplikçiğe erişimini sağlar ve anormal oluşum durumunda burulma stresi oluşturur. R-loop olarak bilinen böyle bir yapı, transkripsiyon sırasında meydana gelir (141).

R-loop homeostazının yanlış düzenlenmesi genomik instabiliteyi artırmaktadır. Bu durumun şu ana kadar ilerleyen nörodejeneratif bozukluklar ve kanser ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (141).

R-loopların oluşumu, nükleaz aktivitesi ve topolojik stresin çözülmesi de dahil olmak üzere transkripsiyon balonunun bütünlüğünü koruyan çeşitli mekanizmalarla dengelenir. Kısacası, farklı enzimler loopların birikmesini önlemek için tamamlayıcı eylemler gerçekleştirir.

Topoizomerazlar, yeni başlayan mRNA'nın kalıp DNA üzerindeki G kümelerine erişimini artıran negatif süper sarmalı azaltmak için çalışır. Topoizomeraz 1 (TOP1) ve Topoizomeraz 2'nin (TOP2) burulma stresini hafiflettiği ve rDNA lokusunda R-loop birikimini önler. Ayrıca topoizomeraz 3B

(TOP3B), protoonkogen MYC gibi yüksek oranda eksprese edilmiş genlerde R-loop oluşumunu azaltır (141).

2.4 Telomeric Repeating-Containing RNA (TERRA) ve Genomik İnstablizasyon

Telomerlerin keşfinden bu zamana kadar telomerlerin transkripsiyon bakımından sessiz oldukları düşünülüyordu. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile telomer DNA'sının memeli hücrelerinde uzun kodlanmayan bir lncRNA olan TERRA'nın transkribe edildiği gösterilmiştir (142).

Subtelomerik dizilerden transkripsiyonu yapılan uzun kodlanmayan RNA molekülleri, dizilerinde telomerik bölgelere komplementer tekrar sekansları içerir ve telomer homeostazının korunmasına ve düzenlenmesine katılırlar. TERRA adı verilen bu lncRNA, 3' ucunda 5'- (UUAGGG) -3 tekrar ile karakterize edilir. Bu molekül 2007 yılında subtelomerik transkripsiyonun heterojen fakat spesifik bir ürünü olarak tanımlanmıştır. Maya ve memeli hücrelerindeki hemen hemen tüm telomerler bölgelerinden transkribe edilirler. TERRA, transkripsiyon başlangıç bölgesinin transkripsiyon edildiği subtelomerik lokus boyunca konumuna bağlı olarak, her zaman sentromer-telomer yönüne doğru değişen uzunluklarda transkribe edilirler. Bu nedenle TERRA transkriptlerinin uzunlukları 100 bp ile yaklaşık 9 kb arasında değişir. TERRA'nın ekspresyon seviyesindeki değişiklikler, kanser ve yaşlanma gibi temel biyolojik süreçlerle ilişkilidir (143).

Bununla birlikte, telomerik tekrarlar içeren heterojen uzunluklardaki TERRA transkriptlerinin, birkaç kromozom üzerindeki subtelomerik bölgelerden kaynaklandığı bulunmuştur. Keşiflerinden bu yana, TERRA transkriptleri, telomerleri uzatan enzim olan telomerazın düzenlenmesinde, telomerlerde heterokromatin oluşumunda, genom ve telomer stabilizasyonunun korunmasında önemli rol oynamaktadır (141).

TERRA'lar aynı zamanda bağlanma bölgelerinin yakınındaki genlerin transkripsiyonunu düzenlemektedir. Bu da TERRA'nın bir transkripsiyonel düzenleyici olarak diğer düzenleyici lncRNA'lar gibi davrandığını göstermektedir (144).

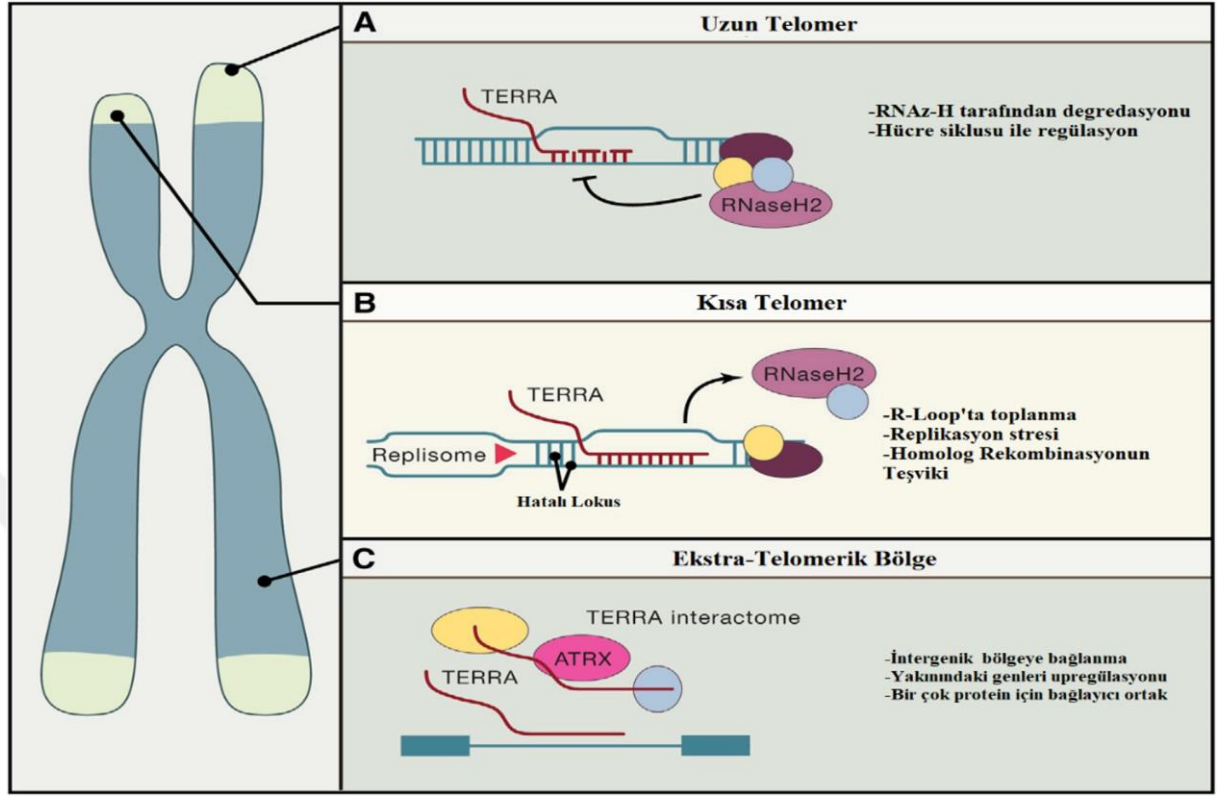
Telomerlerde, TERRA'nın tükenmesinin DNA hasarında ve kromozomal füzyonlarda artışa yol açmaktadır. Elde edilen veriler TERRA'nın hem telomerlerin koruyucu düzenleyicisi hem de genom çapında bir transkripsiyon düzenleyici olarak davrandığını göstermektedir. Telomerlere R-döngüleri şeklinde bağlanan TERRA, telomer uzunluğu için sensör sağlar ve kritik derecede kısa telomerlerde telomer uzamasına yol açan olayları tetikler. Genomun başka bir yerinde TERRA, kromatini bağlar ve muhtemelen protein kofaktörlerinin yardımıyla hedef genlerin ekspresyonunu düzenler. Böyle tekrarlayan bir transkriptin bu işlevleri mekanik olarak nasıl yerine getirdiği keşfedilmemiştir (145).

Bettina ve ark., telomerlerde DNA-RNA hibritlerinin birikmesinin, telomeraz ve homolog rekombinasyon yokluğunda hızlı yaşlanma ve telomer kaybına yol açtığını keşfetmişlerdir. Telomeraz ve homolog rekombinasyon

mevcudiyetinde, kısaltılmış telomerlerde artmış TERRA birikimi, homolog rekombinasyon ile telomer uzamasını teşvik ederek telomer uzunluğunun korunmasını sağlar (146).

Kısaltılmış telomerlerde TERRA, telomeraz bileşenleri içeren nükleer odaklarda ifade edilir ve birikir. Bu TERRA-telomeraz kümeleri, TERRA'nın erken S fazında köken aldığı kısaltılmış telomerlere telomeraz alımı sağlanır. Geç S fazı sırasında, telomeraz tercihen en kısa ve düşük TERRA seviyeleri bulunan telomerleri uzatır. TERRA'nın polipeptidlerine bağlanarak telomeraz aktivitesini in vitro olarak inhibe eder.

Sonuç olarak TERRA, telomer uzunluğunun düzenlenmesine çeşitli yollardan katılmaktadır. İlk olarak TERRA, telomer kısalmasını teşvik etmek için telomeraz aktivitesini inhibe edebilir. İkincisi, TERRA, telomer kısalmasını başlatmak için kromozom uçlarında ekzonükleaz 1'e bağlı rezeksiyonu teşvik edebilir. TERRA ayrıca telomer uzunluğunu düzenlemek için ökromatin oluşumunu artırır veya heterokromatin oluşumunu azaltır (147) (Şekil 3).



Şekil 3: TERRA'nın telomerler üzerindeki regülasyonunun gösterimi (147)

TERRA transkriptlerinin ekspresyonunun azalmasının, DNA hasar yanıtı proteinleri ailesine ait 53BP1 ve γ H2AX ile ilişkili telomer odaklarında bir artışa neden olduğu bildirilmiştir. Bu şekilde TERRA, telomer uçlarının korunmasında olumlu bir rol oynar. Bu durum, TERRA'nın T-Loop oluşumunu engelleyebilir etkisiyle çelişmektedir, ancak telomer ucunun korunması TERRA'nın daha detaylı düzenleyici bir mekanizmaya ihtiyaç duyan ikili bir fonksiyonu olarak tanımlanabilir (147).

TERRA-DNA hibritlerinin doğal seviyelerinin, kritik derecede kısalmış telomerlerde homolog rekombinasyonu teşvik ederek hücresel yaşlanmayı önlediği öne sürülmektedir. Sonraki çalışmalar ise TERRA'nın hem telomeraz negatif hem

de telomeraz pozitif hücrelerde sırasıyla telomer uzamasını homolog rekombinasyon ve telomeraz aracılı uzama yoluyla destekleyebildiğini kanıtlamıştır. Bu bulgular, telomer uzunluğunda uygunsuz değişikliklerden kaçınmak için hücre döngüsünün her aşamasında toplam TERRA seviyelerinin sıkı bir şekilde kontrol edilmesi gerekmektedir (147).

TERRA, TERT'e bağlanarak telomeraz aktivitesini inhibe edebilmektedir. Bu nedenle, TERRA'nın dinamik dengesinin, hücre döngüsünün her aşamasında telomer uzunluğunu düzenleyen önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir (147).

Genomik olarak dengesiz hücreler hayatta kalabilmek için telomerlerini stabilize etmelidir. Bununla birlikte, genomik instabilite mutasyonların sıklığını büyük ölçüde arttırdığı için, telomer stabilizasyonunu sağlamak için mutasyon veya epigenetik değişikliklere izin verir. Bu tür hücrelerin telomerlerini stabilize etmelerinin en yaygın yolu, telomerazı, özellikle katalitik bileşen TERT'i eksprese etmektir. Ek olarak, telomerazdan bağımsız mekanizmalar, büyük olasılıkla homolog rekombinasyonla telomerleri koruyabilir. Normal yaşlanma cevabı yokluğunda Telomerlerin disfonksiyonunda ortaya çıkan genomik instabilite, kanser hücrelerinin en çarpıcı özelliklerinden biridir (148).

Genom stabilitesini korumak için, hücreler genetik bilgilerinin kuşaklar boyunca eşit bir şekilde iletilmesini sağlamalıdır. DNA'nın doğru bir şekilde kopyalanması, DNA hasarının uygun şekilde onarımı ve yeni çoğaltılan genomların

her bir yavru hücreye eşit dağılımı sayesinde genetik bilginin eşit bir şekilde dağılımı sağlanır (149).

2.5 TERRA Ekspresyonu ve Kromozom Regülasyonu

İnsan hücrelerinde TERRA, telomerik tekrarların yakınında, subtelomerik bölgelerin bir alt kümesi içinde yer alan CpG adalarından transkribe edilir. TERRA ekspresyon düzeyleri hücre döngüsüne bağlıdır. TERRA seviyeleri G1 fazında artmaya başlar ve G1-S geçişinde artmaya devam ederek S fazında zirveye ulaşarak G2-M fazına geçerken S fazının sonlarına doğru azalmaya başlar (149).

TERRA transkripsiyonu, telomerlerin ve subtelomerik bölgelerin heterokromatik durumu tarafından düzenlenir. İlginç bir şekilde, ortaya çıkan kanıtlar TERRA transkripsiyonunun telomerlerde heterokromatin oluşumunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (149)

TERRA transkripsiyonunun düzenlenmesinde subtelomerik bölgedeki DNA metilasyon durumu önemli rol oynamaktadır. TERRA'nın promotör bölgesindeki CpG adaları, birkaç kanser hücre hattında ve primer fibroblastlarda yoğun olarak metillenir ve sitozin metilasyonunun TERRA artışı ile negatif korelasyon gösterdiği görülür (149).

2.6 TERRA Telomeraz İlişkisi

Uzun telomerlerde TERRA bol olduğunda telomeraz TERRA tarafından inhibe edilerek, telomerin uzunluğuna bağlı olarak düzenlenebilmektedir. TERRA'nın telomeraz için negatif düzenleyici rolü ile tutarlı olarak, çeşitli tümörlerde, normal dokulardan daha düşük TERRA seviyeleri görülür. Ayrıca, tümör türevi ve in vitro ölümsüzleştirilmiş hücre hatlarında, telomerik aktivitelerin varlığı, telomerik uçları korumak için rekombinasyon esaslı alternatif telomer uzaması yolunu kullanan hücre hatlarıyla karşılaştırıldığında daha düşük TERRA seviyeleri görülür (150).

Telomeraz enzimi TERRA molekülleri için telomerlere kıyasla daha yüksek bir afinite gösterir. TERRA telomeraza bağlandığından ve telomerazın doğal olarak oluşan substratına telomerin bağlanmasına izin vermemesi bu durumu kanıtlamaktadır.

İn vitro çalışmalar TERRA'nın telomerik DNA için karışık bir tür inhibisyon sergilediğini göstermektedir. TERRA telomerik DNA'ya bağlandığında bile telomerazın katalitik alt birimine bağlanabildiği görülmektedir.

Hücre çekirdeğinde TERRA'nın ekspresyon seviyesinin artmasına yol açar. Telomeraz inhibisyonu için dört olası model önerilmektedir. i) Artan TERRA molekülleri, telomerik bölgede multimerik G-dörtlü yapı oluşturur. Bu G-dörtlü yapı, hTERT'nin telomere yer değiştirmesine neden olan BRACO-19 gibi küçük moleküllü ligandlar tarafından stabilize edilebilir ve sonunda telomerazın inhibisyonuna yol açabilir. TERRA, insan telomeraz RNA kalıbı ile tamamlayıcı

bazıları veya hTERT ile etkileşime girer. ii) Subtelomerik bölgeden salınan TERRA molekülüleri telomeraza bağlanabilir ve bu nedenle telomerazın kendisini telomere almasını engelleyebilir. iii) Telomer bağlı TERRA, telomerin 3 'ucuna erişimini engelleyerek telomerazı bağlayabilir ve inhibe edebilir. iv) Serbest bırakılan TERRA molekülüleri telomerik kromatin bağlı telomeraza bağlanabilir ve telomerik 3 'ucuna erişmesini engelleyerek etkisini önleyebilir. Telomerazın yukarıda belirtilen mekanizmalardan herhangi biri tarafından inhibisyonu, sonunda kanser hücresi yaşlanmasına yol açar ve apoptozu indükler (151).

Özetlenecek olursa; TERRA telomeraz aktivitesini iki şekilde düzenler: 1) TERRA, telomerazın RNA parçası ile dubleks oluşturur ve doğrudan telomeraz aktivitesini inhibe edebilir. 2) TERRA, telomerik DNA tekrarları ile birleşebilir ve telomer-telomeraz erişimini engelleyebilir. Bu şekilde RNaz-H aşırı eksprese olarak telomerlerin uzatılmasına katkı sağlayabilir (151).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırmanın klinik çalışmaları Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilirken, laboratuvar ve analiz çalışmaları Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Betül Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Prospektif kohort olarak planlanan bu çalışmada Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 29.11.2021 tarihli, 21 toplantı sayılı, 128 karar no'lu onayı alınmıştır. Hastalara çalışma öncesinde bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatılmıştır.

3.1 Gereçler

3.1.1 Sarf Malzemeler

QIAzol Lysis Reagent Isolation Reagent 200 ml (Qiagen marka, 79306, Almanya), Amonyum Asetat 500g (Sigma marka, A1542-500G, Almanya) Tris 1kg (Sigma,1503, Almanya), EDTA 500 g (Sigma, E5134, Almanya), SDS 1 kg (Sigma, L3771, Almanya), DNaz 150 reaksiyon (Zymo, E1010, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)), EvoScript Universal cDNA Master 150 reaksiyon (Roche Marka, 7912374001, Almanya), LightCycler 480 Syber Green II Master 1000 reaksiyon (Roche Marka, 4707516001, Almanya), telomer primer F 500 reaksiyon (IDT marka, ABD), telomer primer R(IDT marka, ABD), 36B4 primer R 500 reaksiyon (IDT marka, ABD) 36B4 primer R(IDT marka, ABD), telomer standart 500 reaksiyon (IDT marka, ABD), 36B4 standart (IDT marka, ABD), B-Actin

Primer (IDT marka, ABD), PGL3 Basic Vektör (Promega marka, E1751, ABD), LightCycler 480 96-multiwell plate 10 adet.

3.1.2 Demirbaş Malzemeler

Gilson Mikropipet, Sigma Santrifüj cihazı, Scilogex Doku parçalayıcı, Sensquest Labcycler PCR cihazı, Roche LightCycler® 480 II Real Time PCR cihazı, Heidolph Vortex cihazı, Peqlab Perfect Spin, Gilson GmcLab Spin, Shimadzu- Biotech Bio-Spec Nano Spectrophotometer, Grainer Ependorf tüp, – 20 °C Blok, + 4 °C Blok, Siemens Buzdolabı, Siemens -80°C dolap, Ependorf marka thermoblock.

3.2 Yöntemler

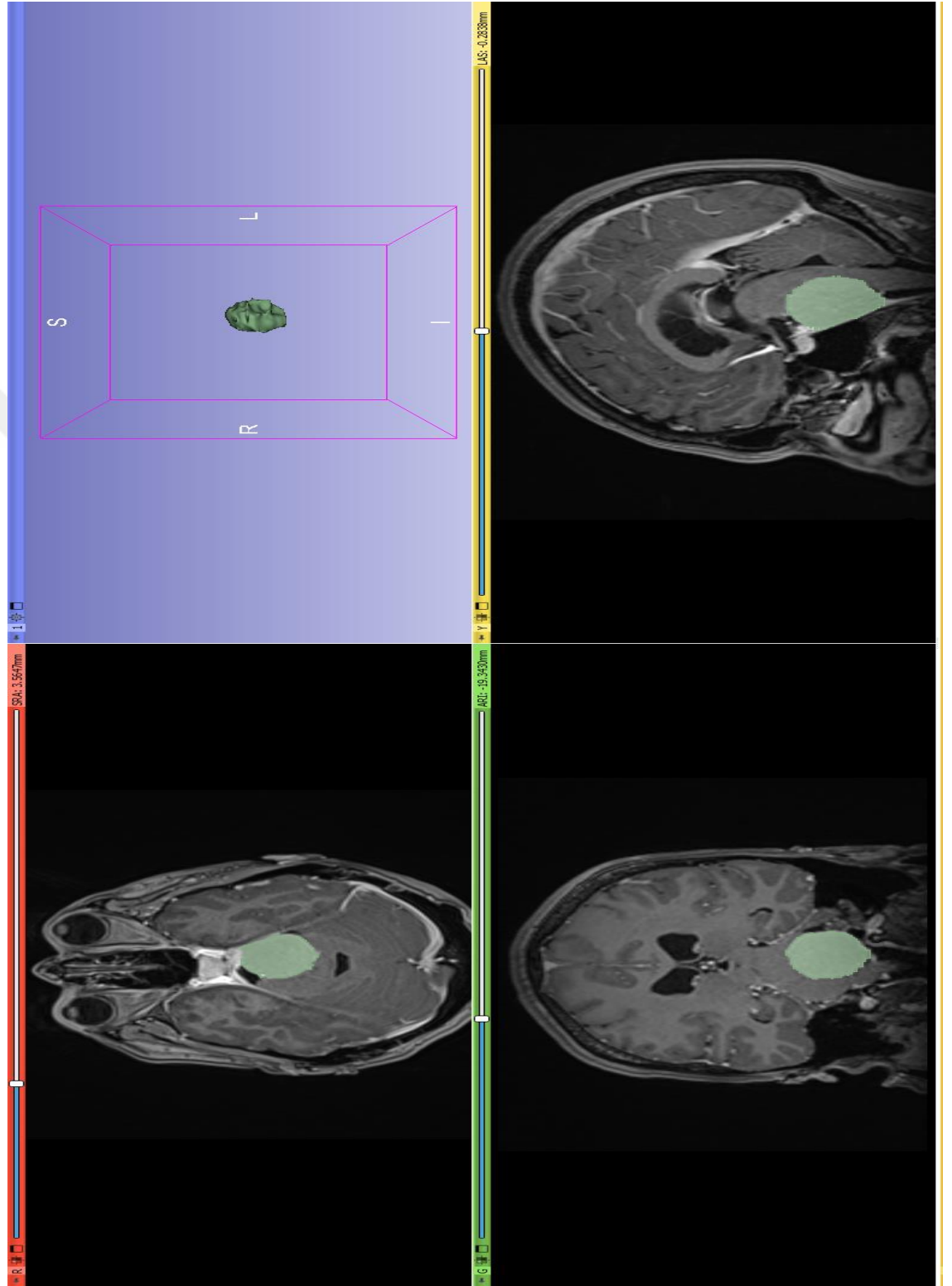
3.2.1 Olguların Seçimi ve Klinik verilerin Toplanması

Bu çalışmaya Kasım 2021- Aralık 2022 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Polikliniği başvuran hastalardan 18 yaşından büyük olup çalışmaya katılmayı kabul eden, preoperatif radyolojik tanıda intrakraniyal yerleşimli menenjiom ile uyumlu olduğu düşünülen kitle saptanan ve cerrahi sonrasında patoloji sonucu menenjiom olarak raporlanan 50 hasta ve 44 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir.

