



T.C
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KANSERİN NEDEN OLDUĞU PLEVRAL EFÜZYONDA CD133
(PROMİNİN-1) VE HIF1- α (HİPOKSİ İLE İNDÜKLENEN FAKTÖR 1
ALPHA) DÜZEYLERİNİN KLİNİK ÖNEMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

AN EVALUATION OF CLINICAL IMPORTANCE OF CD133
(PROMININ-1) AND HIF1- α (HYPOXIA-INDUCABLE FACTOR-1
ALPHA) LEVELS IN PLEURAL EFFUSION CAUSED BY CANCER

Hazırlayan
Hatice Zerrin ELİBOL

Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Danışman
Doç. Dr. Köksal DEVECİ

TOKAT – 2020



T.C
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KANSERİN NEDEN OLDUĞU PLEVRAL EFÜZYONDA CD133
(PROMİNİN-1) VE HIF1- α (HİPOKSİ İLE İNDÜKLENEN FAKTÖR 1
ALPHA) DÜZEYLERİNİN KLİNİK ÖNEMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

AN EVALUATION OF CLINICAL IMPORTANCE OF CD133
(PROMININ-1) AND HIF1- α (HYPOXIA-INDUCABLE FACTOR-1
ALPHA) LEVELS IN PLEURAL EFFUSION CAUSED BY CANCER

Hazırlayan
Hatice Zerrin ELİBOL

Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Danışman
Doç. Dr. Köksal DEVECİ

TOKAT – 2020

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE
ETİK SÖZLEŞME

Bu belge ile bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp sunulduğumu, bu kural ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

(..../2020)

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı ve Soyadı

Hatice Zerrin Elibol

İmzası

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkanı bulduğum, konu seçimi, yazımı ve tesliminde benden desteklerini esirgemeyen çok değerli danışman hocam Doç.Dr. Köksal DEVECİ'ye, bilgi ve deneyimleri ile eğitim sürecime çok büyük katkıları olan kıymetli hocalarım sayın Dr.Öğr.Üyesi Zeliha Cansel ÖZMEN ve Dr.Öğr.Üyesi Leyla AYDOĞAN'a

Tezin hazırlanmasında destek ve yardımlarından dolayı Arş.Gör.Dr. Ziya HOPA'ya

Hastaların temini ve değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen ve güler yüzleriyle destek olan Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı sayın Dr.Öğr.Üyesi Mustafa KÜPELİ ve Arş.Gör.Dr. Şule Sinem GEDİKBAŞ'a

Eğitim hayatım süresince her zaman yanımda olan iş arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen ve yüksek lisans dönemi boyunca yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

KANSERİN NEDEN OLDUĞU PLEVRAL EFÜZYONDA CD133 (PROMİNİN-1)
VE HIF1- α (HIPOKSI İLE İNDÜKLENEN FAKTÖR 1 ALPHA) DÜZEYLERİNİN
KLİNİK ÖNEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Plevral efüzyon akciğer kanseri ve çeşitli kanserlerde sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Kansere bağlı gelişen plevral efüzyon, kanserin ilk belirtisi olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu çalışmada, kanserin neden olduğu plevral efüzyonu benign efüzyondan ayırt etmede, CD133 ve HIF-1 α 'nın klinik önemini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamıza, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesine başvurmuş plevral efüzyonu olan 33 (K/E 14/19) malign hasta, plevral efüzyonu olan 21 (E/K 9/12) benign hasta ve 24 (11/13) sağlıklı kontrol alındı. Çalışmaya dahil edilen bu üç grubun serum örneklerinden ve malign ile benign grubun plevral sıvı örneklerinden ELISA yöntemi ile CD133 (Prominin-1) ve HIF1- α düzeyleri ölçüldü. Elde edilen sonuçların birbirleriyle ve laboratuvar parametreleri ile ilişkileri değerlendirildi.

Malign ve benign grup serum HIF1- α değerleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Fakat malign ve benign grubun serum ve plevral sıvı değerleri arasında anlamlı farklılık bulunamadı. Serum ve plevral sıvı CD133 (Prominin-1) değerlerinde de gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamadı. Bununla birlikte CD133 (Prominin-1) ve HIF1- α değerleri arasında güçlü pozitif bir ilişki bulundu.

Çalışmamızın sonuçları bize CD133 ve HIF-1 α parametrelerinin birlikte kullanımının kansere bağlı plevral efüzyonlu hastalarda tanılama ve prognozu tahmin etmede yarar sağlayabileceğini düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: Prominin-1, Hipoksi ile İndüklenen Faktör-1 Alpha, Plevral Efüzyon, Malign, Benign

AN EVALUATION OF CLINICAL IMPORTANCE OF CD133 (PROMININ-1) AND
HIF1- α (HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR-1 ALPHA) LEVELS IN PLEURAL
EFFUSION CAUSED BY CANCER

ABSTRACT

Pleural effusion is a common condition in cases of lung cancer and other various cancers. Cancer-induced pleural effusion may appear as the first sign of cancer. In this study, we aimed to evaluate clinical importance of CD133 and HIF-1 α in distinguishing cancer-induced pleural effusion from benign effusion.

33 (F/M 14/19) malignant patients with pleural effusion, 21 (M/F 9/12) benign patients with pleural effusion and 24 (11/13) healthy patients who admitted to Health Research and Application Hospital of Tokat Gaziosmanpaşa University were included in the study. CD133 (Prominin-1) and HIF1- α levels were measured from the serum samples of these three groups included in the study and pleural fluid samples from malignant and benign groups by using the ELISA method. The relationship of the results obtained was evaluated with each other and with the laboratory parameters.