Hastaların preoperatif dönemde yaş, cinsiyet, sistemik hastalık, radyocerrahi/cerrahi öyküsü gibi klinik bulguları kaydedilmiştir. Bununla birlikte preoperatif radyolojik görüntülemeleri incelenen hastaların tümör lokalizasyonları, peritümöral ödem varlığı, peritümöral ödem şiddeti, kitle sayısı ve tümör hacimleri saptanmıştır. Peritümöral ödem şiddeti 3 derecede değerlendirilmiştir. Tümör hacminden küçük ödem 1. derece, tümör hacminden büyük tek loba sınırlı ödem 2. derece, birden fazla lobu etkileyen yaygın ödem ise 3. derece ödem olarak değerlendirilmiştir. Ameliyat sonrası ilk dönemde ise histopatolojik alt tip, tümör derecesi, Simpson cerrahi rezeksiyon derecesi belirlenmiştir. Yaklaşık 6. Ayda gerçekleştirilen hasta takiplerinde ise klinik olarak postoperatif radyocerrahi/cerrahi öyküsü ile radyolojik olarak rezidü/nüks durumu, rezidü/nüks tümör hacmi ve ödem değerlendirilmiştir.

3.2.2 Tümör Hacim Ölçüm Yöntemi

Kontrastlı kranial MR görüntüleri 'DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine)' formatıyla 3D Slicer 5.2.2 (152) programına yüklenmiştir. Preoperatif ve postoperatif tümör hacimleri görüntüler standardize edildikten sonra tek araştırmacı tarafından manuel olarak segmente edilmiştir (Şekil 4).



Şekil 4: 3D Slicer programında segmente edilmiş tümörün aksiyel, koronal, sagittal ve 3 boyutlu görüntüsü

3.2.3 Kan ve Doku Örneklerinin Toplanması ve Transferi

Hastaların preoperatif dönemde 2 Edta'lı tüpe (5cc) kanları alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubundan da aynı şekilde örnekleme yapılarak alınan kanlar uygun sıcaklık koşulları sağlanarak Genom ve Kök Hücre Merkezi'ne transfer edilmiştir. İntraoperatif dönemde alınan tümör dokuları ise 1.5 ml'lik ependorf tüplere alınarak Trizol (Biorad, ABD) eklenmiş ve -80 °C dolabına kaldırılmıştır. Ardından uygun sıcaklık koşullarında transferi sağlanmıştır. Postoperatif dönemde yaklaşık 6. Ayda preoperatif dönemde izlenen yöntemin aynısı kullanılarak kan örnekleme yapılmıştır. Doku ve kan örneklerinden öncelikle DNA, total RNA ve hibrit RNA örnekleri izole edilmiştir. Elde edilen DNA örneklerinden telomer uzunluğu, total RNA örneklerinden tTERRA, DNA'dan izole edilen hibrit RNA örneklerinden ise hTERRA ekspresyon seviyeleri belirlenmiştir. Çalışmada kullanılacak yöntemler aşağıda belirtilen adımları takiben gerçekleştirilmiştir.

3.2.4 Total RNA İzolasyonu:

Hastalardan alınan kan ve tümör dokularından Trizol yöntemi kullanılarak total RNA izolasyonu gerçekleştirilecektir (1). 500 ul kan ve doku örneği alındıktan hemen sonra, 1.5 ml'lik ependorfa alınarak üzerine 500 µl trizol (Roche, 11667165001) eklenip vortekslenmiştir. 5 dk oda sıcaklığında beklenerek üzerine 200 µl kloroform (Merck, Cat. No. 1024452500) eklenmiştir. Oda ısısında 5 dk beklendikten sonra 12.000 g'de 20 dk +4°C'de santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrasında RNA'nın bulunduğu aköz faz yeni bir ependorfa alınmıştır. Aköz faz

kadar, 1:1 oranında izopropanol (Merck, Cat. No. 1096342511) eklenmiştir. Ardından 12000 g'de +4°C'de 10 dakika santrifüj yapılmıştır. Santrifüj sonrası süpernatant dökülüp pellet üzerine 1 ml %75'lik etanol (Merck marka, Cat. No. 1009832511) eklenerek alt-üst edilip pellet kaldırılmıştır. 7500 g'de +4 °C'de 5 dakika santrifüj yapılmıştır. Bu işlem 2 kez tekrarlanmıştır. Santrifüjden sonra süpernatant dökülmüştür ve pellet üzerinde kalan alkol 10 µl'lik pipet kullanılarak çekilip kurumaya bırakılmıştır. Kuruma işlemi tamamlandıktan sonra 50 µl nükleaz free water (Ambion™, Cat. No. AM9938) eklenerek pellet resüspanse edilmiştir. Elde edilen RNA'lar buz içerisine alınıp +4 °C'de 10-15 dakika bekletilmiştir. Ardından Nano-Drop cihazında ölçümü yapıp konsantrasyonları belirlenerek çalışma yapılana kadar -80 °C'de saklanmıştır (153).

3.2.5 Kandan DNA İzolasyonu:

RNA izole edildikten sonra kalan kan örneklerinin tamamı 50 ml falkona alınıp kan hacminin üç katı Red Cell Lysis eklenmiştir. İyiçe vortekslendikten sonra +4 °C'de 20 dk bekletilmiştir. Daha sonra 4000 rpm'de 20 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüjün ardından süpernatant dökülmüştür. Ardından, ilk kan hacminin 2 katı Red Cell Lysis eklenmiştir. Daha sonra +4°C'de 10 dk bekletilip 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüjden sonra süpernatant dökülüp pellet temizlendikten sonra ilk kan hacmi kadar Cell Lysis buffer ve 80 µl proteinaz K eklenip 37°C'de bir gece inkübe edilmiştir. Ertesi sabah örnekler alınarak ilk kan hacminin 1/3'ü kadar 10M amonyum asetat eklenip 4000 rpm'de 20 dakika oda

ısısında santrifüj işlemi yapılmıştır. Santrifüjden sonra üst faz yeni falkona aktarılmış ve üst faz kadar 1:1 oranında izopropanol eklenip 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj yapılmıştır. Santrifüjden sonra supernatant dökülüp pellet üzerine 1 ml %70’lik etanol eklenip 10-15 sn vortex yapılmış ve ardından 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Ardından etanol dökülmüştür ve pellette kalan etanolü uzaklaştırmak için 10 ul’lik pipet kullanılmıştır. Tüp ağzı açık bir şekilde kurumaya bırakılmıştır. Kuruma işlemi tamamlandıktan sonra sadece DNA elde edilerek örneklerin tüplerine 200 ul Nükleaz Free Water eklenecektir. +4 °C’de 10 dakika bekletilmiştir. Daha sonra falkonlara 10-15 sn spin yapılmış ardından 1.5 ml’lik ependorflara aktararak nanodrop cihazında konsantrasyonları ölçülmüştür.

3.2.6 Tümör Dokusundan DNA İzolasyonu

Her bir doku içerisinde 1 M Tris, %14’lük SDS, 0,1 M EDTA ve Proteinaz K bulunan 600 ul Cell Lysis Buffer içerisine alınarak iyice vorteklenmiştir. Ardından 56°C ‘de bir gece boyunca inkübasyona bırakılmıştır. Ertesi gün her bir doku için iki ependorf hazırlanarak bir gece boyunca inkübe edilen dokudan her bir ependorfa 300 ul dağıtılarak bir doku içim iki tüp oluşturulmuştur. Ardından bu örneklerle 100 ul 10M amonyum asetat eklenerek vortekslenmiştir. 4000 rpm’de 20 dakika oda ısısında santrifüj yapılmıştır. Santrifüjden sonra üst faz yeni ependorfa aktarılmıştır. Üst faz kadar 1:1 oranında izopropanol eklenerek 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj yapılmıştır. Santrifüjden sonra supernatant dökülüp pellet üzerine 1 ml %70’lik etanol eklenerek 10-15 sn vortex yapılmış ve ardından 4000 rpm’de

10 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüjden sonra etanol dökülmüştür. Pellette kalan etanolü uzaklaştırmak için 10 ul'lik pipet kullanılmıştır. Tüp ağzı açık bir şekilde kurumaya bırakılmıştır. Kuruma işlemi tamamlandıktan sonra sadece DNA elde edilerek örneklerin tüplerine 30 ul Nükleaz Free Water eklenmiştir. +4 °C'de 10 dakika beklenmiş, ardından nanodrop cihazında ölçülerek konsantrasyonları belirlenmiştir.

3.2.7 DNA'ya bağlanmış olan Hibrit RNA (TERRA) İzolasyonu

Bir önceki basamaklarda kan ve dokulardan izole edilen DNA örneklerinden her birine 75 ul DNA Digestion Buffer ve 5 ul DNAaz eklenerek 10-15 sn vortex yapılmıştır. Ardından 15 dakika oda ısısında inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra 300 ul Trizol ve 180 ul kloroform eklenerek 10 sn vortex yapılmıştır. 12000 g'de +4°C 'de 20 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüjden sonra aköz faz yeni ependorfa aktarılmıştır. Aköz kadar 1:1 oranında izopropanol eklenip 12000 g'de +4°C'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüjden sonra supernatant dökülüp 1 ml %75'lik etanol eklenip 7500 g'de +4°C'de 5 dakika santrifüj işlemi yapılmıştır. Santrifüjün ardından etanol dökülmüştür ve pellet üzerinde kalan etanolü uzaklaştırmak için 10 ul'lik pipet ile kalan etanol çekilerek ağzı açık şekilde 5 dakika kurumaya bırakılmıştır. Kurutma işleminden sonra 30 ul Nükleaz Free Water eklenip örnekler buz içerisine alınarak +4°C 'de 10-15 dakika bekletilmiştir. Ardından NanoDrop cihazında ölçüm yapılarak konsantrasyonları belirlenmiştir (154).

3.2.8 Total RNA ve Hibrit RNA örneklerinden TERRA ekspresyon seviyelerinin Belirlenmesi

3.2.8.1 cDNA Eldesi

Elde edilen Total RNA'ların ve TERRA'ların Real-Time PCR ile çalışılabilmesi için cDNA elde edilmesi gerekmektedir. cDNA sentezi için EvoScript cDNA sentez Kiti (Roche, Almanya) kullanılarak cDNA'lar elde edilmiştir. Reaksiyon karışımı için gerekli olan malzemeler ve her bir örnek için kullanılan miktarları aşağıda bulunan tablodaki gibidir (Tablo 4).

Tablo 4: cDNA eldesi için reaksiyon karışımının hazırlanması

	Her bir örnek için
Reaction Buffer(5X)	4 µl
dH ₂ O	10 µl
RNA	5 µl

RNA hariç diğer malzemeler örnek sayısı kadar alınarak karışım oluşturulup çok kısa süre vortekslendikten sonra, kısa süre spin yapılmıştır. Ardından her bir tüpe 15 µl karışım mikropipet aracılığı ile dağıtılıp ve her bir tüpün üzerine 5'er µl RNA örneği eklenerek 5dk buz üzerinde bekletilmiştir. Bu işlemden sonra ürünler üzerine 2 µl Enzim karışım (Reverse Transkriptaz) eklenmiştir. Ardından da PCR cihazına konularak aşağıda verilen tabloda verilen koşullarda reaksiyonun

gerçekleşmesi sağlanmıştır (Tablo 5). PCR sonunda 20 ul cDNA ürünü elde edilmiştir (154).

Tablo 5: cDNA eldesi için uygulanan PCR programı

42°C	15 dakika
85°C	5 dakika
65°C	15 dakika
4°C	∞

3.2.8.2 TERRA Ekspresyon seviyelerinin Real Time PCR’da belirlenmesi

Ekspresyon çalışmasında Syber Green I Master Kiti (Roche, Almanya) kullanılarak ekspresyon düzeyleri belirlenmiştir.

Tablo 6’da belirtilen miktarlarda reaksiyon karışım hazırlanarak her bir örnek için plate kuyucularına dağıtılmıştır.

Tablo 6: Ekspresyon çalışması için reaksiyon karışımının hazırlanması

Sybr Green Master Karışım	10 ul
Primer F	0,5 ul
PrimerR	0,5 ul
DH ₂ O	5 ul

Her bir malzeme örnek sayısı kadar alınarak karışım oluşturulmuştur. Ardından 16 ul karışım kuyucuklara dağıtıldıktan sonra 1:5 oranında sulandırılmış 4 ul cDNA örneği eklenmiştir. Ardından şeffaf kapatıcı ile plate'in üzeri kapatılmıştır. Spin yapılarak kabarcıklar giderilmiş ve ardından Light Cycler LC 480 II Real-Time PCR cihazına (Roche, Almanya) konularak aşağıdaki tablo 7'de verilen PCR koşulları altında reaksiyonun gerçekleşmesi sağlanmıştır. House-Keeping gen olarak ise β -Actin kullanılmıştır. PCR sonunda elde edilen Ct değerleri $2^{-\Delta\Delta C_t}$ yöntemi kullanılarak normalize edilmiştir (154).

Tablo 7: Real time PCR programı

Real Time PCR Programı		
<u>95°C</u>	<u>10 dk</u>	} 40 siklus
<u>94 °C</u>	<u>20 sn</u>	
<u>60 °C</u>	<u>20 sn</u>	
<u>72 °C</u>	<u>45 sn</u>	
		} Melting
<u>95 °C</u>	<u>15 sn</u>	} Curve
<u>67 °C</u>	<u>01 sn</u>	
<u>95 °C</u>		
<u>40 °C</u>	<u>30 sn</u>	

3.2.9 Telomer Uzunluğunun Belirlenmesi

Dokulardan elde edilen DNA'lar kullanılarak telomer uzunluğunun belirlenmesi için tablo 8'de verilen telomer standartı, 36B4 standartı ile telomer ve 36B4 primerleri aracılığıyla Syber Green I Master mix (Roche, Almanya) kiti kullanılarak Real Time PCR yöntemi ile hesaplanmıştır.

Tablo 8: Telomer uzunluklarının belirlenmesinde kullanılacak primer sekansları

	Oligomer Adı	Sekans
Standartlar	Telomer Standart	(TTAGGG) ¹⁴
	36B4 Standart	ACTGGTCTAGGACCCGAGAAGACCTCC TTCTTCCAGGCTTTGGGCATCACCACGA AAATCTCCAGAGGCACCATTGA
PCR Primerleri	Telomer Standart	teloF: CGGTTTGGTTGGGTTTGGGTTT GGGTTTGGGTTTGGGTT teloR: GGCTTGCCTTACCCTTACCCTT ACCCTTACCCTTACCCT
	36B4	36B4F: ACTGGTCTAGGACCCGAGAAG 36B4R: TCAATGGTGCCTCTGGAGATT

Telomer ve 36B4 primerleri için ayrı tüplerde, örnek sayısı ve standartlar kadar Tablo 9’da verilen kimyasallar kullanılarak iki ayrı karışım oluşturulmuştur.

Tablo 9: Telomer uzunluğu ölçümü için reaksiyon karışımının hazırlanması

Sybr Green Master Karışım	10 ul
Primer F	0,5 ul
PrimerR	0,5 ul
dH ₂ O	5 ul

Reaksiyon karışımı hazırladıktan sonra 96 kuyucuklu plate’e her bir örnek için 16 ul dağıtılıp, üzerine 4 ul DNA örneği eklenmiştir. Her bir PCR çalışması yapılırken, stok telomer ve 36B4 standartları sulandırılarak standart serisi oluşturulmuştur (Tablo 10).

Tablo 10: Telomer uzunluğu ölçümü için standart serilerin oluşturulması

	Stoktan alınacak miktar	Eklenecek H ₂ O
S1	2ul Stok	18 ul
S2	2ul S1	18 ul
S3	2ul S2	18 ul
S4	2ul S3	18 ul
S5	2ul S4	18 ul
S6	2ul S5	18 ul

Hazırlanan tüm standartlara 1ul PGL3 Basic Vector (Promega, ABD) plazmiti konulmuştur. Reaksiyon karışımı kuyucuklara dağıtıldıktan sonra hazırlanan standartlardan sırasıyla 4 ul eklenmiştir. Ardından Roche LightCycler LC480 II (Roche, Almanya) cihazında tablo 7’de verilen PCR koşulları altında reaksiyon gerçekleştirilmiştir.

PCR sonucunda elde edilen telomer standartı ve 36B4 standartı için elde edilen Ct’ler ile standart eğri çizilerek Callagan ve ark.’nın metoduna göre telomer uzunlukları hesaplanmıştır (154,155).

3.2.10 İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS) paket programı 23.0 versiyonu (Chicago, IL) kullanılmıştır. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak, dağılım istatistikleri ise ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük ve en büyük değer olarak belirtilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (çarpıklık, basıklık değerleri ve Shapiro Wilk testi ve varyasyon katsayısı) ile kontrol edilmiştir. Kategorik değişkenler için gruplar arasındaki farklılık Ki-Kare testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uygun olmadığı görülen sürekli değişkenler ile kategorik değişkenlerin analizi Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uygun olmadığı görülen bağımlı grupların sürekli değişkenlerinin analizi Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile değerlendirilmiştir. İki den fazla grubun olduğu durumlarda ise parametrik test varsayımların sağlanmadığı koşullarda Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Gruplar arası farklılık yaratan grup analizinde ise, parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki uyumu test etmek için öncelikle normal dağılıma uygunluklar değerlendirilmiş, normal dağılıma uymadığı görülmüş, sonrasında da Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Cohen’in sınıflandırmasına göre “0,10-0,29=düşük, 0,30-0,49=orta ve 0,50-1,0=yüksek” korelasyonu göstermekte olup korelasyon düzeyleri ile ilgili değerlendirme bu sınıflandırmaya uygun olarak yapılmıştır

(156). Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p \leq 0,05$ düzeyinde kabul edilerek değerlendirilmiştir.



4. BULGULAR

Tablo 11: Araştırmaya katılan hastaların bazı özellikleri (Ankara, 2023)

Özellik (n=50)	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Kadın	35	70,0
Erkek	15	30,0
Yaş		
21-30	3	6,0
31-40	3	6,0
41-50	12	24,0
51-60	11	22,0
61-70	12	24,0
71-80	9	18,0
Ortalama±SS=56,28±14,03, Ortanca=57,00, Min-Max=23-79		
Sistemik hastalık		
Var	28	56,0
1 hastalık	9	32,1
2 hastalık	8	28,6
3 hastalık	8	28,6
4 hastalık	3	10,7
Sistemik hastalıklar**		
Hipertansiyon	22	78,5
Diabetes mellitus	11	39,3
Kalp hastalığı	11	39,3
Hipotiroidi	5	17,9
Akciğer hastalığı	3	10,7
Diğer*	7	25,0
Operasyon sayısı		
1	44	88,0
2	5	10,0
4	1	2,0
Multiple		
Evet	6	12,0
Hayır	44	88,0
Preoperatif GKRC	5	10,0
Preoperatif Cyber Knife Surgery	2	4,0
Preoperatif RT	1	2,0
Postoperatif GKRC	3	6,0
Postoperatif RT	11	22,0

*Multipl skleroz, romatoid artrit, osteoartrit, hepatit B enfeksiyonu, Hiperlipidemi, gastrointestinal kanama, prostat kanseri

**Yüzde değerleri 28 hasta üzerinden verilmiştir.

Tablo 11’de araştırmaya katılan hastaların bazı tanımlayıcı bulguları verilmiştir. Hastaların %70’i kadın, %30’u erkektir. Hastaların yaş ortalaması $56,28 \pm 14,03$, alt sınırı 23, üst sınırı 79 yaştır. Hastaların %24’ü 41-50 yaş, %24’ü 61-70 yaş, %22’si 51-60 yaş, %18’i 71-80 yaş, %6’sı 21-30 yaş, %6’sı 31-40 yaş aralığındadır. Araştırmaya katılanların %56’sında sistemik hastalık var olup sistemik hastalığı olanların %32,1’inin 1 sistemik hastalığı, %28,6’sının 2 sistemik hastalığı, %28,6’sının 3 sistemik hastalığı, %10,7’sinin 4 sistemik hastalığı vardır. Sistemik hastalığı olanların %78,5’inin hipertansiyonu, %39,3’ünün diabetes mellitusu, %39,3’ünün kalp hastalığı, %17,9’unun hipotiroidisi, %10,7’sinin akciğer hastalığı vardır. Araştırmaya katılan hastaların %88’i ilk operasyonunu geçirmiştir. Hastaların %12’sinde multiple menengiom vardır. İlk operasyon öncesi hastaların %10’una GKRC, %4’üne Cyber knife cerrahi ve %2’sine RT uygulanmıştır. Operasyon sonrası dönemde ise %6’sına GKRC, %22’sine RT uygulanmıştır.

Araştırmaya katılan hastalardan 3’ünün 2 menengiom dokusu operasyonla çıkarılmış ve 53 dokuda tTERRA ekspresyon, hTERRA ekspresyon düzeyi ve telomer uzunluğu ölçümü yapılmıştır. Multiple kitlesi bulunan diğer 3 hastadan 1’ine 2. seans cerrahi diğer 2’sine ise RT planlanmıştır.

Tablo 12: Araştırmadaki kontrol grubu katılımcılarının sosyodemografik özellikleri (Ankara, 2023)

Özellik (n=44)	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Kadın	24	54,5
Erkek	20	45,5
Yaş		
21-30	3	6,8
31-40	4	9,1
41-50	13	29,5
51-60	10	22,7
61-70	9	20,5
71-80	5	11,4
Ortalama±SS=52,30±13,49, Ortanca=52,00, Min-Max=22-76		

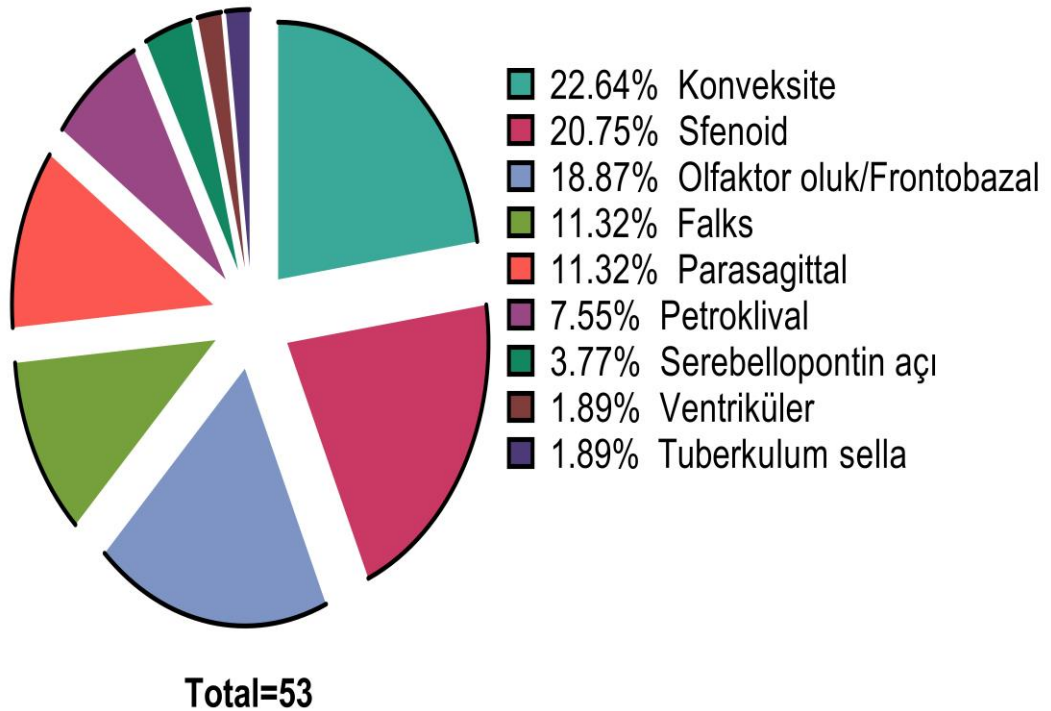
Tablo 12’de araştırmadaki kontrol grubunun bazı tanımlayıcı bulguları verilmiştir. Kontrol grubunun %54,5’i kadın, %45,5’i erkektir. Kontrol grubu katılımcılarının yaş ortalaması 52,30±13,49, alt sınırı 22, üst sınırı 76 yaştır. Kontrol grubu katılımcılarının %29,5’i 41-50 yaş aralığında, %22,7’si 51-60 yaş aralığında, %20,5’i 61-70 yaş aralığındadır.

Tablo 13: Araştırmadaki menenjiomlara ilişkin bazı bulgular (Ankara, 2023)

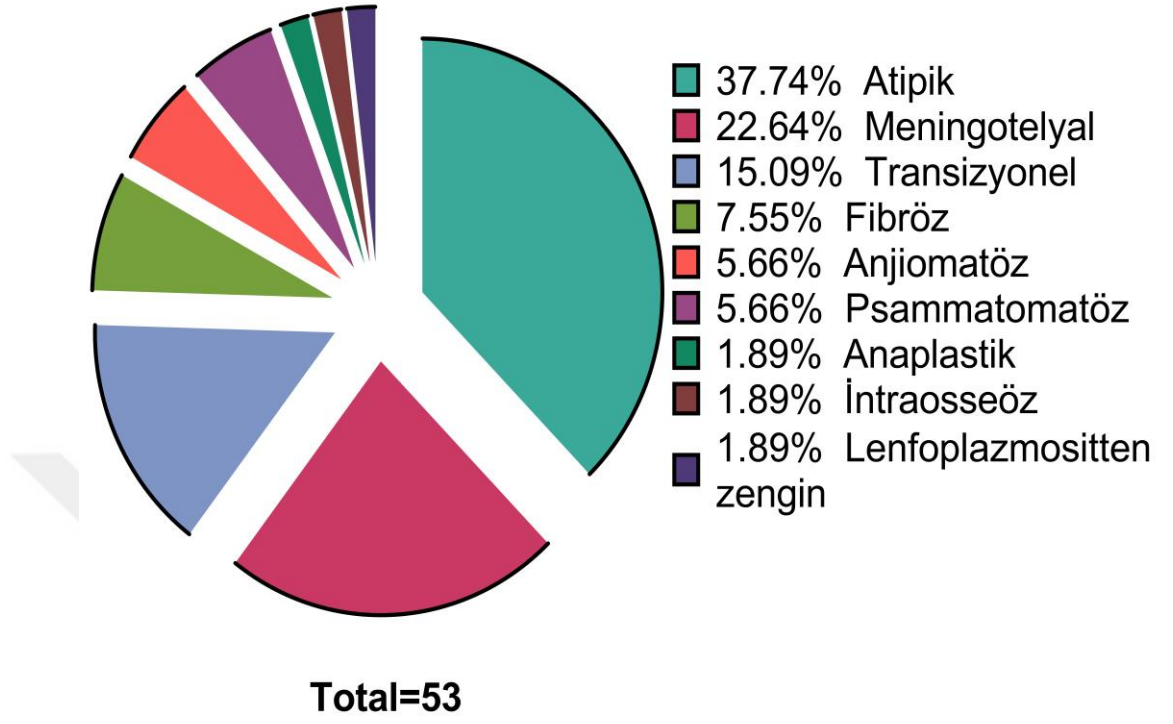
Özellik (n=53)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ödem varlığı	31	58,5
Ödem şiddeti*		
1	14	45,2
2	8	25,8
3	9	29,0
Yön		
Sol	26	49,1
Sağ	21	39,6
Orta	6	11,3
Lokalizasyon		
Konveksite	12	22,6
Sfenoid	11	20,8
Olfaktor oluk/Frontobazal	10	18,9
Falks	6	11,3
Parasagittal	6	11,3
Petroklival	4	7,5
Serebellopontin açığı	2	3,8
Ventriküler	1	1,9
Tuberkulum sellae	1	1,9
Histopatolojik alt tip		
Atipik	20	37,7
Meningotelyal	12	22,6
Transizyonel	8	15,1
Fibröz	4	7,5
Anjiomatöz	3	5,7
Psammatomatöz	3	5,7
Anaplastik	1	1,9
İntraosseöz	1	1,9
Lenfoplazmositten zengin	1	1,9
Patolojik grade		
1	32	60,4
2	20	37,7
3	1	1,9
Simpson grade		
1	9	17,0
2	22	41,5
3	6	11,3
4	16	30,2

*Sayı ve yüzde değerleri ödemi olan 31 doku üzerinden verilmiştir.

Araştırmadaki menenjiomlara ilişkin bazı bulgular Tablo 13'te gösterilmiştir. Menenjiom hastalarının %58,5'inde ödem bulunmaktadır. Ödem bulunan 31 hastanın %45,2'sinde ödem şiddet seviyesi 1 olarak belirlenmiştir. Menenjiomların %49,1'i sol tarafta bulunmaktadır. Menenjiomların en sık yerleşim yeri %22,6 ile konveksitedir. İkinci sıklıkta ise sfenoid kanat yerleşimli (%20,8) menenjiomlar bulunmaktadır (Şekil 5). En sık görülen grade I histopatolojik alt tip meningotelyal (22,6) menenjiomdur. Grade II menenjiomların tamamı atipik histopatolojik alt tiptedir ve toplam grubun %37,7'sini oluşturmaktadır. Tüm menenjiomların %60,4'ü patolojik grade I'dir (Şekil 6). Menenjiomların %41,5'inde Simpson grade 2 rezeksiyon sağlanmıştır.



Şekil 5: Lokalizasyonlarına göre menenjiomlarının yüzdesel dağılımının gösterimi



Şekil 6: Histopatolojik alt tiplerine göre menengioma ların yüzdesel dağılımının gösterimi

Tablo 14: Araştırmaya katılan hastaların doku ve kanlarında ölçülen parametrelere ait tanımlayıcı bulgular (Ankara, 2023)

	Ortalama±SS	Ortanca	1.Çeyrek- 3.Çeyrek	Min-Max
<i>Doku (n=53)</i>				
tTERRA	6,52±21,54	0,82	0,27-3,71	0,02-152,95
hTERRA	3,41±6,76	1,38	0,29-3,50	0,01-41,23
TU	0,89±1,43	0,43	0,23-0,95	0,02-8,67
<i>Preoperatif Kan (n=50)</i>				
tTERRA	10,05±47,59	0,83	0,41-1,80	0,15-325,64
hTERRA	6,14±10,84	1,36	0,25-7,49	0,01-57,23
TU	33,27±102,92	1,75	0,27-7,62	0,01-629,38
<i>Postoperatif Kan (n=49)</i>				
tTERRA	1,88±3,26	0,84	0,47-1,68	0,15-18,09
hTERRA	10,48±19,42	2,48	0,65-15,36	0,01-92,33
TU	2,45±2,17	2,03	1,08-3,01	0,01-10,80

TU:Telomer Uzunluğu

*Bir hasta ameliyat sonrasında vefat ettiği için bazı değerler 49 hasta üzerinden verilmiştir.

Araştırmaya katılan hastaların doku ve kanlarında ölçülen doku, kan preoperatif ve postoperatif tTERRA, hTERRA düzeyleri ile telomer uzunluğu parametrelerinin tanımlayıcı bulguları Tablo 14’te gösterilmiştir. Araştırma sonucunda ölçülen doku tTERRA ekspresyon düzeyi ortanca değeri 0,82, 1.çeyrek değeri 0,27, 3.çeyrek değeri 3,71; doku hTERRA ekspresyon düzeyinin ortanca değeri 1,38, 1.çeyrek değeri 0,29, 3.çeyrek değeri 3,50; doku telomer uzunluğu değeri 0,43, 1.çeyrek değeri 0,23, 3.çeyrek değeri 0,95’tir. Preoperatif kan tTERRA ekspresyonunun ortanca değeri 0,83, 1.çeyrek değeri 0,41, 3.çeyrek değeri 1,80; kan hTERRA ekspresyon düzeyinin ortanca değeri 1,36, 1.çeyrek değeri 0,25,

3.çeyrek değeri 7,49; kan telomer uzunluğu düzeyinin ortanca değeri 1,75, 1.çeyrek değeri 0,27, 3.çeyrek değeri 7,62'dir. Postoperatif kan tTERRA ekspresyon düzeyinin ortanca değeri 0,84, 1.çeyrek değeri 0,47, 3.çeyrek değeri 1,68; kan hTERRA ekspresyon düzeyinin ortanca değeri 2,48, 1.çeyrek değeri 0,65, 3.çeyrek değeri 15,36; kan telomer uzunluğu düzeyinin ortanca değeri 2,03, 1.çeyrek değeri 1,08, 3.çeyrek değeri 3,01'dir.

Tablo 15: Araştırmadaki kontrol grubu katılımcılarının kanlarında ölçülen parametrelere ait tanımlayıcı bulgular (Ankara, 2023)

Özellik	Ortalama±SS	Ortanca	1.Çeyrek-3.Çeyrek	Min-Max
<i>Kan (n=44)</i>				
tTERRA	26,19±22,25	19,73	10,55-36,86	0,03-108,07
hTERRA	7,66±9,14	3,42	1,06-13,13	0,01-42,00
TU	0,74±0,25	0,77	0,55-0,90	0,05-1,21
TU:Telomer uzunluğu				

Araştırmadaki kontrol grubu katılımcılarına ait kanda ölçülen tTERRA, hTERRA ekspresyon düzeyleri ile telomer uzunluğu parametrelerinin tanımlayıcı bulguları Tablo 15'te gösterilmiştir. Araştırma sonucunda ölçülen kan tTERRA ekspresyon düzeyi ortanca değeri 19,73, 1.çeyrek değeri 10,55, 3.çeyrek değeri 36,86; kan hTERRA ekspresyon düzeyi ortanca değeri 3,42, 1.çeyrek değeri 1,06, 3.çeyrek değeri 13,13; kan telomer uzunluğu düzeyi ortanca değeri 0,77, 1.çeyrek değeri 0,55, 3.çeyrek değeri 0,90'dır.

Araştırmadaki hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. (p=0,12, p=0,08)

Tablo 16: Araştırmadaki hastaların ve kontrol grubunun kan tTERRA ekspresyonu, hTERRA ekspresyonu ve telomer uzunlukları arasındaki ilişki

Özellik		n	Ortanca	1.Çeyrek- 3.Çeyrek	Ort±SS	Mean Rank	U	p*
Preoperatif Kan tTERRA	Hasta	50	0,83	0,41-1,80	10,05±47,59	31,62	306,00	<0,001
	Kontrol	44	19,73	10,55-36,86	26,19±22,25	65,55		
Preoperatif Kan hTERRA	Hasta	50	1,36	0,25-7,49	6,14±10,84	41,12	781,00	0,02
	Kontrol	44	3,42	1,06-13,13	7,66±9,14	54,75		
Preoperatif Kan TU	Hasta	50	1,75	0,27-7,62	33,27±102,92	53,33	768,00	0,01
	Kontrol	44	0,77	0,55-0,90	0,74±0,25	39,95		
Postoperatif Kan tTERRA	Hasta	49	0,84	0,47-1,68	1,88±3,26	29,82	236,00	<0,001
	Kontrol	44	19,73	10,55-36,86	26,19±22,25	66,14		
Postoperatif Kan hTERRA	Hasta	49	2,48	0,65-15,36	10,48±19,42	43,94	928,00	0,25
	Kontrol	44	3,42	1,06-13,13	7,66±9,14	50,41		
Postoperatif Kan TU	Hasta	49	2,03	1,08-3,01	2,45±2,17	61,51	367,00	<0,001
	Kontrol	44	0,77	0,55-0,90	0,74±0,25	30,84		

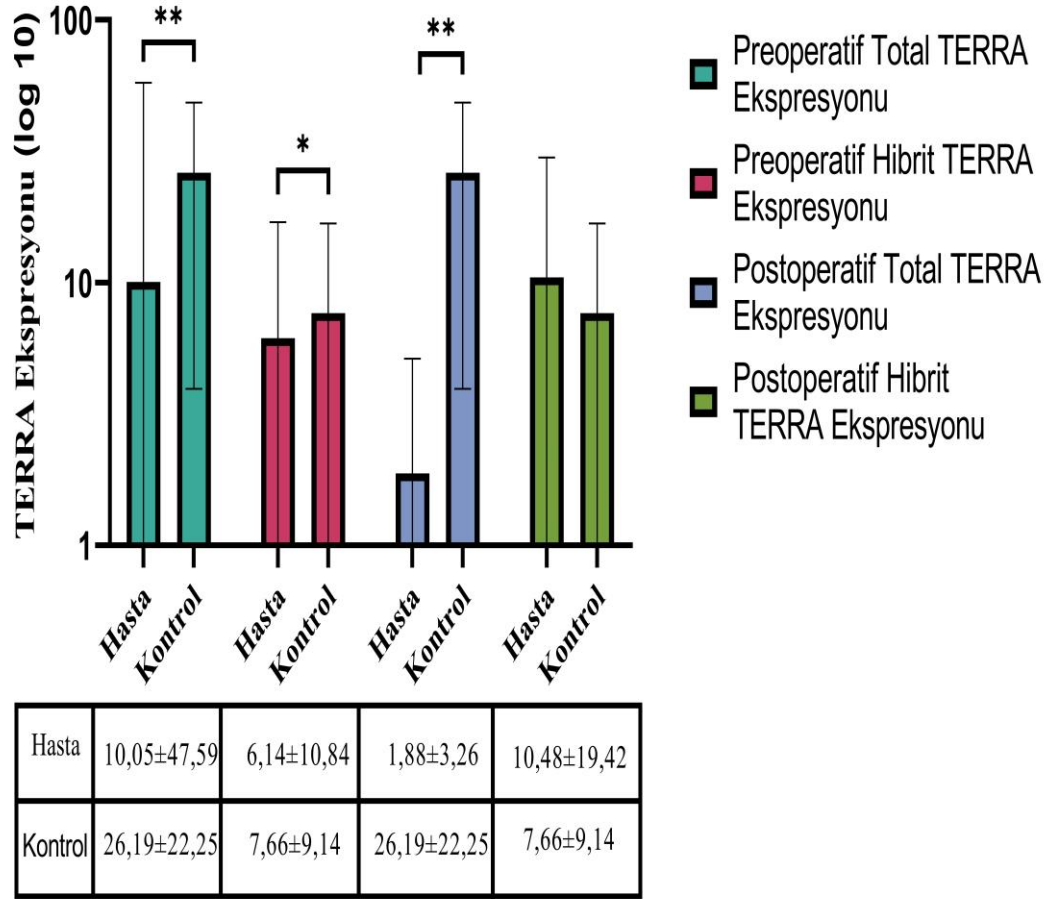
TU:Telomer uzunluğu

*Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

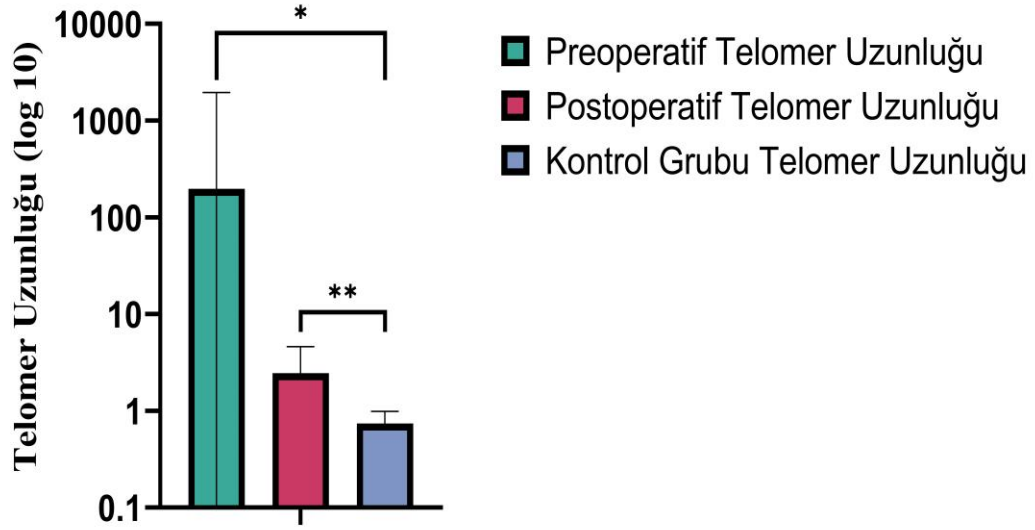
Araştırmadaki hastaların ve kontrol grubunun kan tTERRA, hTERRA düzeyleri ve telomer uzunlukları arasındaki ilişki incelenmesi Tablo 16’da gösterilmiştir. Preoperatif kan tTERRA ekspresyon düzeyleri, preoperatif kan hTERRA ekspresyon düzeyleri, preoperatif kan telomer uzunluğu, postoperatif kan tTERRA düzeyleri ve postoperatif kan telomer uzunluğu ile hasta-kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,02$, $p=0,01$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). Postoperatif kan hTERRA ekspresyon düzeyleri ile

hasta-kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,25$)

(Şekil 7,8).