HIF1- α values of the malignant and benign group serums were found to be significantly higher than the healthy control group. However, no significant difference was found between serum and pleural fluid values of malignant and benign groups. No significant difference was also found between serum and pleural fluid CD133 (Prominin-1) values between the groups. However, a strong positive relationship was found between CD133 (Prominin-1) and HIF1- α values.

The results of this study suggested that the combined detection of CD133 and HIF-1 α parameters may be helpful in diagnosis and predicting the prognosis of the patients with cancer-induced pleural effusion.

Keywords: Prominin-1, Hypoxia-inducible Factor-1 Alpha, Pleural Effusion, Malignant, Benign

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK SÖZLEŞME	I
TEŞEKKÜR.....	II
ÖZET	III
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TABLolar LİSTESİ	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kanser Biyokimyası.....	3
2.1.1. Akciğer Kanseri	10
2.1.1.1. Akciğer Kanserinin Sınıflandırılması ve Evrelendirilmesi	11
2.2. Plevral efüzyon	18
2.2.1. Plevranın Anatomisi ve Histolojisi	18
2.2.2. Plevral Sıvı Oluşumu ve Plevral Efüzyon Patofizyolojisi	18
2.2.3. Plevral Efüyonda Klinik Ve Fizik Muayene	19
2.2.4. Görüntüleme Yöntemleri ve Torasentez	20
2.2.5. Plevral Sıvının Değerlendirilmesi	21
2.2.5.1. Plevral Sıvının Trasüda ve Eksüda Ayrımı	22
2.2.5.2. Transüdatif Sıvıya Neden Olan Hastalıkları	23
2.2.5.3. Eksüdatif Sıvıya Neden Olan Hastalıklar	24
2.2.5.4. Plevral Sıvının Biyokimyasal ve Mikrobiyolojik Değerlendirilmesi	25
2.2.5.5. Plevral Sıvının Sitolojik Değerlendirilmesi	26
2.2.5.6. Konjatif Kalp Yetmezliğinde Plevral Sıvı	27
2.2.5.7. Tüberküloz Plörezide Plevral Sıvı	27
2.2.5.8. Parapnömonik Efüzyonlarda Plevral Sıvı	28
2.2.5.9. Ampiyemde Plevral Sıvı	28
2.2.5.10. Kanserde Plevral Sıvı.....	28
2.3. Kök Hücre	30

2.3.1. <i>Kanser Kök Hücreleri</i>	30
2.3.1.1 Prominin-1 (CD 133).....	33
2.4. HIF Proteinleri.....	36
2.4.1. HIF1- α	37
2.4.1.2. <i>HIF1- α ile Kanser İlişkisi</i>	39
3. YÖNTEM	42
3.1. <i>Hastaların Seçimi ve Grupların Oluşturulması</i>	42
3.2. <i>Laboratuvar Ölçümleri</i>	44
3.3. <i>Sonuçların Değerlendirilmesi</i>	46
3.4. <i>Kullanılan Araç Ve Gereçler</i>	47
3.5. <i>Verilerin İstatistiksel Analizi</i>	48
4. BULGULAR.....	49
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	64
6. KAYNAKLAR	78
7. ÖZGEÇMİŞ	108
8. EKLER	109

TABLOLAR LİSTESİ

SAYFA

Tablo 2.1	Akciğer kanserinde TNM sınıflaması T etkeni	13
Tablo 2.2	Akciğer kanserinde TNM sınıflaması N etkeni	15
Tablo 2.3	Akciğer kanseri TNM sınıflaması M etkeni	16
Tablo 2.4	Akciğer kanseri TNM evre grupları	17
Tablo 2.5	Trasüdatif plevral sıvı nedenleri	23
Tablo 2.6	Eksüdatif plevral sıvı nedenleri	24
Tablo 3.1	Çalışmada kullanılan cihaz ve teknik malzemeler	47
Tablo 4.1	Çalışma gruplarının demografik verileri	50
Tablo 4.2	Çalışma parametrelerinin serum düzeylerinin karşılaştırılması	51
Tablo 4.3	Çalışma parametrelerinin plevral sıvı düzeylerinin karşılaştırılması	52
Tablo 4.4	Çalışma grupları serum biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması	54
Tablo 4.5	Çalışma grupları plevral sıvı biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması	56
Tablo 4.6	Çalışma gruplarının venöz kan gazı değerleri	57
Tablo 4.7	Çalışma gruplarının plevral sıvı kan gazı değerleri	58
Tablo 4.8	Çalışma grubu çalışma parametrelerinin birbirleri ile ilişkilerinin değerlendirilmesi	59
Tablo 4.9	Çalışma grubu çalışma parametrelerinin rutin testler ile ilişkilerinin değerlendirilmesi	61
Tablo 4.10	Çalışma grubu rutin testlerinin birbirleri ile ilişkilerinin değerlendirilmesi	64

ŞEKİLLER LİSTESİ

		SAYFA
Şekil 2.1	Kanser hücrelerinin altı temel özelliği	5
Şekil 2.2	Stokastik model ve kanser kök hücre modeli	32
Şekil 2.3	Prominin-1 (CD133)'in membran yapısı	34
Şekil 2.4	Kanser kök hücrelerinde CD133 'ün potansiyel mekanizması:	36
Şekil 2.5	HIF-1 α yapısı	38
Şekil 2.6	HIF-1 α 'nın normoksik ve hipoksik şartlardaki aktivitesi	39
Şekil 2.7	Kanserde aşırı HIF-1 α ekspresyonunun mekanizması	41

KISALTMALAR LİSTESİ

ADENozİN DEAMİNAZ	(ADA)
ADENozİN TRİFOSFAT	(ATP)
ALANİN AMİNOTRANSFERAZ	(ALT)
AMERİKAN KANSER KOMİTESİ	(AJCC)
ARİLHİDROKARBON RESEPTÖR NÜKLEER TRANSLOKATÖR	(ARNT)
ASİDE DİRENÇLİ BASİL	(ARB)
ASPARTAT AMİNOTRANSFERAZ	(AST)
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ	(BT)
C-REAKTİF PROTEİN	(CRP)
DEOKSİRİBO NÜKLEİK ASİT	(DNA)
DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ	(DSÖ)
EJEKSİYON FRAKSİYONU	(EF)
EKOKARDİYOĞRAFİ	(EKO)
EKSTRA SELLÜLER MATRİKS	(ECM)
ENZYME-LİNKED IMMUNO SORBENT ASSAY	(ELISA)
EPİTELYAL MEZANŞİMAL DÖNÜŞÜM	(EMT)

FAS İLE İLİŞKİLİ ÖLÜM PROTEİNİ	(FADD)
FOSFODİTİLİNOSİTOL-3 KİNAZ	(PI3K)
GLUKOZ TAŞIYICISI	(GLUT)
HİPOKSİ İLE İNDÜKLENEN FAKTÖR 1 ALFA	(HIF-1 α)
İYON SEÇİCİ ELEKTROT	(ISE)
KAN ÜRE NİTROJEN	(BUN)
KANSER KÖK HÜCRESİ	(KKh)
KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ	(KHAK)
KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ	(KHDAK)
LAKTAT	(cLAC)
LAKTAT DEHİDROGENAZ	(LDH)
MANYETİK REZONANS	(MR)
MATRİKS METALLOPROTEİNAZ	(MMP-2)
MİKRO RİBO NÜKLEİK ASİT	(mi-RNA)
N-TERMİNAL PRO B-TİPİ NATRİÜRETİK PEPTİT	(NTpro-BNP)
OKSİJEN BAĞIMLI DEGREDASYON	(OBD)
OKSİJEN BAĞIMLI PROLİNHİDROKSİLAZ ENZİMİ	(PHD2)

PARSİYAL KARBONDİOKSİT	(PaCO ₂)
PARSİYAL OKSİJEN	(PaO ₂)
POSTERORANTERİYOR AKCİĞER	(PA)
PRİMER TÜMÖR, BÖLGESEL LENF NODU, METASTAZ	(TNM)
PROTEİN KİNAZ C	(PKC)
STATİSTİCAL PACKAGE FOR SOCIAL SCIENCES	(SPSS)
TNF İLE İLİŞKİLİ APOPTOZ İNDÜKLEYİCİ LİGAND	(TRAIL)
TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR	(TNF)
ULTRASONOGRAFİ	(USG)
ULUSLARARASI AKCİĞER KANSERİ ÇALIŞMASI DERNEĞİ	(IASLC)
ULUSLARARASI KANSER KONTROL BİRLİĞİ	(UICC)
VASKÜLER ENDOTEL BÜYÜME FAKTÖRÜ	(VEGF)
VETERANS ADMINİSTRATİON LUNG STUDY GROUP	(VALSG)
VON HİPPEL-LİNDAU	(pVHL)
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ	(BMI)

1. GİRİŞ

Plevral efüzyon plevral boşlukta oluşan anormal sıvı birikimidir. Plevral efüzyonun gelişmesinde plevral sıvının oluşumu veya absorpsiyonunda meydana gelen anormallikler rol oynar (Lai-Fook, 2004). Plevral efüzyonlar akciğerin primer hastalıklarına bağlı olarak gelişebileceği gibi akciğer dışı sistemik patolojilerde de gelişebilir. Bu gelişen plevral efüzyonun etyolojisini saptamak için plevral sıvının biyokimyasal ve mikrobiyolojik analizleri, sitolojik ve histolojik incelemeleri ve hücre sayımı gibi tanısal yöntemler kullanılmaktadır. Ancak tüm bu tanısal yöntemler kullanılsa bile tanı alamayan vakalar bulunabilmektedir (Collins & Sahn, 1987). Plevral efüzyonun en sık karşılaşılan nedenleri arasında konjestif kalp yetmezliği, tüberküloz, parapnömonik efüzyonlar, ampiyem ve malign hastalıklar yer almaktadır (Metintaş, 2008).

Konjestif kalp yetmezliğine bağlı gelişen plevral efüzyonda tanı, plevral sıvının biyokimyasal analizlerle transüda vafında olduğunun gösterilmesi ile birlikte klinik kriterlere göre konulur (Chakko, S., Caldwell , S., & Sforza , P. 1989). Parapnömonik efüzyon ve ampiyem tanısında, plevral sıvıda pH, LDH ve glikoz gibi biyokimyasal parametreler kullanıldığı gibi sitolojik ve mikrobiyolojik analizler yarar sağlar (Light R. ,2007a). Tüberküloz plörezinin tanısı ise ARB, plevral sıvı ve doku kültürü ile birlikte sitolojik ve histolojik analizde kazeifiye granüloma sonucunun görülmesi ile konulmaktadır (Diacon & vd., 2003).