Şekil 7: Preoperatif ve postoperatif kan tTERRA ve hTERRA ekspresyonlarının karşılaştırmasının gösterimi



Şekil 8:Hasta preoperatif kan telomer uzunluğu, postoperatif kan telomer uzunluğu ve kontrol grubu kan telomer uzunluklarının gruplar arası karşılaştırmasının gösterimi

Tablo 17: Araştırmadaki hastaların kan preoperatif tTERRA, hTERRA, telomer uzunluğu düzeyi ile postoperatif tTERRA, hTERRA, telomer uzunluğu düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi (Ankara, 2023)

Hasta	Ortanca (Min-Max)	z	p*
Preoperatif tTERRA (n=50)	0,83 (0,15-325,64)	-0,57	0,56
Postoperatif tTERRA (n=49)	0,84 (0,15-18,09)		
Preoperatif hTERRA (n=50)	1,36 (0,01-57,23)	-1,02	0,31
Postoperatif hTERRA (n=49)	2,48 (0,01-92,33)		
Preoperatif TU (n=50)	1,75 (0,01-629,38)	-1,68	0,09
Postoperatif TU (n=49)	2,03 (0,01-10,80)		

*TU:Telomer uzunluğu

*Wilcoxon testi uygulanmıştır.

Araştırmadaki hastaların kan preoperatif tTERRA, hTERRA, düzeyleri ile postoperatif tTERRA, hTERRA, düzeyleri Tablo 17’de karşılaştırılmış olup aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,56$, $p=0,31$, $p=0,09$).

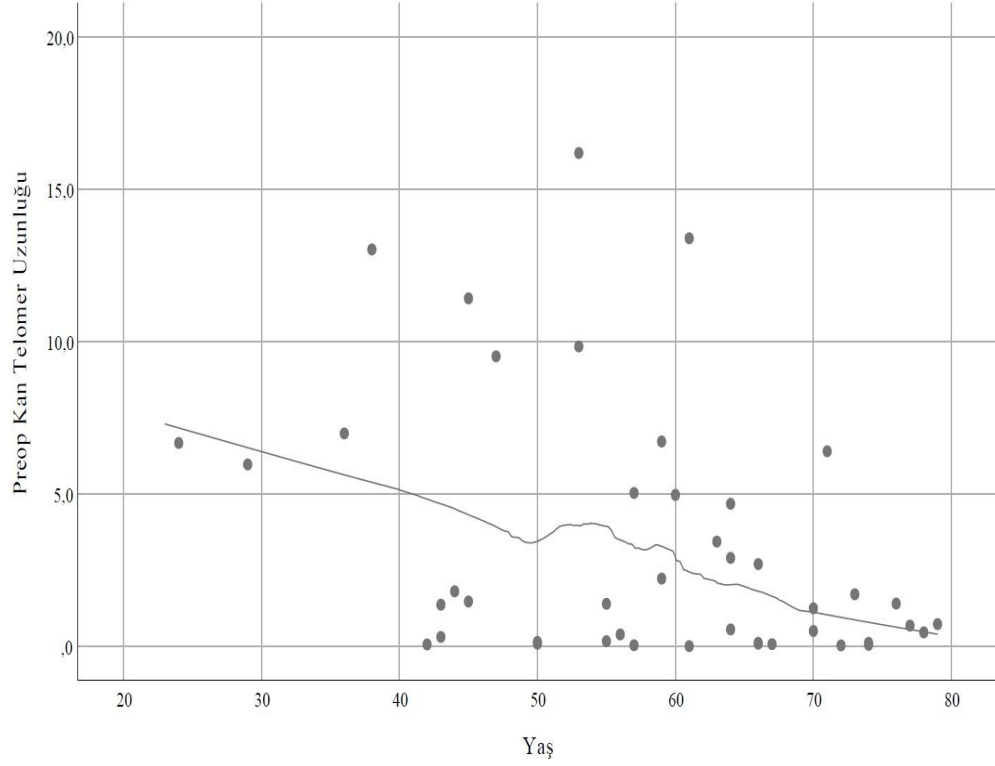
Araştırmadaki hastaların kan preoperatif telomer uzunlukları ile postoperatif telomer uzunlukları aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,09$) (Tablo 17) (Şekil 8).

Tablo 18: Araştırmadaki hastaların preoperatif kan hTERRA, tTERRA, telomer uzunluğu ve yaş arasındaki korelasyon analizi (Ankara, 2023)

	Yaş (r)	Preoperatif Kan TU	Preoperatif Kan tTERRA
Preoperatif Kan TU (r)	-0,47		
p	0,001		
Preoperatif Kan tTERRA (r)	0,12	-0,12	
p	0,41	0,41	
Preoperatif Kan hTERRA (r)	-0,07	-0,04	0,03
p	0,65	0,78	0,83

*TU:Telomer uzunluğu

Araştırmadaki hastaların preoperatif kan tTERRA ekspresyonu, hTERRA ekspresyonu, telomer uzunluğu ve yaş arasındaki korelasyon analizi tablo 20’de gösterilmiştir. Yaş ile preoperatif kan telomer uzunluğu düzeyi arasında negatif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r= -0,47$, $p=0,001$) (Şekil 9).



Şekil 9: Preop kan telomer uzunluğu ile yaş arasındaki korelasyon grafiğinin loess çizgisi ile gösterimi
(Ölçeklendirme amacıyla bazı değerler grafikte gösterilmemiş ancak hesaplama katılmıştır.)

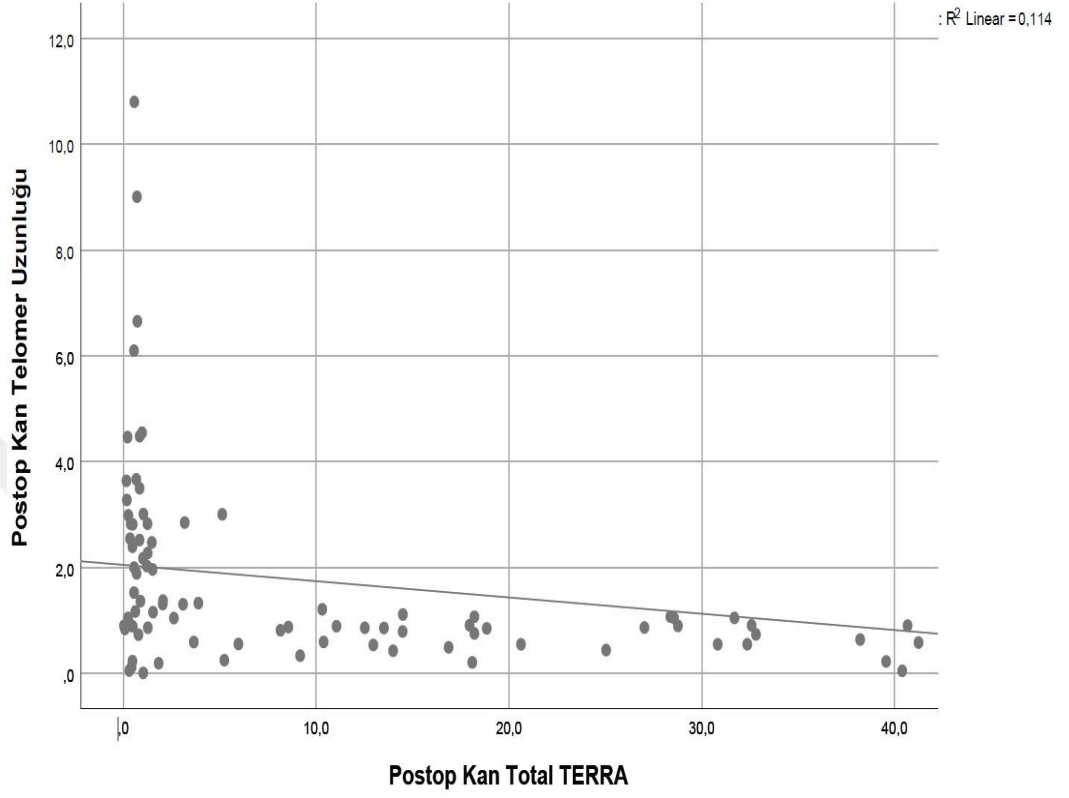
Postoperatif tümör hacmi ile postoperatif kan TERRA hibrit düzeyi arasında yapılan korelasyon analizinde pozitif yönde, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0,38$, $p=0,008$) (Şekil 10).

Tablo 19: Araştırmadaki hastaların kan postoperatif tTERRA, hTERRA, telomer uzunluğu ile doku tTERRA, hTERRA, telomer uzunluğu arasındaki korelasyon analizi (Ankara, 2023)

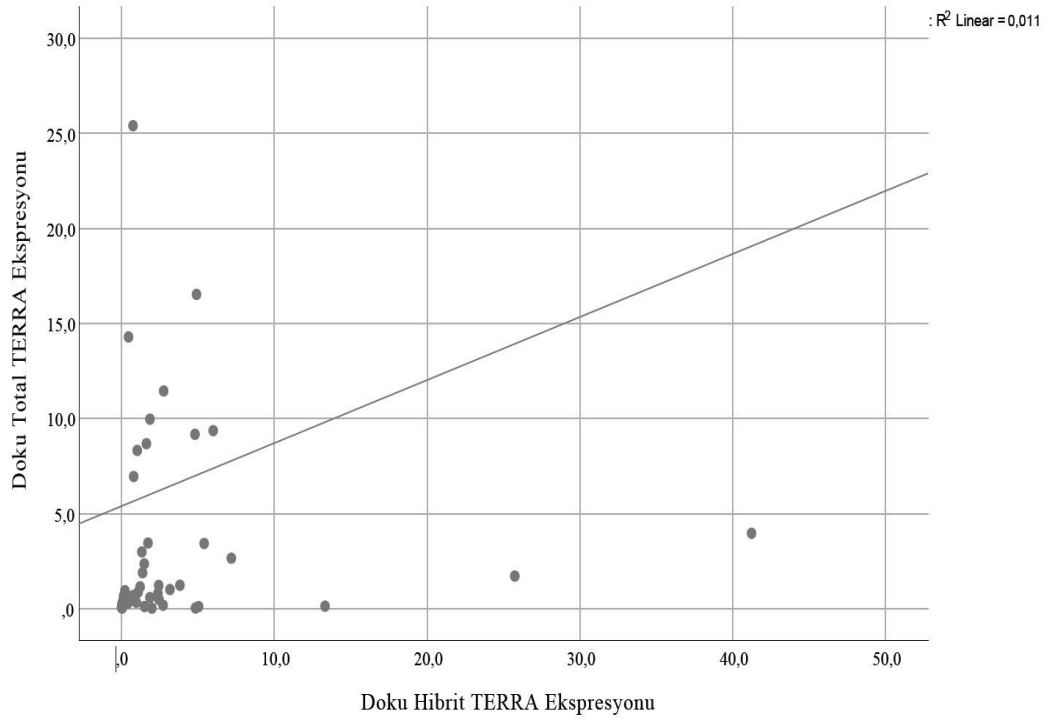
	Postoperatif Kan hTERRA	Postoperatif Kan tTERRA	Postoperatif Kan TU	Doku hTERRA	Doku tTERRA
Postoperatif Kan tTERRA (r)	0,01				
p	0,97				
Postoperatif Kan TU (r)	-0,27	-0,29			
p	0,06	0,04			
Doku hTERRA (r)	0,06	0,06	-0,15		
p	0,69	0,70	0,29		
Doku tTERRA (r)	-0,09	0,13	-0,12	0,43	
p	0,54	0,39	0,40	0,001	
Doku TU (r)	0,18	-0,23	-0,11	0,10	-0,18
p	0,23	0,12	0,47	0,48	0,20

*TU:Telomer uzunluğu

Araştırmadaki hastaların doku tTERRA ekspresyonu, doku hTERRA ekspresyonu, doku telomer uzunluğu ile kan postoperatif tTERRA ekspresyonu, hTERRA ekspresyonu, telomer uzunluğu arasında korelasyonları Tablo 21’de gösterilmiştir. Postoperatif kan tTERRA düzeyi ile postoperatif kan telomer uzunluğu arasında negatif yönde, zayıf düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0,04). Doku tTERRA ekspresyon düzeyi ile doku hTERRA ekspresyon düzeyi arasında pozitif yönde, orta düzeyde, istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur(p=0,001) (Şekil 11,12).



Şekil 11: Postop kan telomer uzunluğu ile postop kan tTERRA arasındaki korelasyonun lineer çizgi ile gösterimi
(Ölçeklendirme amacıyla bazı değerler grafikte gösterilmemiş ancak hesaplama katılmıştır.)



Şekil 12: Dokü tTERRA ekspresyonu ile dokü hTERRA ekspresyonu arasındaki korelasyonun lineer çizgi ile gösterimi
(Ölçeklendirme amacıyla bazı değerler grafikte gösterilmemiş ancak hesaplama katılmıştır.)

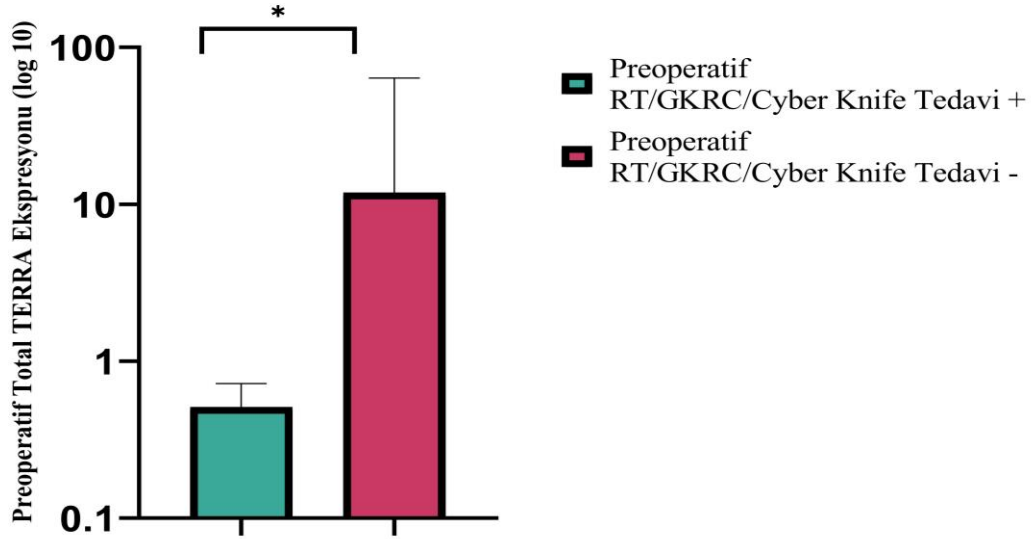
Tablo 20: Araştırmadaki hastaların preoperatif kan tTERRA ekspresyonu düzeyleri ile preoperatif RT/GKRC/Cyber knife tedavi varlığı arasındaki ilişki (Ankara, 2023)

Özellik	Ort±SS	Ortanca	Mean Rank	U	p
Preoperatif RT/GKRC/Cyber Knife Tedavi Durumu	Var 8 0,51±0,21	0,44	14,81	82,5	0,02*
	Yok 42 11,87±51,82	1,03	27,54		

*Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Araştırmaya katılan hastaların preoperatif kan tTERRA ekspresyon düzeyleri ile preoperatif RT/GKRC/Cyber knife uygulanma durumu arasındaki ilişki Tablo 22’de değerlendirilmiş olup aralarında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,02$). Buna göre ameliyat öncesi dönemde herhangi bir

radycerrahi tedavi uygulanan hastalardaki tTERRA ekspresyon düzeyi, uygulanmayan hastalara göre düşüktür (Şekil 13).



Şekil 13: Preoperatif kan tTERRA ekspresyonu düzeyleri ile preoperatif RT/GKRC/Cyber knife tedavi varlığı arasındaki ilişkinin gösterimi

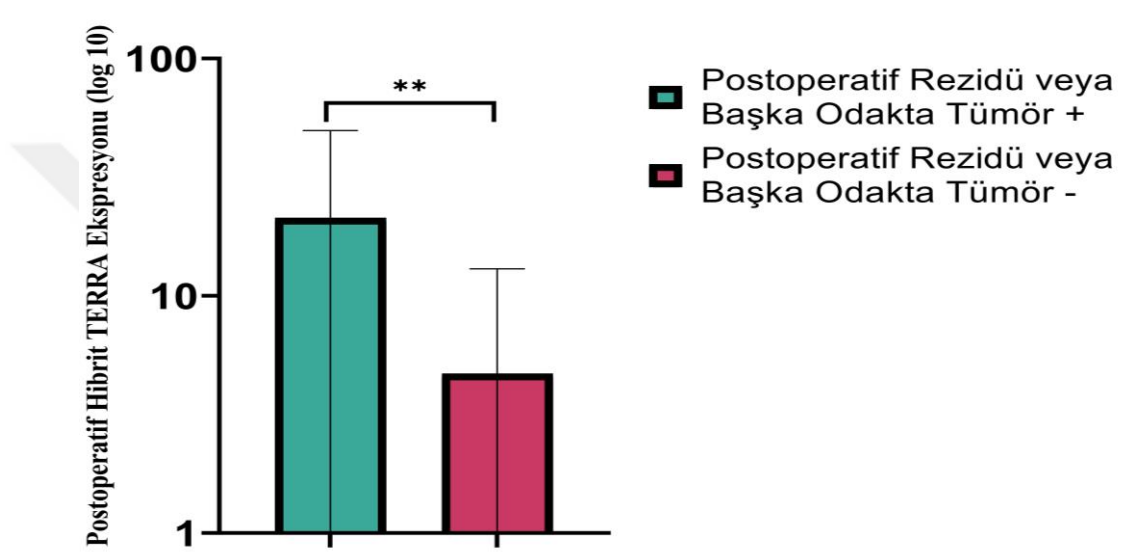
Tablo 21: Araştırmadaki hastaların postoperatif kan hTERRA düzeyi ile postoperatif rezidü kalma veya başka odakta tümör varlığı durumu arasındaki ilişki (Ankara, 2023)

Özellik			Ort±SS	Ortanca	Mean Rank	U	p
Postoperatif Rezidü Kalma veya Başka Odakta Tümör Varlığı Durumu	Tümör var	17	21,35±28,41	10,33	32,82	139,0	0,005*
	Tümör yok	32	4,71±8,28	1,22	20,84		

*Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Araştırmaya katılan hastaların postoperatif kan TERRA hibrit düzeyleri ile postoperatif rezidü kalma veya başka odakta tümör varlığı durumu arasındaki ilişki Tablo 23'te değerlendirilmiş olup aralarında istatistiksel anlamlı bir ilişki

bulunmuştur ($p=0,005$). Buna göre rezidü kitlesi bulunan veya multiple kitle nedeniyle başka bir odakta menengiomu bulunan hastalardaki ameliyat sonrası dönemde ölçülen hTERRA ekspresyon düzeyi 6. Ayda herhangi bir tümör odağı saptanmayan hastalara göre yüksektir (Şekil 14).