Kanserin neden olduğu plevral efüzyonlarda ise sitolojik ve histolojik analizlerde malign hücrelerin görülmesi ile tanı konulmaktadır. Ancak sitolojinin tanı duyarlılığı %60 civarındadır (Hooper, Lee, & Maskell, 2010). Bunun dışında kanser hastalarının

sitolojik muayenesinde malign hücreler görülmesi de kanserin indirekt etkisi ile plevral efüzyon oluşabileceğinden başka bir nedenle açıklanamayan efüzyonlarda malign sıvı tanısı konulmaktadır (Bielsa, Martín-Juan , Porcel , & Rodríguez-Panadero , 2008; Bassarova, Nesland, & Davidson, 2006).

Bir kanser kök hücre biyobelirteci olan CD133 (Prominin-1), akciğer kanseri ve diğer metastatik kanserlerde kanser kök hücrelerini temsil eden en iyi ve güvenilir biyobelirteçlerden biridir. Malign hastalıklarda yüksek CD133 ekspresyonun kötü prognoz ve daha agresif tümörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Woo & vd., 2011). Mancini ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kanserin neden olduğu plevral efüzyonların kanser kök hücrelerinin yaşamaları için mükemmel bir ortam olduğunu öne sürmüşlerdir (Mancini & vd., 2011). Ancak bu konudaki yapılan çalışmalar çoğunlukla in vitro yapılmış, klinik aşamada ilerleme kaydedilememiştir.

HIF-1 α 828 amino asitten oluşan, normoksik hücre koşullarında yıkılan, hipoksik koşullarda stabilize olan bir proteindir (Ke & Costa, 2006). Yapılan çalışmalara göre hipoksi ve genetik değişikliklerin etkisiyle salgılanan HIF-1 α 'nın hipoksik tümör mikro-ortamında aşırı ekspresyonunun olduğu görülmüştür (Zhong & vd., 1999). Ren ve arkadaşları akciğer kanseri dokularında sağlıklı akciğer dokularına göre aşırı HIF-1 α ekspresyonu olduğu saptamışlardır (Ren & vd., 2013).

Bizim çalışmamızda kansere neden plevral efüzyonlar da kanser kök hücrelerinin potansiyel bir biyobelirteci olan CD133 (Prominin-1) ve hipoksinin yaygın olduğu tümör mikro-ortamında ekspresyonu artan Hipoksi ile İndüklenen Faktör-1 Alfa (HIF-1 α)'nın serum ve plevral sıvı düzeylerinin klinik önemini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

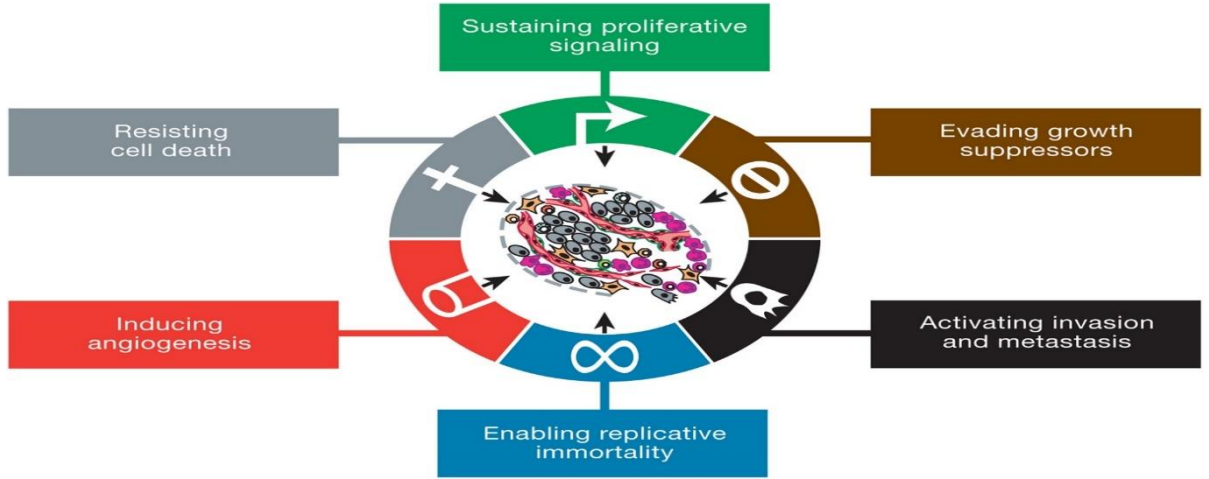
2.1. KANSER BİYOKİMYASI

Tüm dünya da kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık görülen ikinci ölüm nedenini kanserler oluşturmaktadır. Dünya çapında her yıl yaklaşık 7 milyon kişi kanser nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Dünya genelinde ölüme neden olan kanser türleri içerisinde akciğer, mide, kolon, rektum, karaciğer ve meme kanseri bulunmaktadır. Bu kanserleri servikal, özefageal ve prostat kanserleri izlemektedir (Murray, Jacob, & Varghese, 2015, s. 696). Türkiye’de ise en çok görülen kanser tipleri akciğer, meme ve kolorektal kanserlerdir (Sun Turgay, Sarı, & Çeber Türkistanlı, 2005). Birçok kanserin görülme sıklığı yaşla birlikte artabileceği gibi, kimyasallara maruz kalma, virüsler, radyasyon, kronik inflamasyon, tütün ve alkol gibi etmenler de risk faktörleri arasında yer alırlar. Ayrıca bazı kanserlerin görülmesinde kalıtımın rolü olduğu düşünülmektedir (<https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>, 2015). Kanser in insanlara verdiği acının yanı sıra topluma getirdiği ekonomik yük de çok fazla olup git gide artmaktadır. 2010 yılında bu ekonomik yükün yıllık yaklaşık olarak 1,16 trilyon ABD doları olduğu düşünülmektedir (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>, 2018; Murray, Jacob, & Varghese, 2015, s. 696).

Kanser anormal bir gen ifadesinin hücre çoğalması ve hücre ölümünde düzensizliğe neden olduğu çok basamaklı bir süreçtir. Moleküler ve hücre biyolojisi açısından bakıldığında ise kanser, hücre fonksiyonlarındaki benzer moleküler kusurların hücre genlerinde görülen değişikliklerden kaynaklandığı kompleks bir hastalıktır. Buradan anlaşılacağı üzere kanser anormal bir gen ekspresyonu hastalığıdır yani bir genom hastalığıdır (Ruddon, 2007, s. 4-7; (Erdamar, Hacıevliyagil Kazancı, & Gök, 2015, s. 2).

Karsinogenez genetik hasarla başlar. Bu hasar onarılmazsa iki türlü sonuç meydana gelir: Ya apoptozla sonuçlanır ya da düzensiz hücre büyümesi ve kansere neden olur. DNA’da başlıca dört gen sınıfında hasar meydana geldiğinde tümör gelişimi olur. Bu gen sınıflarının içerisinde proto-onkogenler (Örneğin: Ras geni), tümör baskılayıcı genler (Örneğin: P53 geni), DNA tamirinde yer alan genler (Örneğin: NER geni) ve apoptozda yer alan genler (Örneğin: BAX geni) bulunurlar (Murray, Jacob, & Varghese, 2015, s. 697; Nowell P. C., 1976; Miquel & vd., 2005; Agrelo & vd., 2006; Venkitaraman, 2002).

Yapılan çalışmalara göre tümör gelişiminin; normal hücrelerin malign hücrelere dönüşümüne neden olan, her biri başka bir büyüme avantajı sağlayan ve art arda gelen genetik değişikliklerin neden olduğu, Darwin’in evrim teorisine benzer bir mekanizma ile geliştiği düşünülmektedir. Kanserın olağanüstü çeşitliliğini anlamak için kanser karakteristiğinin, hücre fizyolojisindeki altı esas değişikliğin bir sonucu olduğu öne sürülmektedir. Bunlar; proliferatif sinyali sürdürme yeteneği, büyüme supresörlerinden kaçınma, hücre ölümüne direnç gösterme, sınırsız çoğalmayı sağlama, anjiogenezin uyarılması ve invazyon ile metastazı aktive etmedir. Bu yeteneklerin kazanılmasına ortam sağlayan iki özellik tanımlanmıştır. Bunlardan birinci genomik kararsızlık ile mutasyon diğeri ise tümöre neden olan inflamasyondur. Ayrıca enerji metabolizmasının yeniden programlanması, immün yıkımdan kurtulma ve tümör mikro-ortamının kanser hücrelerinin özellikleri olduğu ileri sürülmektedir. (Hanahan & Weinberg, 2000; Hanahan & Weinberg , 2011)



Şekil 2.1. Kanser hücrelerinin altı temel özelliği

Kaynak: (Hanahan & Weinberg, 2000).

Kanser hücrelerinin normal hücre ömrünün çok daha fazlasını sürdürmesine izin veren kronik proliferasyonu sürdürme yetenekleri, dokulardaki homeostazı bozarak onları neredeyse tamamen özgür kılar. Bu hücrelerin proliferasyonunu uyarıcı kolaylaştırıcı sinyaller, karakteristik olarak tirozin kinaz bölgeleri bulunduran büyüme faktörleri tarafından üretilir. Bu söz konusu olan büyüme faktörleri (örneğin; İnsülin ve Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü) hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak özel sinyal yollarındaki görev alan genlerin işlevlerini etkilerler (Hanahan & Weinberg, 2011; Feitelson & vd, 2015; Murray, Jacob, & Varghese, 2015, s. 703-704). Kanser hücreleri normal hücre proliferasyonunu negatif olarak düzenleyen mekanizmaları, genellikle hücre döngüsünde kontrol noktası olan tümör baskılayıcı genlere etki ederek bozarlar. Çoğunlukla çalışmalar RB, TP53, MYC ve RAS genleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Örneğin RB geninin kodladığı protein, hücre döngüsü düzenlemesini hücrenin G1 fazından gereksiz S fazı tekrarına geçmesini engelleyerek gerçekleştirir. Bu gende meydana gelen mutasyon, genin hücre döngüsündeki kontrolünü kaybetmesine neden olur (Hanahan & Weinberg, 2011; Murray, Jacob, &

Varghese, 2015, s. 705; Levine A. J., 1997; Giaccia & Kastan, 1998). Bunun dışında hücre büyüme kontrol mekanizmalarından biri olan temas inhibisyonu mekanizmasında kontrol noktası olan, büyüme sinyallerini baskılayıcı genlerdeki mutasyonda tümör oluşumuna neden olabilmektedir (Curto, Cole, Lallemand, Liu, & McClatchey, 2007; Okada, Lopez-Lago, & Giancotti, 2005).