Şekil 14: Postoperatif kan hTERRA düzeyi ile postoperatif rezidü kalma veya başka odakta tümör varlığı durumu arasındaki ilişkinin gösterimi

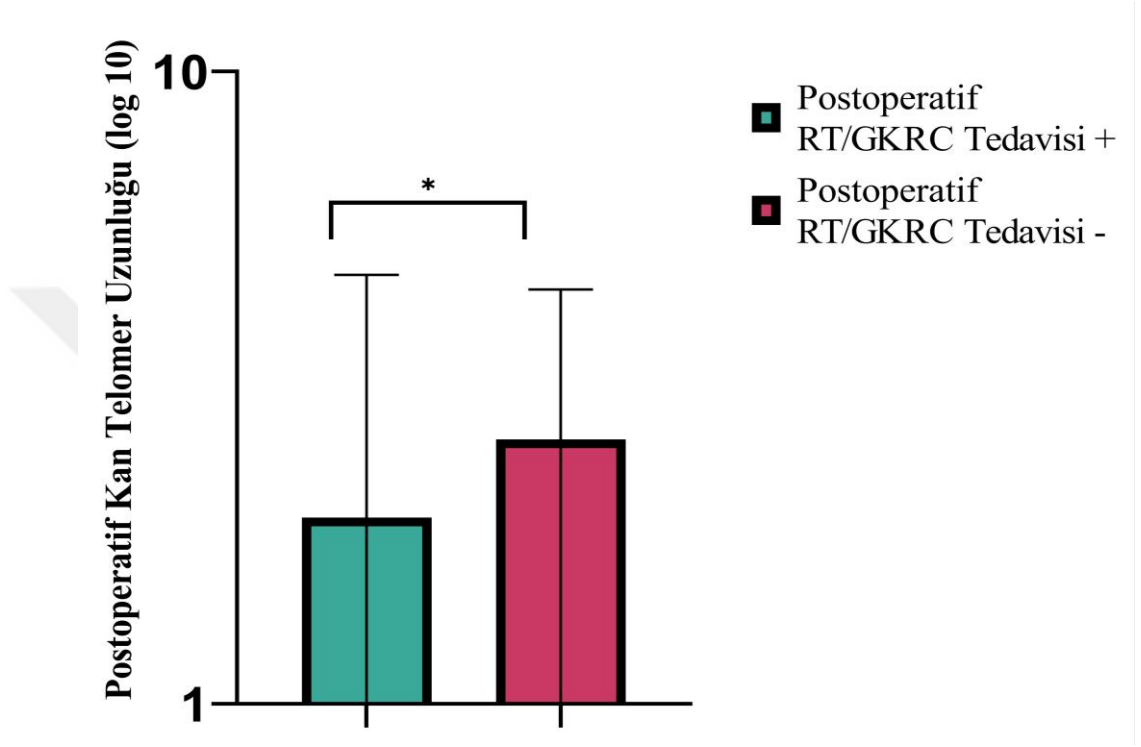
Tablo 22: Araştırmadaki hastaların postoperatif kan telomer uzunluğu düzeyleri ile postoperatif RT/GKRC uygulama arasındaki ilişki (Ankara, 2023)

Özellik			Ort±SS	Ortanca	Mean Rank	U	p
Postoperatif RT/GKRC Uygulama Durumu	Uygulandı	14	1,97±2,80	1,16	18,31	147,0	0,049*
	Uygulanmadı	36	2,62±1,90	2,43	27,42		

*Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Araştırmaya katılan hastaların postoperatif kan telomer uzunluğu düzeyleri ile postoperatif RT/GKRC uygulama durumu arasındaki ilişki Tablo 8’de değerlendirilmiş olup aralarında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,049$). Buna göre operasyon sonrası dönemde RT/GKRC uygulanan 14

hastadaki kan telomer uzunluğu uygulanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ve düşüktür (Şekil 15).



Şekil 15: Postoperatif kan telomer uzunluğu düzeyleri ile postoperatif RT/GKRC uygulama arasındaki ilişkinin gösterimi

Tablo 23: Araştırmadaki Simpson grade rezeksiyon derecesine göre grupların kan postoperatif hTERRA ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki (Ankara, 2023)

Özellik		n	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	H	p*
Postoperatif hTERRA Ekspresyonu	Simpson Grade 1	5	0,24±0,29	0,18 (0,01-0,73)	10,98	0,01
	Simpson Grade 2	19	5,91±8,87	2,13 (0,01-27,83)		
	Simpson Grade 3	6	5,17±10,66	0,87 (0,01-26,88)		
	Simpson Grade 4	15	12,10±11,91	5,97 (0,02-36,98)		

*Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır.

Simpson grade rezeksiyon derecesine göre gruplar karşılaştırılırken aynı seansta iki farklı Simpson grade derecesinde rezeksiyon gerçekleştirilenler ve Simpson grade 1 rezeksiyon sağlanmış olsa bile başka bir odakta tümörü bulunan hastalar değerlendirme dışı bırakılmıştır. Araştırmadaki Simpson grade rezeksiyon derecesine göre grupların postoperatif hTERRA düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 25'te incelenmiş olup aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,01).

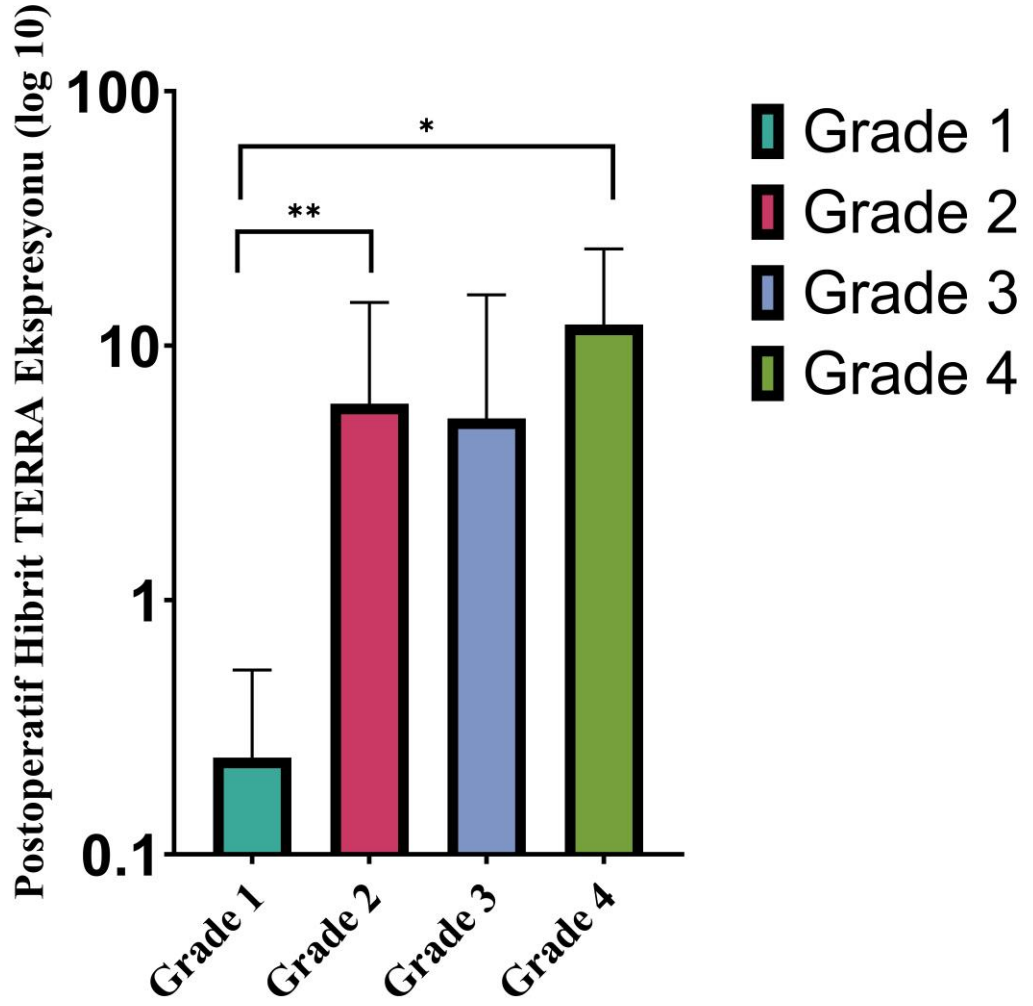
Tablo 24: Araştırmadaki Simpson grade alt gruplarının kan postoperatif hTERRA düzeyleri arasındaki ilişki (Ankara, 2023)

Özellik		n	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	Mean Rank	U	p*
Postoperatif hTERRA	Simpson Grade 1	5	0,24±0,29	0,18 (0,01-0,73)	4,40	88,00	0,002
	Simpson Grade 2	19	5,91±8,87	2,13 (0,01-27,83)	14,63		
	Simpson Grade 1	5	0,24±0,29	0,18 (0,01-0,73)	4,00	25,00	0,08
	Simpson Grade 3	6	5,17±10,66	0,87 (0,01-26,88)	7,67		
	Simpson Grade 1	5	0,24±0,29	0,18 (0,01-0,73)	5,20	64,00	0,02
	Simpson Grade 4	15	12,10±11,91	5,97 (0,02-36,98)	12,27		
	Simpson Grade 2	19	5,91±8,87	2,13 (0,01-27,83)	13,79	42,00	0,37
	Simpson Grade 3	6	5,17±10,66	0,87 (0,01-26,88)	10,50		
	Simpson Grade 2	19	5,91±8,87	2,13 (0,01-27,83)	14,95	191,00	0,10
	Simpson Grade 4	15	12,10±11,91	5,97 (0,02-36,98)	20,73		
	Simpson Grade 3	6	5,17±10,66	0,87 (0,01-26,88)	7,67	65,00	0,13
	Simpson Grade 4	15	12,10±11,91	5,97 (0,02-36,98)	12,33		

*Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Araştırmadaki Simpson grade gruplarının postoperatif hTERRA düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 21’de incelenmiştir. Simpson grade 1-grade 2 grupları ve Simpson grade 1-grade 4 grupları ile postoperatif hTERRA düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0,002 ve p=0,02). Simpson grade 1 grubunun (mean rank=4,40) postoperatif hTERRA ekspresyonu

grade 2 grubuna (mean rank=14,63) göre düşüktür. Simpson grade 1 grubunun (mean rank=5,20) postoperatif hTERRA ekspresyonu grade 4 grubuna (mean rank=12,27) göre düşüktür (Şekil 16).



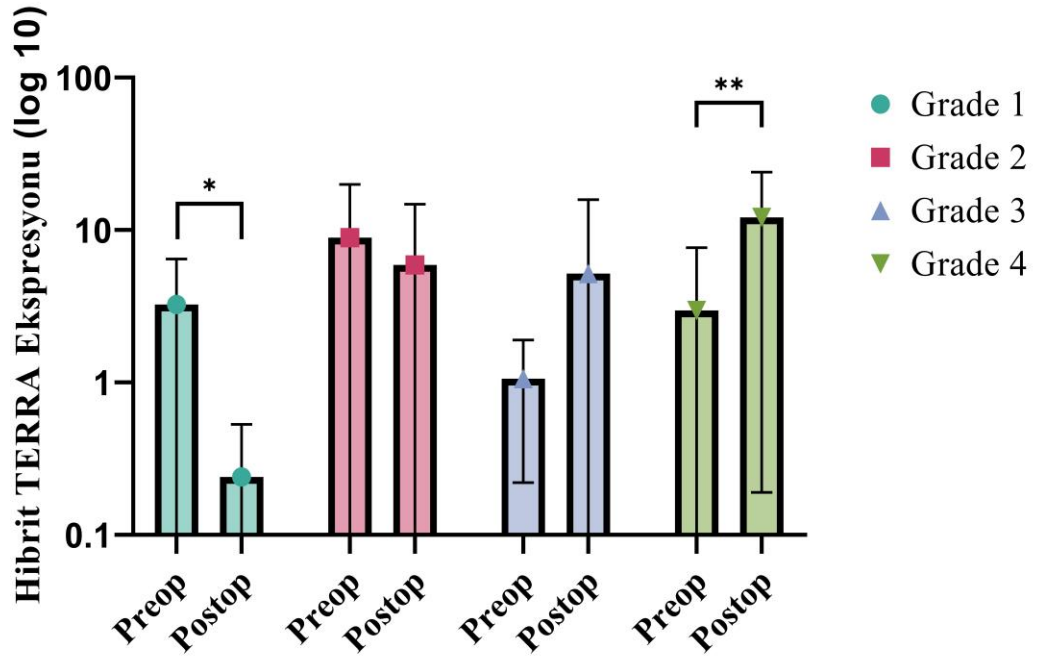
Şekil 16: Simpson grade alt gruplarının kan postoperatif hTERRA düzeyleri arasındaki ilişkinin gösterimi

Tablo 25: Araştırmadaki Simpson grade gruplarına göre hastaların preoperatif kan hTERRA düzeyi ile postoperatif kan hTERRA düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi (Ankara, 2023)

	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	z	p*
Simpson Grade 1 Hastaları (n=5)				
Preoperatif hTERRA	3,24±3,21	1,88 (0,26-8,60)	-2,02	0,04
Postoperatif hTERRA	0,24±0,29	0,18 (0,01-0,73)		
Simpson Grade 2 Hastaları (n=19)				
Preoperatif hTERRA	8,92±11,02	1,83 (0,01-30,88)	-1,17	0,24
Postoperatif hTERRA	5,91±8,87	2,13 (0,01-27,83)		
Simpson Grade 3 Hastaları (n=6)				
Preoperatif hTERRA	1,06±0,84	0,69 (0,30-2,22)	0,52	0,60
Postoperatif hTERRA	5,17±10,66	0,87 (0,01-26,88)		
Simpson Grade 4 Hastaları (n=15)				
Preoperatif hTERRA	2,97±4,68	0,58 (0,01-14,92)	2,84	0,005
Postoperatif hTERRA	12,10±11,91	5,97 (0,02-36,98)		

*Wilcoxon testi uygulanmıştır.

Simpson grade gruplarına göre araştırmadaki hastaların kan preoperatif hTERRA ekspresyon düzeyleri ile postoperatif hTERRA ekspresyon düzeyleri Tablo 27’de karşılaştırılmış olup Simpson grade 1 ve grade 4 gruplarındaki kan preoperatif hTERRA ekspresyon düzeyleri ile postoperatif hTERRA ekspresyon düzeyleri aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0,04 ve p=0,005) (Şekil 17).



Şekil 17: Simpson grade gruplarına göre hastaların preoperatif hTERRA düzeyi ile postoperatif hTERRA düzeyi arasındaki ilişkinin gösterimi

Araştırmadaki hastaların sistemik hastalık, preoperatif tümör hacmi, ödem varlığı, ödem şiddeti, tümör lokalizasyonu, histopatolojik alt tip, patolojik derece, multiple kitle olma durumu ve operasyon sayısı ile kan ve doku tTERRA düzeyleri, hTERRA düzeyleri ve telomer uzunlukları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

5. TARTIŞMA

Menengiömlar en sık görölen primer benign beyin tümörleridir. Bu tümörlerin moleküler patogeneğinde hangi faktörlerin öne çıktığı tam olarak anlaşılamamıştır. Özellikle menengiömların gelişiminde ve progresyonunda telomer uzunluğu üzerine yapılan çalışmalar henüz yetersizdir ve TERRA gen ekspresyonu ile ilgili bildirilmiş herhangi bir yayın bulunmamaktadır. Telomerler, hücrelerin bölünmesi ve yaşlanması sırasında kromozomların uç bölgesinde yer alan DNA dizileridir ve hücre yaşam süresi üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptirler. TERRA; telomer uzunluğu, total gen ekspresyonu ve DNA hasar cevabının regölasyonu üzerinden genom stabilitesini düzenleyen bir lncRNA'dır. TERRA ekspresyon seviyesi normal olsa dahi RNA:DNA hibriti oluşturarak tam fonksiyonel duruma geçebilirler. Bu nedenle tTERRA ve hTERRA ekspresyonu TERRA'nın menengiömdaki rolünü anlamak için oldukça önemlidir. Bu çalışma menengiömlarda telomer uzunluğu ile tTERRA ve hTERRA gen ekspresyonunun potansiyel rolünü inceleyerek, bu alandaki literatür boşluğunu doldurmayı amaçlamıştır. Menengiömların etiyoğjisi ve seyri üzerine bu biyomoleküler faktörlerin etkisini anlamak, daha etkili tedavi yaklaşımları geliştirilmesini sağlamak için kritik bir adım olabilir.

Planlanan tez çalışması ile 50 menengiöml hastasından preoperatif ve 49 menengiöml hastasından postoperatif dönemde alınan kanda telomer uzunluğu, tTERRA ve hTERRA ekspresyon seviyeleri yaş ve cinsiyet eşleştirmeli 44 sağlıklı kontrolden alınan kan telomer uzunluğu, tTERRA ve hTERRA ekspresyonu ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca 50 hastadan rezeke edilen 53 menengiöml dokusunda

telomer uzunluğu, doku tTERRA ve doku hTERRA ekspresyon düzeyi belirlenerek kan telomer uzunluğu, kan tTERRA ekspresyonu, kan hTERRA ekspresyonu, klinik ve radyolojik bulgular ile ilişkisi incelenmiştir.

Literatürde menenjiomlarda telomer uzunluğu ile ilgili yapılan bir çalışmada Muskens ve ark. 1053 hasta ve 4437 kontrol grubunda genotipik olarak tahmin edilen uzun lökosit telomer uzunluğu ile menenjiom riski arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Genotipik olarak tahmin edilen lökosit telomer uzunluğundaki artışın menenjiom riskini artırdığını bildirmişlerdir (157). Bizim çalışmamızda menenjiom hastalarında preoperatif ve postoperatif dönemde kandan ölçülen telomer uzunluğu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları Muskens ve ark. çalışmasının sonuçlarını desteklemektedir. Ayrıca bu araştırmada preoperatif dönemde saptanan telomer uzunluğu ile yaş arasındaki istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon ilişkisi postoperatif dönemde görülmemektedir. Bu durum tedavinin yaştan bağımsız olarak telomer uzunluğunu etkilediğini düşündürmektedir. Hastalarda tümör rezeksiyonu sonrası kan telomer uzunluğu kontrol grubundaki telomer uzunluğuna daha da yaklaşmasına rağmen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte preoperatif dönemdeki kan telomer uzunluğu ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Şekil 8). Bu durum örnek sayımızın azlığına, rezidü tümör bulunan hastaların varlığına veya kontrol süresinin 6. ayda olmasına bağlanabilir. Büyük hasta gruplarında ameliyat sonrası daha uzun süreli takip ve örneklemenin yapıldığı daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yamakawa ve ark. 2022 yılında yayınladıkları çalışmalarında kantitatif in situ hibridizasyon yöntemi ile menenjiom dokusunda tümör derecesi ile telomer uzunluğu arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Çalışmaya 5 grade I, 5 grade II ve 4 grade III menenjiom hastası dahil etmişlerdir. Grade III menenjiom hastalarındaki telomer uzunluğunu grade I ve grade II ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ve düşük bulmuşlardır. Grade I ve II arasında ise anlamlı farklılık görülmediğini bildirmişlerdir (158). Ayrıca Chen ve ark. malign veya atipik menenjiomu olan 13 hastadan 6'sında ve grade I tümörü olan 49 hastanın 1'inde uzamış telomer uzunluğu saptamıştır (159). Kheirollahi ve ark. ise 50 primer menenjiom ve astrositom hastasındaki telomer uzunluğunu araştırdıkları çalışmalarında her iki tümör tipinde de tüm tümör derecelerinde kontrol grubuna göre telomer uzunluğunu kısa bulmuşlardır. Bununla birlikte tümör dereceleri arasında telomer uzunluğu açısından farklılık saptanmadığını bildirmişlerdir(160). Bizim çalışmamızda tümör dokusu ile normal doku arasında telomer uzunluğu karşılaştırması yapılmamıştır ancak doku telomer uzunluğu ile tümör dereceleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Doku telomer uzunluğu ile tümör derecesi ilişkisi araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Grade III sadece bir hastanın çalışmada bulunması bu çalışmadaki kısıtlılıktır. Bununla birlikte grade I ve grade II menenjiomlar arasındaki karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı farklılığın görülmemesi Yamakawa ve ark. çalışması ile Kheirollahi ve ark. çalışmasını desteklemektedir.

Postop dönemde RT veya GKRC tedavisi alan 14 hastada postop kan telomer uzunluğu radyocerrahi tedavi almayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı

ve düşük bulunmuştur. Bu 14 hastadan 4'ünde EANO kriterlerine bağlı olarak rezidü tümör olmamasına rağmen grade II menenjiom olmaları nedeniyle gross total rezeksiyon+fraksiyone RT tedavi protokolü tercih edilmiştir. Bununla birlikte postop rezidü veya başka bir odakta tümör bulunan 7 hastada postoperatif 6. ayda çeşitli nedenlerle (örneğin diğer tümör dokusuna yönelik cerrahi planlanıyor olması) herhangi bir radyocerrahi tedavi uygulanmamıştır. Bu nedenle postop radyocerrahi tedavi alan grup ile postop tümör saptanan hasta grubu aynı değildir ve bu durum telomer uzunluğunun rezidü tümör hacminden bağımsız olarak radyocerrahiden etkilendiğini göstermektedir. Literatürde radyoterapi ve gamma ışının telomer uzunluğunu kısalttığı bildirilmiştir (161). Sonuçlarımız literatürü destekler niteliktedir.