Yapılan kanser araştırmalarına göre, kanser hücrelerinin hücre ölümü ve sağ kalımı arasındaki homeostatik dengenin sağlandığı programlanmış hücre ölümü mekanizmalarına direnç gösterdiği belirlenmiştir (Amelio, Melino, & Knight, 2011). Örneğin hücre içi oksidatif stres veya DNA hasarı gibi durumlarda normal hücreler apoptoza giderken kanser hücrelerinde proapoptatik veya antiapoptatik genlerdeki mutasyondan dolayı apoptoza direnç gösterildiği görülmüştür (Strasser, Harris, Huang, Krammer, & Cory, 1995; Huang & vd., 1999; Adams & Cory, 2007). Diğer bir hücre ölümü şekli olan otofaji apoptozla birlikte veya bağımsız olarak tümörgeneze karşı tümör baskılayıcı olarak işlev görür. Ancak yapılan son çalışmalar otofajinin ciddi stresli kanser hücrelerini reversibl bir uyku durumuna sokup ilerleyen zamanlarda tekrardan tümör büyümesine neden olabileceğini göstermiştir (Levine & Kroemer, 2008; Mizushima, 2007; White & DiPaola, 2009). Buna benzer olarak nekrotik hücre ölümü, kanserle ilişkili aşırı hücre çoğalmasını dengelerken aynı zamanda yara iyileşmesine benzer şekilde tümör büyümesini tetikleyen inflamatuvar reaksiyonun başlaması için proinflamatuvar sinyaller verir (Hanahan & Weinberg, 2011; Grivennikov, Greten, & Karin, 2010; Zong & Thompson, 2006).

İnsan vücudunda normal hücreler belirli bir kapasiteye kadar çoğalabilirler. Bu durum Hayflick limiti olarak bilinir. Hücrelerin bu sınırın önüne geçmelerine engel iki bariyer bulunmaktadır. Bunlar hücre yaşlanması ve hücre ölümünü içeren kriz

durumudur. Kanser hücreleri bu bariyerleri atlatarak ölümsüz olabilmektedirler (Hanahan & Weinberg, 2011; Shay & Wright , 2000). Organizmada hücre yaşlanması büyük ölçüde telomerlerle ilişkilidir. Telomerler sürekli kısalarak organizmanın yaşlanmasına neden olurlar. Kanser hücrelerinde telomerlere telomer dizisi ekleyen telomerase enziminin aktivitesinin normalin çok üstünde olduğu tespit edilmiştir (Lange , 2002; Blackburn , 2000; Collins & Mitchell, 2002).

Tümör hücrelerinin yaşamlarını sürdürmeleri için kan damarlarına dolayısıyla da anjiyogeneze ihtiyaçları vardır. Tümör hücrelerinde anjiyogenezi başlatan en önemli uyaran hipoksidir. Hipoksi anjiyojenik faktörlerden VEGF (Vasküler Endotel Büyüme Faktörü) düzeylerinin artışını HIF-1 (Hipoksi ile İndüklenen Faktör-1) proteini ile gerçekleştirir. HIF-1 denetiminde meydana gelen VEGF üretimi, anjiyogenezde anahtar rol oynayan otokrin sinyal iletimine neden olur (Tang & vd., 2004; Levy, Levy, Wegner, & Goldberg, 1995). VEGF dışında HIF-1 kontrolünde çalışan başka anjiyojenik faktörlerde mevcuttur. (Hickey & Simon, 2006). Anjiyojenik faktörlerdeki dengesizlik nedeniyle tümör damarları normal damarlara göre anormal ve düzensiz bir yapıya sahiptirler. Aşırı dallanma, kıvrımlar ve kusurlu bir bazal membran bulunduğu sızıntı ve düzensiz kan akışı sık görülür (Baluk, Hashizume, & McDonald, 2005; Nagy, XChang, Shih, Dvorak, & Dvorak, 2010; Dvorak, Nagy, Dvorak, & Dvorak, 1988; Hobbs & vd., 1998; Eberhard & vd., 2000).

Metastaz kanser hücrelerinin primer neoplazmdan kopup uzak organlara yayılmasını ve ısrarla durmadan büyümesini ifade eder. Günümüzdeki standart kanser tedavilerine dirençli olan metastazların tedavisinin önündeki temel engel, kanser hücrelerinin primer neoplazmlarda ve metastazlarda biyolojik heterojenlik göstermesidir (Fidler , 2003). Metastaz çok karmaşık bir süreç olup; primer tümörden kopma,

invazyon, intravazasyon, ekstrasvazasyon, sağ kalım ve büyüme aşamalarından oluşur (Spano, Heck, De Antonellis, Christofori, & Zollo, 2012). Kanser hücrelerinin metastaz yapma yeteneklerini sağlayan özelliklerinden biri ise komşu stroma hücreleri ve ECM (Ekstra Sellüler Matriks) ile iletişim şekillerini değiştirmeleridir. Bu değişiklikler hücre adezyonunda azalmaya da neden olup kanser hücresinin primer tümörden kopmasını kolaylaştırır (Birchmeier & Behrens, 1994; Hazan, Phillips, Qiao, Norton, & Aaronson, 2000; Tomita & vd., 2000; Li, Bennet, & Wang, 2012; Gumbiner, 2000). Metastaza katkı sağlayan bir diğer faktör de kanser hücrelerinin epitelyal mezanşimal dönüşüm (EMT)'le daha hareketli ve dolasıyla daha metastatik hale gelmeleridir (Thiery, Acloque, Huang, & Nieto, 2009; Chaffer & Weinberg, 2011). Bunun dışında birçok kanser hücresi ekstraselüler matriksin parçalanmasına neden olan metalloproteinazları salgılayarak primer tümörden kolayca kopup metastaz yaparlar (Duffy, Maguire, Hill, McDermott , & O'Higgins , 2000; Chambers & Lynn M. Matrisian, 1997).

İnsanlardaki görülen kanserlerde yüksek düzeyde kromozom anormallliği ve mutasyon sıklığı tespit edildiği için kanser hücrelerinin mutator bir fenotipe sahip olduğu düşünülmüştür (Lawrence A. Loeb, 1991). Bu mutasyon birikimi kanser hücrelerinin doğasında var olduğu düşünülen genomik karasızlığa neden olur. Bir tümör hücresinin hayatta kalabilmesi için bu mutasyon birikimine ihtiyacı olduğu düşünülmektedir (Loeb, 1994; Salk, Fox, & Loeb, 2010; Negrini, Gorgoulis, & Halazonetis, 2010).

Kanser alanında yapılan son çalışmalar inflamasyonun tümör mikro ortamının bir bileşeni olduğunu ve neoplastik sürecin tüm basamaklarına etki ettiğini ortaya koymuştur. Büyüme ve gelişmenin devam ettiği tümörlerde anti-tümörjenik immün mekanizma ile pro-tümörjenik inflamatuvar süreç bir arada bulunur. Sonuçta tümör

gelişimini tamamlarsa pro-tümörijenik etki baskın gelmiş demektir (Mantovani, Allavena, Sica, & Balkwill, 2008; Karin , 2006). İnflamatuvar hücrelerinin bağışıklık hücrelerinin fonksiyonunu bozduğu bilinse de bu hücrelerin konakçının tümör gelişimine karşı ortaya çıkardığı bir tepki olduğu da düşünülmektedir (Coussens & Werb, 2002).

Kanser hücrelerinin metabolizmasına bakıldığında hücre büyümesi ve çoğalması için gerekli miktarın çok üzerinde glikoz alımında bulundukları göze çarpmaktadır. Gereksinimin üstünde glikoz alan tümör hücreleri oksijen varlığında bile laktat üretmek üzere aerobik glikoliz yaparlar (Warburg, 1925; Hsu & Sabatini, 2008). ATP üretmek için görünüşte yetersiz bir yol gibi görünen bu glikolizden elde edilen ara ürünler nükleik asit, lipid ve proteinler gibi biyokütle üretiminde kullanıldığından kanser hücrelerine metabolik bir avantaj sağlamaktadır (Heiden, Cantley, & Thompson, 2009). Yüksek miktarda üretilen laktatın tümör ortamındaki pH'ı düşürüp lokal asidoza neden olmasından dolayı, laktatın hücrelerin invazyon yeteneğini artırabildiği düşünülmektedir (Estrella & vd., 2013). Kan akımının az olduğu tümör bölgelerindeki oksijen basıncının düşüklüğü HIF-1 α oluşumunu indükler. HIF-1 α glikozu alıp laktata dönüştüren GLUT-1 gibi glikoz taşıyıcıları ve glikolitik enzim sentezini kodlayan genlerin aktivasyonunu sağladığı için kanser metabolizmasında kilit roldedir (Semenza G. , 2010).

2.1.1. Akciğer kanseri

Akciğer kanseri dünya çapında en sık görülen ve kansere bağlı ölümler arasında birinci sırada yer alan kanser türüdür. Akciğer kanseri 1,8 milyon yeni vaka ile 2012 yılında tüm kanser vakalarının %12.9'unu ve kanser kaynaklı ölümlerin de %19.4'ünü oluşturmaktadır. Bu oran her yıl meme, prostat ve kolon kanseri sebebiyle kaybedilen hasta sayısının toplamında bile daha yüksektir. Ayrıca akciğer kanseri dünya da erkekler arasında en sık görülen kanser iken kadınlarda da 4. sırada yer alır (Ferlay, 2014). Türkiye'de akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türü olup kadınlar da sıklığı 5. sıradadır (Kara, İlter, Keskinçilic, Türkyılmaz, & Hacıkamiloğlu, 2018).

Akciğer kanseri diğer birçok katı tümörlerde olduğu gibi erken dönemde bulgu göstermediğinden ileri evrelerde tanı konulmaktadır. Genellikle tanı konulduktan sonra 5 yıllık sağ kalım oranı %10-15 arasındadır (Beckles, Spiro, Colice, & Rudd, 2003).

Tütün kullanımı akciğer kanseri olgularının yaklaşık olarak %90'ından sorumludur. Diğer etyolojik fatörler arasında; radyasyon, çevresel etmenler, diyet, mevcut malign olmayan akciğer hastalıkları ve kalıtsal yatkınlık sayılabilir (Wright, Shaw, Gruidl, & Michael E, 2000).

Akciğer kanserinin sık görülen semptomları arasında öksürük, dispne ve göğüs ağrısı bulunmaktadır. Ayrıca iştahsızlık ve kilo kaybı gibi primer tümörden bağımsız sistemik yakınmalarda görülmektedir (Krech, Davis, Walsh, & Curtis, 1992).