Telomer uzunluğunu etkileyen yaş ve radyasyon dışında da bazı çevresel faktörler olduğu bilinmektedir. Telomer uzunluğu cinsiyete (kadınların erkeklere göre daha kısa telomere sahip olması veya erkeklerin telomerlerinin kadınlara kıyasla daha kısa olması), beslenme şekline (obeziteye sahip bireylerin zayıf yetişkinlere kıyasla daha kısa telomerlere sahip olması), sigara tüketimine (sigara içen kişilerin sigara içmeyenlere kıyasla daha kısa telomere sahip olması), Tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve koroner arter hastalığı gibi hastalıklara bağlı olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (136,137,162–167). Bizim çalışmamızdaki sonuçlarda diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve akciğer hastalığı gibi sistemik hastalıklar diğer gruplarla karşılaştırılmıştır. Telomer uzunluğu da dahil olmak üzere sistemik hastalık ile ilişkili istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık

saptanmamıştır. Bu durum sistemik hastalık varlığının telomer uzunluğunu etkileyebileceği ancak temel belirleyicilerden biri olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Bununla birlikte telomer uzunluğu üzerine hastalığa maruziyet süresinin ve hastalığın şiddetinin de önemli olması durumu ile açıklanabilir. Ayrıca bu çalışmaya dahil edilen hastalar genel anestezi ile cerrahi tedavi planlanabilecek kadar iyi durumdadır ve sistemik hastalıkları takiplidir.

Sonuçlarımıza göre hastaların preoperatif kan tTERRA ekspresyonu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ve düşük bulunmuştur. Literatürde daha önce menenjiom hastalarında kan veya dokuda tTERRA gen ekspresyonunun araştırıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda farklı malignitelerde tümör dokusu ile normal doku tTERRA ekspresyonunu karşılaştırmıştır. tTERRA ekspresyonu normal dokularla karşılaştırıldığında çeşitli tipteki tümör dokularında telomeraz aktivitesi ile ilişkili olarak düşük bulunmuştur (168,169). Azalan doku tTERRA ekspresyonun hepatoselüler karsinom hastalarının kötü prognozuna önemli ölçüde katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte tTERRA'nın hücre proliferasyonunu, metastaz yeteneklerini baskıladığı ve telomer uzamasını inhibe ederek hepatoselüler karsinomda hücre apoptozunu indüklediği bildirilmiştir (170). Vitelli ve ark. düşük düzeyde TERRA ekspresyonu olan baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom hastalarının, yüksek düzeyde tTERRA ekspresyonu olan hastalara göre daha kötü klinik sonuçlara sahip olduğunu bildirmiştir (168). Ek olarak, tTERRA'nın ekspresyonu, glial tümör dokularında düşük bulunmuştur ve tümör derecesi arttıkça tTERRA ekspresyonu daha da azalmaktadır (169). Ayrıca

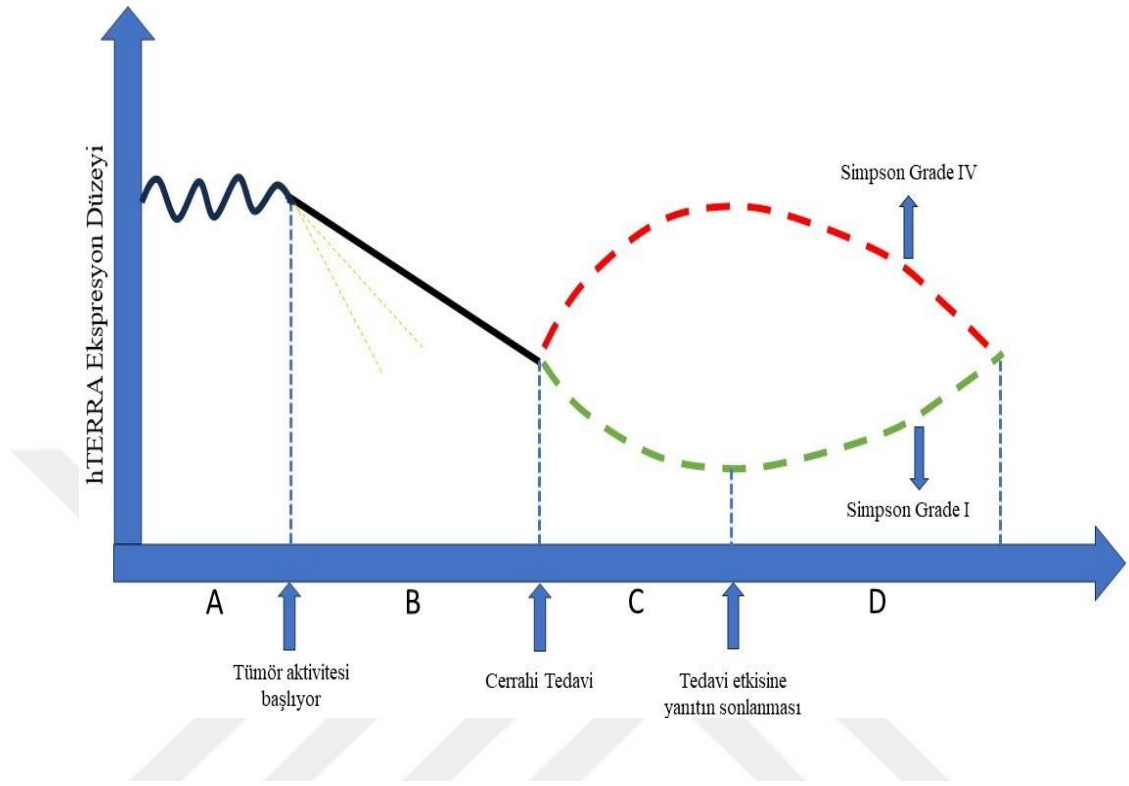
tTERRA'nın p53 gibi önemli tümör baskılayıcı genlerin doğrudan hedefi olduğu bulunmuştur. tTERRA'nın ekspresyon seviyesi, genom bütünlüğünü korumak için p53 tarafından yukarı regüle edilir (168,169,171,172). Yapılan bir başka çalışma, tümör baskılayıcı gen Rb1'in yok edilmesi ile hücrelerde tTERRA ekspresyonunun azaldığını ve bu etkinin Rb1 ekspresyonunun restorasyonundan sonra tersine döndüğünü göstermiştir (173). Bizim çalışmamızda literatürdeki çalışmalardan farklı olarak normal doku çalışmaya dahil edilmemiştir. Tümör dokusunu normal doku olarak beyin dokusu dışında başka normal dokular ile kıyaslamak yanıltıcı olabilir. tTERRA ekspresyonlarının ve telomer uzunluklarının dokular arasında farklılık gösterdiği bilinmektedir. Bununla birlikte tümör dokusunun varlığı, kan tTERRA ekspresyonunu ve kan telomer uzunluğunu etkileyebilmektedir. Bu nedenle sonuçlarımız, literatürdeki bu çalışmalardan elde edilen sonuçları destekler niteliktedir. Ancak tTERRA ekspresyonunun over kanseri ve medulloblastoma gibi çeşitli insan kanser türlerinde arttığını gösteren zıt sonuçlar da bildirilmiştir (171). Bu bulgular ise tTERRA ekspresyon seviyesinin, muhtemelen tümör tipine özgü bir şekilde, tümör ilerlemesi sırasında değiştiğini göstermektedir.

Preoperatif dönemde tümöre yönelik cerrahi tedavi öncesi RT, GKRC veya Cyber Knife tedavi alan 8 hastanın preop kan tTERRA ekspresyonları, diğer hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ve düşüktür. Radyoterapiye rağmen hala tümör büyümesi devam eden bu hastalarda prognoz daha kötüdür ve radyocerrahi tedavisine rağmen tümörün progresyonu devam etmektedir. Bu nedenle tTERRA ekspresyonunun baskılandığı ve düşük olduğu söylenebilir.

Literatürde hTERRA ekspresyonu ile hastalık ilişkisinin gösterildiği tek çalışma psöriazis hastalarındadır (154). hTERRA'nın literatürde henüz herhangi bir tümörle ilişkisi gösterilmemiştir ve bu çalışma bu anlamda ilk olma özelliği taşımaktadır. Bu çalışmada preoperatif dönemde kan hTERRA ekspresyon düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ve düşük bulunmuştur. Bununla birlikte cerrahi sonrası dönemde yani tedavi sonrası hTERRA ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bununla birlikte rezidü veya cerrahi tedavi lojunda bulunmayan başka bir odakta tümör dokusu bulunan hastaların postop hTERRA ekspresyonu, postop dönemde radyolojik olarak rezidü veya nüks tümör saptanmayan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulunmuştur. Yine postop hTERRA ekspresyonu ile postop tümör hacmi arasında pozitif yönde, orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. Hastalar Simpson grade gruplarına göre karşılaştırıldığında gruplar arasında postoperatif hTERRA ekspresyon düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Gruplar arasındaki farklılıklar ayrı ayrı incelendiğinde Simpson grade I grubunda postoperatif hTERRA ekspresyonunun Simpson grade II ve Simpson grade IV grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve düşük olduğu bulunmuştur. Simpson grade I ve grade III arasındaki karşılaştırmada da farklılık gözlenmesine rağmen anlamlı farklılık elde edilememesi her iki gruba dağılan örnek sayısının az olmasına bağlı olabilir. Bu bulgular rezidü hacim ile tümör takibi konusunda hTERRA ekspresyonunun 6.ayda tTERRA ekspresyonuna ve telomer uzunluğuna göre daha sensitif olduğunu göstermektedir. Bu durum hastalığın takibinde bir biyobelirteç olarak

kullanılabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte hTERRA ekspresyon seviyesi ile birlikte telomer uzunluğu ve tTERRA seviyelerinin takip edilmesi de menenjiom hastalarının tanısını ve takibini destekleyecektir. Bu çalışma aynı zamanda preoperatif postoperatif tümör hacmi değişimi, rezidü tümör hacmi ile hTERRA ekspresyon seviyesinin korelasyonunun gösterildiği ilk çalışmadır.

Simpson grade I ve Simpson grade IV rezeksiyon sağlanan hastalarda preoperatif/postoperatif hTERRA ekspresyonu karşılaştırmasında saptanan anlamlı farklılık ayrı ayrı incelendiğinde Simpson grade I rezeksiyon sağlanan hastalarda postoperatif hTERRA ekspresyonu preoperatif hTERRA ekspresyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve düşüktür. Bununla birlikte Simpson grade IV hastalarda ise postoperatif hTERRA ekspresyonu preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksektir. Simpson grade değerlendirmesine göre en iyi rezeksiyon sağlandığı düşünülen Simpson grade I grubunda hTERRA ekspresyonunun azalarak, subtotal rezeksiyon sağlanan Simpson grade IV grubunda artarak yanıt vermesi TERRA ekspresyonunda azalmanın kötü prognoz ile ilişkilendirildiği çalışmalar ile zıtlık oluşturduğunu düşündürebilir ancak burada unutulmaması gereken nokta bizim çalışmamızda sadece tümör veya kanda TERRA ekspresyonu tespiti yapılmamış tedavi öncesi, tedavi ve tedavi sonrası süreç takip edilmiştir. Konu ile ilgili hipotezimizin dönemleri ve süreç şekil 18’de gösterilmiştir.



Şekil 18: hTERRA ekspresyonunun zaman içerisinde çeşitli etkenlere bağlı değişim hipotezinin gösterimi

Buna göre tümör oluşumu öncesi A döneminde hTERRA ekspresyonu çeşitli faktörlerin etkisinde artıp azalmalar gösterebilmektedir ancak kritik düzey sınırlarının içerisinde kalmaktadır. Telomerleri telomer bölgelerine hibridize olarak koruyan TERRA aktivitesinin fonksiyonel düzeyini gösteren hTERRA ekspresyonu tümör oluşumu ve artan telomerez aktivitesi sonrası giderek baskılanmaktadır ve bu durum B dönemi olarak gösterilmiştir. B döneminde tümörlerin malignite potansiyeline göre azalma süresi ve şiddetinin değişebileceği düşünülmüştür. Bu dönemde belki tümör aktivitesinin oluşturduğu akut stres ile önce bir artış sonrasında azalma görülüyor olabilir ancak menengioma hastalarındaki yavaş progresyon nedeniyle bu dönemde tanı koymak veya opere etmek pek mümkün değildir. Sonuçta menengioma benign karakterli ve yavaş büyüyen

tümörler olduğu için diğer tümör çeşitlerine göre daha uzun sürede hTERRA ekspresyonunda azalma görülmesi muhtemeldir. Bu baskılanmaya karşı yanıt verilememesi ve tümör maruziyetine bağlı kronik stres kötü prognozla ilişkilendirilebilir. B dönemindeki tümör varlığı ve aktivitesi karşısında vücut tümör ile savaşmak için hala TERRA ifadesini gösteren hTERRA ekspresyonunu artırmaya çalışmakta ancak telomeraz aktivitesinin baskılayıcı etkisinin daha etkili olduğu düşünülmektedir. Normal durumda hTERRA ekspresyon seviyesindeki artışlar genellikle replikasyon stresini ve DNA hasarını işaret etmektedir. Cerrahi sonrası C döneminde Simpson grade I rezeksiyon sağlanan hastalarda hTERRA seviyesinin azalması replikasyon stresinin ve DNA hasar cevabının azalmasına işaret etmektedir. Yani kronik stres altındaki hücreler tümörün rezeksiyonu sonrası tümörün oluşturduğu pozitif feedback uyarısının da ortadan kalkması hTERRA ekspresyon düzeyini azaltmaktadır. Bu durum şekil 18’te yeşil çizgi ile gösterilmiştir. Bizim hastalardan operasyon sonrası 6.ayda aldığımız kan hTERRA ekspresyon grafiğinde C veya D döneminde herhangi bir zamana ait olabilir. Tümör dokusu kaynaklandığı yer ile tamamen çıkarıldığında sağlanan başarı sonrası hTERRA gen ekspresyonundaki azalma uygulanan tedavinin başarısının bir göstergesi olabilir. Simpson grade II ve III rezeksiyon sağlanan hastalarda hTERRA ekspresyon yanıtındaki farklılıklar tümör dokusunun makroskobik olarak tamamen çıkarılmasına rağmen tümörün köken aldığı yerde oluşturulan hasarın bazı hastalarda yeterli, bazı hastalarda yetersiz olduğunu düşündürmektedir. Yani makroskobik olarak gross total rezeksiyon sağlanmasına hatta grade II grubunda duramater koagüle edilmesine rağmen hücresel anlamda tam rezeksiyon

sağlanamamış olabilir. Simpson grade II ve III grubundaki hastaların tedavi başarısına göre yeşil veya kırmızı ile gösterilen çizgilerin arasında bir seyir gösterdiğini düşünüyoruz. Rezidü tümör bulunan yani subtotal rezeksiyon sağlanan Simpson grade IV hastalardaki hTERRA ekspresyonundaki artış hem cerrahinin oluşturduğu strese hem de cerrahinin etkisiyle TERRA, telomeraz aktivitesi ve telomer uzunluğu arasında tümör gelişiminden itibaren oluşan dengenin bozulmasına bağlıdır. Sonuçta yıllar içerisinde oluşmuş dengenin cerrahi ile bozulması tümör dokusundaki aktiviteyi artırmaktadır. Bu durum şekil 18’de kırmızı çizgi ile gösterilmiştir. Rezidü tümör hacmi ile hTERRA ekspresyonu arasındaki pozitif korelasyon da bu hipotezimizi desteklemektedir. Yine bu hasta grubunda da 6. ayda yapılan kontrol hTERRA ekspresyon düzeyi C veya D döneminde bir zamana aittir. Tedavi etkisinin sonlanması ile yani C döneminin bitip D döneminin başlaması ile Simpson grade I ve IV gruplarında tersi yönde hTERRA ekspresyon hareketi olacağını düşünüyoruz. Fakat sadece 6. ayda örnekleme yapmış olmamız tedavi sonrası hangi zamana ait değeri gösterdiğimiz konusunda kısıtlı bilgi sağlamaktadır. Bu nedenle daha kapsamlı çalışmalarda farklı zamanlarda örnekleme yapılarak bu mekanizmanın tam olarak aydınlatılması gerekmektedir. hTERRA ekspresyonunu etkileyen farklı mekanizmalar da vardır ancak tümör varlığı ve oluşturduğu stresin etkisi diğer faktörlerin etkisini baskılamaktadır. Elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda menenjiom cerrahisinde kitlenin mümkünse kemik ve dura ile birlikte çıkarılmasının son derece önemli olduğunu düşünüyoruz.

Literatürde menenjiom hastalarında tTERRA ve hTERRA ekspresyonunun gösterildiği herhangi bir araştırma bulunmaması nedeniyle çalışmamızdaki sonuçları literatürde daha önce menenjiom hastalarında gösterilen telomeraz aktivitesi üzerinden dolaylı olarak değerlendirerek kıyaslama yaptık. TERRA; telomeraz çekirdek bileşenlerini, telomeraz RNA bileşenini (TERC) ve TERT'i bağlar. Genel olarak TERRA'nın telomeraz aktivitesini inhibe edebileceği kabul edilir (174). Menenjiomlarda, son yirmi yılda yayınlanan birkaç çalışma, özellikle yüksek dereceli menenjiomlarda artmış TERT ekspresyonu ve telomeraz aktivitesini göstermiştir. Langford ve ark. telomerik tekrar amplifikasyon protokolünü kullanarak 52 menenjiom olgusunda telomeraz aktivitesini analiz etmişlerdir. Çalışmadaki 52 tümörün 26'sı (%50) tespit edilebilir telomeraz aktivitesine sahip bulunmuştur. Malign veya atipik olarak sınıflandırılan 22 menenjiomdan 21'inin (%95) tespit edilebilir telomeraz aktivitesine sahip olduğu belirlenmiştir ve hastaların klinik prognozunun kötü olduğu saptanmıştır. Grade I menenjiomu olan 30 hastanın ise sadece 5'inde (%17) telomeraz aktivitesi gösterilmiştir. Grade I menenjiomlarda telomeraz aktivitesinin varlığı ile kötü prognoz arasında anlamlı bir korelasyon görülmüştür (175). Chen ve ark. ise 13 malign veya atipik menenjiomun 4'ünde (%30.8), 49 grade I menenjiom hastasının ise sadece 1'inde telomeraz aktivitesini pozitif bulmuştur (159). Kısacası telomeraz aktivitesi, I – III. derece menenjiomlarda çeşitli yüzdelerde bildirilmiştir ve telomeraz aktivitesinin, yükselen DSÖ derecesi ile tutarlı bir şekilde arttığı bulunmuştur (175–179). Benzer şekilde, hTERT ekspresyonu yükselen DSÖ derecesi ile ve malign transformasyon geçiren tümörlerde artarken, normal

meningeal ve nöral doku hem hTERT ekspresyonu hem de telomeraz aktivitesinden yoksundur (178–182). Telomeraz aktivitesi veya hTERT ekspresyonunun klinik veriler veya prognoz ile korelasyonları menengioma hastalarında araştırılmıştır. İki çalışma, telomeraz aktivitesi ile rekürrenssiz sağkalım arasında ters korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Benzer şekilde, hTERT ekspresyonunun, tümör nüksü ile orantılı olduğu bildirilmiştir (175,177). Azalmış TERRA gen ekspresyonu sonucunda TERRA'nın telomeraz üzerindeki inhibe edici etkisi ortadan kalkmakta ve telomeraz aktivitesi artmaktadır. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar TERRA'nın telomeraz üzerindeki etkisi düşünüldüğünde bu çalışmalardaki sonuçları destekler niteliktedir. Ancak bizim sonuçlarımızda grade I ve grade II menengiomlarda tTERRA ekspresyonu ve hTERRA ekspresyonu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bu durum özellikle grade II hasta sayımızın az olmasına bağlanabilir.

6. SONUÇ

Artan kanıtlar, tTERRA'daki düzensizliğin, osteosarkom, medulloblastoma, mide adenokarsinomu, baş ve boyun kanseri ve servikal karsinom gibi birçok kanser türünde rol oynadığını göstermektedir. Menengioma hastalarında tTERRA ve hTERRA ekspresyonunun etkisinin ilk kez araştırıldığı bu çalışmada preoperatif ve postoperatif karşılaştırmalar ile bulguların ortaya konulması önemlidir. Hastalarının sonuçları özellikle hTERRA'nın menengioma hastalarının takibinde önemli bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.

Menengiom hastalarında hormonoterapi, kemoterapi ve immünoterapi araştırmaları devam etmektedir. Bununla birlikte tedavide aktif kullanılan herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Mevcut bilgilere dayanarak, TERRA'nın farklı malignitelerde olduğu gibi menengiomlarda da potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini düşünüyoruz.



7. KAYNAKLAR

1. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002 Mar;61(3):215–225; discussion 226–229.
2. Lamszus K. Meningioma pathology, genetics, and biology. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004 Apr;63(4):275–86.
3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvett A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007 Aug;114(2):97–109.
4. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery*. 2005 Dec;57(6):1088–1095; discussion 1088–1095.
5. Gao K, Li G, Qu Y, Wang M, Cui B, Ji M, et al. TERT promoter mutations and long telomere length predict poor survival and radiotherapy resistance in gliomas. *Oncotarget*. 2016 Feb;7(8):8712–25.
6. Colgin LM, Reddel RR. Telomere maintenance mechanisms and cellular immortalization. *Curr Opin Genet Dev*. 1999 Feb;9(1):97–103.
7. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan;100(1):57–70.
8. Neumann AA, Reddel RR. Telomere maintenance and cancer – look, no telomerase. *Nat Rev Cancer*. 2002 Nov;2(11):879–84.

9. Howell AE, Zheng J, Haycock PC, McAleenan A, Relton C, Martin RM, et al. Use of Mendelian Randomization for Identifying Risk Factors for Brain Tumors. *Front Genet.* 2018;9:525.
10. Robinson NJ, Schieman WP. Means to the ends: The role of telomeres and telomere processing machinery in metastasis. *Biochim Biophys Acta.* 2016 Dec;1866(2):320–9.
11. Nergadze SG, Farnung BO, Wischnewski H, Khorauli L, Vitelli V, Chawla R, et al. CpG-island promoters drive transcription of human telomeres. *RNA.* 2009 Dec;15(12):2186–94.
12. Montero JJ, de Silanes I, Graña O, Blasco MA. Telomeric RNAs are essential to maintain telomeres. *Nat Commun.* 2016 Aug;7:12534.
13. Stögbauer L, Stummer W, Senner V, Brökinkel B. Telomerase activity, TERT expression, hTERT promoter alterations, and alternative lengthening of the telomeres (ALT) in meningiomas - a systematic review. *Neurosurg Rev.* 2020 Jun;43(3):903–10.
14. Bondy ML, Wrensch MR. Epidemiology of primary malignant brain tumours. *Baillieres Clin Neurol.* 1996 Jun;5(2):251–70.
15. Thomas R, True LD, Bassuk JA, Lange PH, Vessella RL. Differential expression of osteonectin/SPARC during human prostate cancer progression. *Clin Cancer Res.* 2000 Mar;6(3):1140–9.

16. al-Rodhan NR, Laws ER. Meningioma: a historical study of the tumor and its surgical management. *Neurosurgery*. 1990 May;26(5):832–846; discussion 846–847.
17. CUSHING H. THE MENINGIOMAS (DURAL ENDOTHELIOMAS): THEIR SOURCE, AND FAVOURED SEATS OF ORIGIN¹. *Brain* [Internet]. 1922 Oct;45(2):282–316. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/45.2.282>
18. Meningiomas. Their Classification, Regional Behaviour, Life History, and Surgical End Results. *Bull Med Libr Assoc* [Internet]. 1938 Dec;27(2):185. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC233714/>
19. Kohama I, Sohma T, Nunomura K, Igarashi K, Ishikawa A. Intraparenchymal meningioma in an infant—case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1996 Aug;36(8):598–601.
20. 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. *Neuropathol Appl Neurobiol* [Internet]. 2002 [cited 2023 Aug 4];28(1):48–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11849563/>
21. 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. *Childs Nerv Syst*. 2001 Nov;17(11):656–62.

22. Scheithauer BW. Tumors of the meninges: proposed modifications of the World Health Organization classification. *Acta Neuropathol.* 1990;80(4):343–54.
23. Stelow MA, Bauzon DD, Li J, Sedgwick T, Liang VCT, Sang QA, et al. Identification and characterization of a novel collagenase in *Xenopus laevis*: possible roles during frog development. *Mol Biol Cell* [Internet]. 1996 [cited 2023 Aug 4];7(10):1471–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8898355/>
24. Roggendorf W, Schuster T, Peiffer J. Proliferative potential of meningiomas determined with the monoclonal antibody Ki-67. *Acta Neuropathol.* 1987;73(4):361–4.
25. Haddad GF, al-Mefty O. The road less traveled: transtemporal access to the CPA. *Clin Neurosurg.* 1994;41:150–67.
26. Levi E, Fridman R, Miao HQ, Ma YS, Yayon A, Vlodavsky I. Matrix metalloproteinase 2 releases active soluble ectodomain of fibroblast growth factor receptor 1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Jul;93(14):7069–74.
27. Shao C, Bai LP, Qi ZY, Hui GZ, Wang Z. Overweight, obesity and meningioma risk: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(2):e90167.
28. Barnholtz-Sloan JS, Kruchko C. Meningiomas: causes and risk factors. *Neurosurg Focus.* 2007;23(4):E2.

29. Sadetzki S, Flint-Richter P, Ben-Tal T, Nass D. Radiation-induced meningioma: a descriptive study of 253 cases. *J Neurosurg.* 2002 Nov;97(5):1078–82.
30. Preston DL, Ron E, Yonehara S, Kobuke T, Fujii H, Kishikawa M, et al. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Oct;94(20):1555–63.
31. Harrison MJ, Wolfe DE, Lau TS, Mitnick RJ, Sachdev VP. Radiation-induced meningiomas: experience at the Mount Sinai Hospital and review of the literature. *J Neurosurg.* 1991 Oct;75(4):564–74.
32. Al-Mefty O, Topsakal C, Pravdenkova S, Sawyer JR, Harrison MJ. Radiation-induced meningiomas: clinical, pathological, cytokinetic, and cytogenetic characteristics. *J Neurosurg.* 2004 Jun;100(6):1002–13.
33. Gold DG, Neglia JP, Dusenbery KE. Second neoplasms after megavoltage radiation for pediatric tumors. *Cancer.* 2003 May;97(10):2588–96.
34. Kawahara I, Masui K, Horie N, Matsuo T, Kitagawa N, Tsutsumi K, et al. Radiation-induced meningioma following prophylactic radiotherapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Neurosurg.* 2007;43(1):36–41.
35. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer*

- Inst [Internet]. 2006 Nov 1 [cited 2023 Aug 4];98(21):1528–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17077355/>
36. Donnell MS, Meyer GA, Donegan WL. Estrogen-receptor protein in intracranial meningiomas. *J Neurosurg*. 1979 Apr;50(4):499–502.
 37. Wolfsberger S, Doostkam S, Boecher-Schwarz HG, Roessler K, van Trotsenburg M, Hainfellner JA, et al. Progesterone-receptor index in meningiomas: correlation with clinico-pathological parameters and review of the literature. *Neurosurg Rev*. 2004 Oct;27(4):238–45.
 38. Hu J, Little J, Xu T, Zhao X, Guo L, Jia X, et al. Risk factors for meningioma in adults: a case-control study in northeast China. *Int J Cancer*. 1999 Oct;83(3):299–304.
 39. Pravdenkova S, Al-Mefty O, Sawyer J, Husain M. Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas. *J Neurosurg*. 2006 Aug;105(2):163–73.
 40. Custer B, Longstreth JT, Phillips LE, Koepsell TD, Van Belle G. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. *BMC Cancer* [Internet]. 2006 Jun 7 [cited 2023 Aug 4];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16759391/>
 41. Iwai Y, Yamanaka K, Nakajima H. Two-staged gamma knife radiosurgery for the treatment of large petroclival and cavernous sinus meningiomas. *Surg Neurol*. 2001 Nov;56(5):308–14.

42. Sanson M, Cornu P. Biology of meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142(5):493–505.
43. Friend KE, Radinsky R, McCutcheon IE. Growth hormone receptor expression and function in meningiomas: effect of a specific receptor antagonist. *J Neurosurg* [Internet]. 1999 [cited 2023 Aug 4];91(1):93–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10389886/>
44. 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 Jun;40(6):1269–77.
45. 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. *J Clin Invest*. 1995 Oct;96(4):2017–25.
46. Rajaraman P, De Roos AJ, Stewart PA, Linet MS, Fine HA, Shapiro WR, et al. Occupation and risk of meningioma and acoustic neuroma in the United States. *Am J Ind Med*. 2004 May;45(5):395–407.
47. Acquavella J, Olsen G, Cole P, Ireland B, Kaneene J, Schuman S, et al. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 1998 Jan;8(1):64–74.
48. Khuder SA, Mutgi AB, Schaub EA. Meta-analyses of brain cancer and farming. *Am J Ind Med*. 1998 Sep;34(3):252–60.

49. Provost D, Cantagrel A, Lebailly P, Jaffré A, Loyant V, Loiseau H, et al. Brain tumours and exposure to pesticides: a case-control study in southwestern France. *Occup Environ Med*. 2007 Aug;64(8):509–14.
50. Phillips LE, Koepsell TD, Van Belle G, Kukull WA, Gehrels JA, Longstreth WT. History of head trauma and risk of intracranial meningioma: population-based case-control study. *Neurology* [Internet]. 2002 Jun 25 [cited 2023 Aug 4];58(12):1849–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12084890/>
51. Annegers JF, Laws ER, Kurland LT, Grabow JD. Head trauma and subsequent brain tumors. *Neurosurgery*. 1979 Mar;4(3):203–6.
52. Eskandary H, Sabba M, Khajehpour F, Eskandari M. Incidental findings in brain computed tomography scans of 3000 head trauma patients. *Surg Neurol*. 2005 Jun;63(6):550–553; discussion 553.
53. Inskip PD, Linet MS, Heineman EF. Etiology of brain tumors in adults. *Epidemiol Rev*. 1995;17(2):382–414.
54. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol*. 2010 Sep;99(3):307–14.
55. Tam EM, Moore TB, Butler GS, Overall CM. Characterization of the distinct collagen binding, helicase and cleavage mechanisms of matrix metalloproteinase 2 and 14 (gelatinase A and MT1-MMP): the differential roles of the MMP hemopexin c domains and the MMP-2 fibronectin type II

- modules in collagen triple helicase activities. *J Biol Chem* [Internet]. 2004 Oct 8 [cited 2023 Aug 4];279(41):43336–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15292230/>
56. Lamszus K, Kluwe L, Matschke J, Meissner H, Laas R, Westphal M. Allelic losses at 1p, 9q, 10q, 14q, and 22q in the progression of aggressive meningiomas and undifferentiated meningeal sarcomas. *Cancer Genet Cytogenet* [Internet]. 1999 Apr 15 [cited 2023 Aug 4];110(2):103–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10214357/>
57. Leone PE, Bello MJ, de Campos JM, Vaquero J, Sarasa JL, Pestaña A, et al. NF2 gene mutations and allelic status of 1p, 14q and 22q in sporadic meningiomas. *Oncogene*. 1999 Apr;18(13):2231–9.
58. Ozaki S, Nishizaki T, Ito H, Sasaki K. Comparative genomic hybridization analysis of genetic alterations associated with malignant progression of meningioma. *J Neurooncol*. 1999 Jan;41(2):167–74.
59. Weber RG, Boström J, Wolter M, Baudis M, Collins VP, Reifenberger G, et al. Analysis of genomic alterations in benign, atypical, and anaplastic meningiomas: toward a genetic model of meningioma progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1997 Dec 23 [cited 2023 Aug 4];94(26):14719–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9405679/>
60. Choy W, Kim W, Nagasawa D, Stramotas S, Yew A, Gopen Q, et al. The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments. *Neurosurg Focus*. 2011 May;30(5):E6.

61. Wernicke AG, Dicker AP, Whiton M, Ivanidze J, Hyslop T, Hammond EH, et al. Assessment of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) expression in human meningioma. *Radiat Oncol*. 2010 May;5:46.
62. Khan J, Parsa NZ, Harada T, Meltzer PS, Carter NP. Detection of gains and losses in 18 meningiomas by comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet*. 1998 Jun;103(2):95–100.
63. Alexiou GA, Markoula S, Gogou P, Kyritsis AP. Genetic and molecular alterations in meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011 May;113(4):261–7.
64. Mawrin C, Perry A. Pathological classification and molecular genetics of meningiomas. *J Neurooncol*. 2010 Sep;99(3):379–91.
65. Ikeda K, Saeki Y, Gonzalez-Agosti C, Ramesh V, Chiocca EA. Inhibition of NF2-negative and NF2-positive primary human meningioma cell proliferation by overexpression of merlin due to vector-mediated gene transfer. *J Neurosurg*. 1999 Jul;91(1):85–92.
66. Albrecht S, Goodman JC, Rajagopalan S, Levy M, Cech DA, Cooley LD. Malignant meningioma in Gorlin's syndrome: cytogenetic and p53 gene analysis. Case report. *J Neurosurg*. 1994 Sep;81(3):466–71.
67. De Moura J, Kavalec FL, Doghman M, Rosati R, Custodio G, Lalli E, et al. Heterozygous TP53stop146/R72P fibroblasts from a Li-Fraumeni syndrome

- patient with impaired response to DNA damage. *Int J Oncol*. 2010 Apr;36(4):983–90.
68. Lindboe CF, Helseth E, Myhr G. Lhermitte-Duclos disease and giant meningioma as manifestations of Cowden's disease. *Clin Neuropathol*. 1995;14(6):327–30.
 69. Marini F, Falchetti A, Del Monte F, Carbonell Sala S, Gozzini A, Luzi E, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2006 Oct;1:38.
 70. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Aug 4];131(6):803–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27157931/>
 71. Commins DL, Atkinson RD, Burnett ME. Review of meningioma histopathology. *Neurosurg Focus*. 2007;23(4):E3.
 72. Nakasu S, Li DH, Okabe H, Nakajima M, Matsuda M. Significance of MIB-1 staining indices in meningiomas: comparison of two counting methods. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2001 [cited 2023 Aug 4];25(4):472–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11257621/>
 73. Terzi A, Saglam EA, Barak A, Soylemezoglu F. The significance of immunohistochemical expression of Ki-67, p53, p21, and p16 in meningiomas tissue arrays. *Pathol Res Pract*. 2008;204(5):305–14.

74. Tauziède-Espariat A, Parfait B, Besnard A, Lacombe J, Pallud J, Tazi S, et al. Loss of SMARCE1 expression is a specific diagnostic marker of clear cell meningioma: a comprehensive immunophenotypical and molecular analysis. *Brain Pathol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Aug 4];28(4):466–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28474749/>
75. Amatya VJ, Takeshima Y, Sugiyama K, Kurisu K, Nishisaka T, Fukuhara T, et al. Immunohistochemical study of Ki-67 (MIB-1), p53 protein, p21WAF1, and p27KIP1 expression in benign, atypical, and anaplastic meningiomas. *Hum Pathol*. 2001 Sep;32(9):970–5.
76. Kamei Y, Watanabe M, Nakayama T, Kanamaru K, Waga S, Shiraishi T. Prognostic significance of p53 and p21WAF1/CIP1 immunoreactivity and tumor micronecrosis for recurrence of meningiomas. *J Neurooncol*. 2000;46(3):205–13.
77. Korshunov A, Shishkina L, Golanov A. Immunohistochemical analysis of p16INK4a, p14ARF, p18INK4c, p21CIP1, p27KIP1 and p73 expression in 271 meningiomas correlation with tumor grade and clinical outcome. *Int J Cancer*. 2003 May;104(6):728–34.
78. Brandis A, Mirzai S, Tatagiba M, Walter GF, Samii M, Ostertag H. Immunohistochemical detection of female sex hormone receptors in meningiomas: correlation with clinical and histological features. *Neurosurgery* [Internet]. 1993 [cited 2023 Aug 4];33(2):212–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8367042/>

79. Konstantinidou AE, Korkolopoulou P, Mahera H, Kotsiakis X, Hranioti S, Eftychiadis C, et al. Hormone receptors in non-malignant meningiomas correlate with apoptosis, cell proliferation and recurrence-free survival. *Histopathology*. 2003 Sep;43(3):280–90.
80. Bozzao A, Finocchi V, Romano A, Ferrante M, Fasoli F, Trillò G, et al. Role of contrast-enhanced MR venography in the preoperative evaluation of parasagittal meningiomas. *Eur Radiol*. 2005 Sep;15(9):1790–6.
81. Caroli E, Orlando ER, Mastronardi L, Ferrante L. Meningiomas infiltrating the superior sagittal sinus: surgical considerations of 328 cases. *Neurosurg Rev [Internet]*. 2006 Jul [cited 2023 Aug 4];29(3):236–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16607555/>
82. Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M. The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery*. 2003 Jul;53(1):62–70; discussion 70–71.
83. Zhen J, Liu C, Jiang B, He J, Pang Q, Wang G. Preoperative evaluation of venous systems with computed tomography venography in parasagittal meningiomas. *J Comput Assist Tomogr*. 2008;32(2):293–7.
84. Zhu XD, Chen T, Chen G. The application of MR brain surface anatomy scanning in the operation of intracranial parasagittal meningiomas. *Acta Chir Belg*. 2008;108(4):420–3.

85. Pasquier B, Gasnier F, Pasquier D, Keddari E, Morens A, Couderc P. Papillary meningioma. Clinicopathologic study of seven cases and review of the literature. *Cancer*. 1986 Jul;58(2):299–305.
86. Bindal R, Goodman JM, Kawasaki A, Purvin V, Kuzma B. The natural history of untreated skull base meningiomas. *Surg Neurol*. 2003 Feb;59(2):87–92; discussion 92.
87. Lieu AS, Howng SL. Intracranial meningiomas and epilepsy: incidence, prognosis and influencing factors. *Epilepsy Res*. 2000 Jan;38(1):45–52.
88. Buetow MP, Buetow PC, Smirniotopoulos JG. Typical, atypical, and misleading features in meningioma. *Radiographics*. 1991 Nov;11(6):1087–106.
89. Tokgoz N, Oner YA, Kaymaz M, Ucar M, Yilmaz G, Tali TE. Primary intraosseous meningioma: CT and MRI appearance. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Sep;26(8):2053–6.
90. Paek SH, Kim SH, Chang KH, Park CK, Kim JE, Kim DG, et al. Microcystic meningiomas: radiological characteristics of 16 cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005 Sep;147(9):965–972; discussion 972.
91. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. *Lancet*. 2004 May;363(9420):1535–43.
92. O’Leary S, Adams WM, Parrish RW, Mukonoweshuro W. Atypical imaging appearances of intracranial meningiomas. *Clin Radiol*. 2007 Jan;62(1):10–7.

93. Nakano T, Asano K, Miura H, Itoh S, Suzuki S. Meningiomas with brain edema: radiological characteristics on MRI and review of the literature. *Clin Imaging*. 2002;26(4):243–9.
94. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol*. 2016 Sep;17(9):e383–391.
95. Dowd CF, Halbach V V, Higashida RT. Meningiomas: the role of preoperative angiography and embolization. *Neurosurg Focus*. 2003 Jul;15(1):E10.
96. Hancq S, Baleriaux D, Brotchi J. Surgical Treatment of Parasagittal Meningiomas. *Seminars in Neurosurgery* [Internet]. 2003;14(3):203–10. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2004-828923>
97. Kuratsu J, Kochi M, Ushio Y. Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. *J Neurosurg*. 2000 May;92(5):766–70.
98. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957 Feb;20(1):22–39.
99. Kobayashi S, Okudera H, Kyoshima K. Surgical Considerations on Skull Base Meningiomas. *Skull Base Surg* [Internet]. 1994;173–4. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/429820>

100. Nakajima N, Fukuda H, Adachi H, Sasaki N, Yamaguchi M, Mitsuno Y, et al. Long-Term Volume Reduction Effects of Endovascular Embolization for Intracranial Meningioma: Preliminary Experience of 5 Cases. *World Neurosurg* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Aug 4];105:591–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28624563/>
101. Jung HW, Yoo H, Paek SH, Choi KS. Long-term outcome and growth rate of subtotally resected petroclival meningiomas: experience with 38 cases. *Neurosurgery* [Internet]. 2000 [cited 2023 Aug 4];46(3):567–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10719852/>
102. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2008 Aug [cited 2023 Aug 4];67(2):153–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18342535/>
103. Lo SS, Cho KH, Hall WA, Kossow RJ, Hernandez WL, McCollow KK, et al. Single dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for meningiomas. *Can J Neurol Sci* [Internet]. 2002 [cited 2023 Aug 4];29(3):240–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12195613/>
104. Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery of meningiomas. *J Neurosurg* [Internet]. 1991 [cited 2023 Aug 4];74(4):552–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2002367/>

105. Be P, Sl S, Mj L. Gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas. *Neurosurg Clin N Am* [Internet]. 2000 Oct;11(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11082176/>
106. Chuang CC, Chang CN, Tsang NM, Wei KC, Tseng CK, Chang JTC, et al. Linear accelerator-based radiosurgery in the management of skull base meningiomas. *J Neurooncol* [Internet]. 2004 Jan [cited 2023 Aug 4];66(1–2):241–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15015792/>
107. Pollock BE. Stereotactic radiosurgery for intracranial meningiomas: indications and results. *Neurosurg Focus* [Internet]. 2003 [cited 2023 Aug 4];14(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15669815/>
108. Tanaka M, Imhof HG, Schucknecht B, Kollias S, Yonekawa Y, Valavanis A. Correlation between the efferent venous drainage of the tumor and peritumoral edema in intracranial meningiomas: superselective angiographic analysis of 25 cases. *J Neurosurg* [Internet]. 2006 Mar [cited 2023 Aug 5];104(3):382–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16572650/>
109. Chan RC, Thompson GB. Morbidity, mortality, and quality of life following surgery for intracranial meningiomas. A retrospective study in 257 cases. *J Neurosurg* [Internet]. 1984 [cited 2023 Aug 5];60(1):52–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6689728/>
110. Wöber-Bingöl Ç, Wöber C, Marosi C, Prayer D. Interferon-alfa-2b for meningioma. *Lancet* [Internet]. 1995 Feb 4 [cited 2023 Aug

- 5];345(8945):331. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7837901/>
111. Cusimano MD, Schrell UHM. Hydroxyurea for treatment of meningioma. *J Neurosurg* [Internet]. 1998 [cited 2023 Aug 5];88(5):938–9. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9576275/>
112. Wong JMY, Collins K. Telomere maintenance and disease. *Lancet* [Internet]. 2003 Sep 20 [cited 2023 Aug 5];362(9388):983–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14511933/>
113. Genome Stability: An Evolutionary Perspective. *Genome Stability* [Internet]. 2016 Jan;1–18. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B978012803309800001X>
114. Blackburn EH. Structure and function of telomeres. *Nature* [Internet]. 1991 [cited 2023 Aug 5];350(6319):569–73. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1708110/>
115. Ohki R, Tsurimoto T, Ishikawa F. In vitro reconstitution of the end replication problem. *Mol Cell Biol* [Internet]. 2001 Sep 1 [cited 2023 Aug 5];21(17):5753–66. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11486015/>
116. Blackburn EH. Telomeres and telomerase: the means to the end (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl*. 2010 Oct;49(41):7405–21.

117. Blackburn EH. Switching and signaling at the telomere. *Cell*. 2001 Sep;106(6):661–73.
118. Bryan TM, Cech TR. Telomerase and the maintenance of chromosome ends. *Curr Opin Cell Biol*. 1999 Jun;11(3):318–24.
119. Huffman KE, Levene SD, Tesmer VM, Shay JW, Wright WE. Telomere shortening is proportional to the size of the G-rich telomeric 3'-overhang. *J Biol Chem*. 2000 Jun;275(26):19719–22.
120. Granger MP, Wright WE, Shay JW. Telomerase in cancer and aging. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002 Jan;41(1):29–40.
121. Baumann P, Cech TR. Pot1, the putative telomere end-binding protein in fission yeast and humans. *Science* [Internet]. 2001 May 11 [cited 2023 Aug 25];292(5519):1171–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11349150/>
122. Diehl MC, Elmore LW, Holt SE, Holt SE, Hiyama K. Telomere Dysfunction and the DNA Damage Response. *Telomeres and Telomerase in Cancer* [Internet]. 2009 [cited 2023 Aug 25];87–125. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-60327-879-9_4
123. Kyo S, Kanaya T, Ishikawa H, Ueno H, Inoue M. Telomerase activity in gynecological tumors. *Clin Cancer Res*. 1996 Dec;2(12):2023–8.
124. Smogorzewska A, de Lange T. Regulation of telomerase by telomeric proteins. *Annu Rev Biochem*. 2004;73:177–208.

125. Aubert G, Lansdorp PM. Telomeres and aging. *Physiol Rev.* 2008 Apr;88(2):557–79.
126. Olovnikov AM. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J Theor Biol.* 1973 Sep;41(1):181–90.
127. Harley CB. Telomere loss: mitotic clock or genetic time bomb? *Mutat Res.* 1991;256(2–6):271–82.
128. Saretzki G. Telomeres, Telomerase and Ageing. *Subcell Biochem.* 2018;90:221–308.
129. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* 1961 Dec;25:585–621.
130. Shay JW, Wright WE. Hayflick, his limit, and cellular ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2000 Oct;1(1):72–6.
131. Achi M V, Ravindranath N, Dym M. Telomere length in male germ cells is inversely correlated with telomerase activity. *Biol Reprod.* 2000 Aug;63(2):591–8.
132. Takai H, Smogorzewska A, de Lange T. DNA damage foci at dysfunctional telomeres. *Curr Biol.* 2003 Sep;13(17):1549–56.
133. VASILE E, TOMITA Y, BROWN LF, KOCHER O, DVORAK HF. Differential expression of thymosin beta-10 by early passage and senescent

vascular endothelium is modulated by VPF/VEGF: evidence for senescent endothelial cells in vivo at sites of atherosclerosis. *FASEB J* [Internet]. 2001 Feb [cited 2023 Aug 5];15(2):458–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11156961/>

134. Burge S, Parkinson GN, Hazel P, Todd AK, Neidle S. Quadruplex DNA: sequence, topology and structure. *Nucleic Acids Res*. 2006;34(19):5402–15.
135. Lipps HJ, Rhodes D. G-quadruplex structures: in vivo evidence and function. *Trends Cell Biol* [Internet]. 2009 Aug [cited 2023 Aug 25];19(8):414–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19589679/>
136. Shamas MA. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011 Jan;14(1):28–34.
137. Oeseburg H, de Boer RA, van Gilst WH, van der Harst P. Telomere biology in healthy aging and disease. *Pflugers Arch*. 2010 Jan;459(2):259–68.
138. Brown L, Needham B, Ailshire J. Telomere Length Among Older U.S. Adults: Differences by Race/Ethnicity, Gender, and Age. *J Aging Health*. 2017 Dec;29(8):1350–66.
139. Saretzki G, Murphy MP, von Zglinicki T. MitoQ counteracts telomere shortening and elongates lifespan of fibroblasts under mild oxidative stress. *Aging Cell*. 2003 Apr;2(2):141–3.

140. Wentzensen IM, Mirabello L, Pfeiffer RM, Savage SA. The association of telomere length and cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Jun;20(6):1238–50.
141. Allison DF, Wang GG. R-loops: formation, function, and relevance to cell stress. *Cell Stress.* 2019 Jan;3(2):38–46.
142. Bettin N, Oss Pegorar C, Cusanelli E. The Emerging Roles of TERRA in Telomere Maintenance and Genome Stability. *Cells.* 2019 Mar;8(3):246.
143. Azzalin CM, Reichenbach P, Khoriauli L, Giulotto E, Lingner J. Telomeric repeat containing RNA and RNA surveillance factors at mammalian chromosome ends. *Science.* 2007 Nov;318(5851):798–801.
144. Chu C, Qu K, Zhong FL, Artandi SE, Chang HY. Genomic maps of long noncoding RNA occupancy reveal principles of RNA-chromatin interactions. *Mol Cell* [Internet]. 2011 Nov 18 [cited 2023 Aug 25];44(4):667–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21963238/>
145. Roake CM, Artandi SE. Approaching TERRA Firma: Genomic Functions of Telomeric Noncoding RNA. *Cell* [Internet]. 2017 Jun;170(1):8–9. Available from: [https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(17\)30704-3](https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(17)30704-3)
146. Yu TY, Kao Y wen, Lin JJ. Telomeric transcripts stimulate telomere recombination to suppress senescence in cells lacking telomerase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Mar;111(9):3377–82.

147. Wang C, Zhao L, Lu S. Role of TERRA in the regulation of telomere length. *Int J Biol Sci*. 2015;11(3):316–23.
148. Kim Sh S ho, Kaminker P, Campisi J. Telomeres, aging and cancer: in search of a happy ending. *Oncogene*. 2002 Jan;21(4):503–11.
149. Gambelli A, Ferrando A, Boncristiani C, Schoeftner S. Regulation and function of R-loops at repetitive elements. *Biochimie* [Internet]. 2023 Aug [cited 2023 Sep 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37619810/>
150. Luke B, Lingner J. TERRA: telomeric repeat-containing RNA. *EMBO J*. 2009 Sep;28(17):2503–10.
151. Sinha S, Shukla S, Khan S, Farhan M, Kamal MA, Meeran SM. Telomeric Repeat Containing RNA (TERRA): Aging and Cancer. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015;14(7):936–46.
152. Kikinis R, Pieper SD, Vosburgh KG. 3D Slicer: A Platform for Subject-Specific Image Analysis, Visualization, and Clinical Support. In: Jolesz FA, editor. *Intraoperative Imaging and Image-Guided Therapy* [Internet]. New York, NY: Springer; 2014. p. 277–89. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7657-3_19
153. Ozkul Y, Taheri S, Bayram KK, Sener EF, Mehmetbeyoglu E, Öztop DB, et al. A heritable profile of six miRNAs in autistic patients and mouse models.

Sci Rep [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Aug 5];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32514154/>

154. Mehmetbeyoglu E, Kianmehr L, Borlu M, Yilmaz Z, Kılıc SB, Rajabi-Maham H, et al. Decrease in RNase HII and Accumulation of lncRNAs/DNA Hybrids: A Causal Implication in Psoriasis? *Biomolecules* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Aug 25];12(3):368. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/12/3/368/htm>
155. O'Callaghan NJ, Fenech M. A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length. *Biol Proced Online*. 2011 Jan;13:3.
156. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* [Internet]. 2013 May 13 [cited 2023 Aug 13]; Available from: <https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.4324/9780203771587/statistical-power-analysis-behavioral-sciences-jacob-cohen>
157. Muskens IS, Hansen HM, Smirnov I V., Molinaro AM, Bondy ML, Schildkraut JM, et al. Longer genotypically-estimated leukocyte telomere length is associated with increased meningioma risk. *J Neurooncol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Aug 11];142(3):479. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31244444/>
158. Yamakawa K, Mukai Y, Ye J, Muto-Ishizuka M, Ito M, Tanimoto M, et al. Telomere length was associated with grade and pathological features of

- meningioma. *Sci Rep* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Aug 31];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35414715/>
159. Chen HJ, Liang CL, Lu K, Lin JW, Cho CL. Implication of Telomerase Activity and Alternations of Telomere Length in the Histologic Characteristics of Intracranial Meningiomas. 2000 [cited 2023 Aug 11]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions>
160. Kheirollahi M, Mehrazin M, Kamalian N, Mehdipour P. Alterations of telomere length in human brain tumors. *Med Oncol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2023 Aug 11];28(3):864–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20373057/>
161. Li P, Hou M, Lou F, Björkholm M, Xu D. Telomere dysfunction induced by chemotherapeutic agents and radiation in normal human cells. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2023 Aug 31];44(9):1531–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22728163/>
162. Ameh OI, Okpechi IG, Dandara C, Kengne AP. Association Between Telomere Length, Chronic Kidney Disease, and Renal Traits: A Systematic Review. *OMICS* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Aug 5];21(3):143–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28253088/>
163. Turner KJ, Vasu V, Griffin DK. Telomere Biology and Human Phenotype. *Cells*. 2019 Jan;8(1):73.

164. Brown L, Needham B, Ailshire J. Telomere Length Among Older U.S. Adults: Differences by Race/Ethnicity, Gender, and Age. *J Aging Health* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Aug 25];29(8):1350–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27469599/>
165. Hunt SC, Chen W, Gardner JP, Kimura M, Srinivasan SR, Eckfeldt JH, et al. Leukocyte telomeres are longer in African Americans than in whites: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study and the Bogalusa Heart Study. *Aging Cell* [Internet]. 2008 Aug [cited 2023 Aug 5];7(4):451–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18462274/>
166. Diez Roux A V, Ranjit N, Jenny NS, Shea S, Cushman M, Fitzpatrick A, et al. Race/ethnicity and telomere length in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Aging Cell*. 2009 Jun;8(3):251–7.
167. Blackburn EH, Epel ES. Telomeres and adversity: Too toxic to ignore. *Nature*. 2012 Oct;490(7419):169–71.
168. Vitelli V, Falvo P, G Nergadze S, Santagostino M, Khoriauli L, Pellanda P, et al. Telomeric Repeat-Containing RNAs (TERRA) Decrease in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Is Associated with Worsened Clinical Outcome. *Int J Mol Sci*. 2018 Jan;19(1):274.
169. Sampl S, Pramhas S, Stern C, Preusser M, Marosi C, Holzmann K. Expression of telomeres in astrocytoma WHO grade 2 to 4: TERRA level correlates with telomere length, telomerase activity, and advanced clinical

- grade. *Transl Oncol* [Internet]. 2012 [cited 2023 Aug 6];5(1):56–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22348177/>
170. Oh BK, Keo P, Bae J, Ko JH, Choi JS. Variable TERRA abundance and stability in cervical cancer cells. *Int J Mol Med* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Aug 8];39(6):1597–604. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28440422/>
 171. Deng Z, Wang Z, Xiang C, Molczan A, Baubet V, Conejo-Garcia J, et al. Formation of telomeric repeat-containing RNA (TERRA) foci in highly proliferating mouse cerebellar neuronal progenitors and medulloblastoma. *J Cell Sci*. 2012 Sep;125(Pt 18):4383–94.
 172. Stögbauer L, Stummer W, Senner V, Brokinkel B. Telomerase activity, TERT expression, hTERT promoter alterations, and alternative lengthening of the telomeres (ALT) in meningiomas - a systematic review. *Neurosurg Rev*. 2020 Jun;43(3):903–10.
 173. Gonzalez-Vasconcellos I, Schneider R, Anastasov N, Alonso-Rodriguez S, Sanli-Bonazzi B, Fernández JL, et al. The Rb1 tumour suppressor gene modifies telomeric chromatin architecture by regulating TERRA expression. *Sci Rep*. 2017 Feb;7:42056.
 174. Cao H, Zhai Y, Ji X, Wang Y, Zhao J, Xing J, et al. Noncoding telomeric repeat-containing RNA inhibits the progression of hepatocellular carcinoma by regulating telomerase-mediated telomere length. *Cancer Sci*. 2020 Aug;111(8):2789–802.

175. Langford LA, Piatyszek MA, Xu R, Schold SC, Wright WE, Shay JW. Telomerase activity in ordinary meningiomas predicts poor outcome. *Hum Pathol* [Internet]. 1997 [cited 2023 Aug 11];28(4):416–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9104940/>
176. Falchetti ML, Pallini R, Larocca LM, Verna R, D'Ambrosio E. Telomerase expression in intracranial tumours: prognostic potential for malignant gliomas and meningiomas. *J Clin Pathol* [Internet]. 1999 [cited 2023 Aug 11];52(3):234–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10450187/>
177. Leuraud P, Dezamis E, Aguirre-Cruz L, Taillibert S, Lejeune J, Robin E, et al. Prognostic value of allelic losses and telomerase activity in meningiomas. *J Neurosurg* [Internet]. 2004 [cited 2023 Aug 11];100(2):303–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15098535/>
178. Maes L, Van Neste L, Van Damme K, Kalala JPO, De Ridder L, Bekaert S, et al. Relation between telomerase activity, hTERT and telomere length for intracranial tumours. *Oncol Rep* [Internet]. 2007 [cited 2023 Aug 11];18(6):1571–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17982646/>
179. Simon M, Park TW, Leuenroth S, Hans VHJ, Löning T, Schramm J. Telomerase activity and expression of the telomerase catalytic subunit, hTERT, in meningioma progression. *J Neurosurg* [Internet]. 2000 [cited

- 2023 Aug 11];92(5):832–40. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10794298/>
180. Maes L, Kalala JPO, Cornelissen R, De Ridder L. Telomerase Activity and hTERT Protein Expression in Meningiomas: An Analysis In Vivo Versus In Vitro. *Anticancer Res* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2023 Aug 11];26(3B):2295–300. Available from:
<https://ar.iiarjournals.org/content/26/3B/2295>
181. Fürtjes G, Köchling M, Peetz-Dienhart S, Wagner A, Heß K, Hasselblatt M, et al. hTERT promoter methylation in meningiomas and central nervous hemangiopericytomas. *J Neurooncol* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Aug 11];130(1):79–87. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27465278/>
182. Goutagny S, Nault JC, Mallet M, Henin D, Rossi JZ, Kalamarides M. High incidence of activating TERT promoter mutations in meningiomas undergoing malignant progression. *Brain Pathol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2023 Aug 11];24(2):184–9. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24261697/>

8. ÖZET

MENENGIOMLARDA TELOMERIC REPEAT CONTAINING RNA (TERRA) EKSPRESYONUNUN VE TELOMER UZUNLUĞUNUN ARAŞTIRILMASI

Menengiomerlar yavaş büyüyen, çoğunlukla iyi huylu seyir gösteren, araknoid kap hücrelerinden köken alan tümörlerdir. Son yıllara kadar telomer bölgelerinin transkripsiyonel olarak sessiz oldukları düşünülmekteydi fakat yapılan son çalışmalarda subtelomer bölgelerinden telomer uzunluğunun ve genom stabilizasyonunun korunmasında görevli uzun kodlanmayan RNA olan Telomeric Repeat Containing RNA'ların ifade edildiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada menenjiom hastalarının hem kan hem de doku örneklerinde tTERRA, hTERRA ekspresyonunun, telomer uzunluğunun araştırılması ve kontrol grubu ile karşılaştırılması planlanmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda menengiomerlarda, tTERRA, hTERRA ve telomerlerin rolünün ortaya konması amaçlanmıştır. Bu çalışmaya 50 hasta ve 44 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Bu çalışmaya 50 hasta ve 44 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Preoperatif kan tTERRA ekspresyon düzeyleri, preoperatif kan hTERRA ekspresyon düzeyleri, preoperatif kan telomer uzunluğu, postoperatif kan tTERRA düzeyleri ve postoperatif kan telomer uzunluğu ile hasta-kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,02$, $p=0,01$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). Postoperatif kan hTERRA ekspresyon düzeyleri ile hasta-kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,25$). Postoperatif tümör hacmi ile postoperatif kan hTERRA düzeyi arasında yapılan korelasyon analizinde pozitif yönde, orta

düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0,38$, $p=0,008$)

Literatürde tTERRA ekspresyonu normal dokularla karşılaştırıldığında çeşitli tipteki tümör dokularında telomeraz aktivitesi ile ilişkili olarak düşük bulunmuştur.

Menengiom hastalarında tTERRA ve hTERRA ekspresyonunun etkisinin ilk kez araştırıldığı bu çalışmada preoperatif ve postoperatif karşılaştırmalar ile bulguların ortaya konulması önemlidir. Bu çalışmanın sonuçları özellikle hTERRA'nın menengiom hastalarının takibinde önemli bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Gen, Menengiom, TERRA

9. SUMMARY

INVESTIGATION OF TELOMERIC REPEAT CONTAINING RNA (TERRA) EXPRESSION AND TELOMERE LENGTH IN MENINGIOMA

Meningiomas are slow-growing tumors, predominantly benign, originating from arachnoid cap cells. Until recently, telomere regions were believed to be transcriptionally silent. However, recent studies have identified Telomeric Repeat Containing RNAs—long non-coding RNAs responsible for maintaining telomere length and genome stabilization—as being expressed from subtelomeric regions. In this study, it was planned to investigate tTERRA, hTERRA expression, telomere length in both blood and tissue samples of meningioma patients and compare them with the control group. In line with this information, it is aimed to reveal the role of tTERRA, hTERRA and telomeres in meningioma. 50 patients and 44 healthy controls were included in this study. Statistically significant differences were found between preoperative blood tTERRA expression levels, preoperative blood hTERRA expression levels, preoperative blood telomere length, postoperative blood tTERRA levels, and postoperative blood telomere length in the patient-control group (respectively $p<0,001$, $p=0,02$, $p=0,01$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). There was no statistically significant difference between the postoperative blood hTERRA expression levels and the patient-control group ($p=0.25$). In the correlation analysis between postoperative tumor volume and postoperative blood hTERRA level, a positive, moderate, statistically significant relationship was found ($r=0.38$, $p=0.008$). In the literature, tTERRA expression was found to be low in various types of tumor tissues, in relation to telomerase activity, when compared to

normal tissues. In this study, in which the effect of tTERRA and hTERRA expression in meningioma patients was investigated for the first time, it is important to present the findings with preoperative and postoperative comparisons. The results of this study show that especially hTERRA can be an important biomarker in the follow-up of meningioma patients.

Key Words: Gene, Meningioma, TERRA