2.1.1.1. Akciğer kanserinin sınıflandırılması ve evrelendirilmesi

Dünya sağlık örgütünün histolojik sınıflandırmasına göre akciğer kanseri hücre tipi olarak küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) olarak iki ana sınıfa ayrılmıştır. Küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) tüm akciğer kanseri olgularının %10-15'ini kapsar ve tütün kullanımı ile yakından alakalıdır. KHAK hastalarının %90'ından fazlası yaşlı ve ağır sigara kullanıcılarıdır (Goldstraw & vd., 2007; Antony, Bertino, Franklin, Otterson, & Dudek, 2010). Diğer akciğer kanseri tiplerine göre erken yayılma ve uzak metastazla karakterize olup 5 yıllık sağ kalım yaklaşık %5 civarındadır. KHAK hastaları sıklıkla evre III / IV'de tanı alırlar (Walters & vd., 2012). Düşük bir ihtimal olsa da evre I'de tanılama başarılırsa kemoterapi ve radyoterapi ile birlikte kombine yapılan cerrahinin sağ kalım süresini artırabileceği düşünülmektedir (Wakeam & vd., 2017). KHAK erken dönemde kemoterapi ve radyoterapiye duyarlı olmasına rağmen tümörün nüks etmesi kaçınılmaz görülmektedir (Yang & vd., 2016).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tüm akciğer kanserleri arasında görülme sıklığı %85 civarında olup çoğunlukla ileri ve metastatik evrede tanı konulur (Crino, Weder, Meerbeeck, & Felip, 2010). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) kendi histolojik alt tipleri bulunmaktadır. Bunlar; adenokarsinom, skuamoz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinomdur. Adenokarsinom tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %50'sini oluşturur (Ergelen & Çimşit, 2013). DSÖ'nün 2015'te invazivlik derecesine göre yaptığı sınıflandırmada adenokarsinomu; preinvaziv adenokarsinom, minimal invaziv adenokarsinom ve invaziv adenokarsinom olarak üç gruba ayırır (Noguchi & vd., 1995). Diğer tiplerin aksine sigara kullanmayanlarda ve kadınlarda görülür. Genellikle periferik ve subplevral bölgelerde yerleşim gösterip alveoler bronş

epiteli veya bronş mukoza bezlerinden köken alırlar (Ergelen & Çimşit, 2013; Aoki & vd., 2000).

Skvamoz hücreli karsinomun diğer akciğer kanserleri arasında görülme sıklığı %30 olup ülkemizde de en sık görülen akciğer kanseri tipidir. Sigara ile yakından ilişkili olan bu tür erkeklerde daha sık meydana gelir. Tümör genellikle akciğerde sınırlı kalır veya çevre lenf bezleri, kemik ve yumuşak doku invazyonu gösterebilir (Travis, 2011; Ergelen & Çimşit, 2013; <https://www.toraks.org.tr>, 2017). Büyük hücreli akciğer karsinomu en az görülen tip olup görülme sıklığı %10'dur. Hızla büyüyen, uzak organlara erken metastaz yapan, periferik yerleşimli ve kötü prognoza sahip bir kanserdir (<https://www.toraks.org.tr>, 2017; Ergelen & Çimşit, 2013).

Akciğer kanseri tanısı konulduktan sonra hastaların tedavi planının yapılması ve prognozun belirlenmesi için hastalığın en uygun biçimde evrelendirilmesi gerekmektedir. Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışması Derneği (IASLC)'nin 2010 yılında revize ettiği akciğer kanseri için TNM (Primer Tümör, Bölgesel Lenf Nodu, Metastaz) evreleme sistemi, Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) ve Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) tarafından 2016'da yayınlandı (Tablo1-4) (Goldstraw & vd., 2007). Küçük hücreli akciğer kanserinin evrelendirilmesinde hem IASLC'nin önerdiği TNM evrelemesi hem de Veterans Administration Lung Study Group (VALSG) tarafından önerilen evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bunlara göre KHAK sınırlı hastalık yaygın hastalık olarak ikiye ayrılır. Sınırlı hastalık grubunda; tek hemitoraksla sınırlı tümör, aynı ya da karşı taraf hiler, mediastinal, supraclavikular lenf nodu metastazı, aynı tarafta malign plevral efüzyon bulunması yer alırken yaygın hastalık grubunda sınırlı hastalık grubuna girmeyen tümör oluşumu yer alır. Yapılan son çalışmalara göre VALSG'un önerdiği sistem klinik olarak yararlı bulunurken

IASLC'nin önerdiği sistemin ayırt edici gücünün daha yüksek olduğu düşünülmüştür (Mountain, 1986; Micke & vd., 2002).

Tablo 2.1. Akciğer kanserinde TNM sınıflaması T etkeni

	Primer tümör(T)
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor veya balgam veya bronş yıkamalarında malign hücrelerin varlığı ile kanıtlanmış ancak bronkoskopi ve görüntülemelerde tümör görüntülenemiyor.
T0	Primer tümör belirtisi yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	En büyük tümör çapı ≤ 3 cm, akciğer veya viseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon göstermeyen tümör T1a: <2 cm T1b: 2-3 cm
T2	Tümörün 3-7cm olması ya da aşağıdaki özelliklerden birine sahip olması Ana bronş tutulmuş, ancak ana karinaya uzaklık ≥ 2 cm Viseral plevra invazyonu Hiler bölgeye ulaşan fakat bütün akciğeri kapsamayan atalektazi ya da obstrüktif pnömoni T2a: 3-5 cm T2b: 5-7 cm

T3	Tümör> 7 cm ya da tümörün herhangi bir büyüklükte olup aşağıdaki durumlardan birine sahip olması: Göğüs duvarı (Süperior sulkus tümörleri dahil), diyafram, mediastinal plevra, parietal perikard gibi bölgelerden herhangi birine doğrudan invazyon göstermesi Karinaya 2 cm’ den daha yakın ancak ana karinayı tutmayan tümörler Bütün bir akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör Tümörle aynı lobda ayrı tümöral nodül ya da nodüllerin olması
T4	Tümörün herhangi bir boyutta bulunması ve beraberinde mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özefagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birine invaze olması ya da tümörle aynı bölgede fakat farklı lobdaki tümöral nodüllerin bulunması

Kaynak: (Goldstraw & vd., 2007)

Tablo 2.2. Akciğer kanserinde TNM sınıflaması N etkeni

	Bölgesel lenf nodu (N)
NX	Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün doğrudan yayılması ile intrapulmoner lenf bezlerinin tutulması
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Karşı taraf mediastinal, hiler, aynı veya karşı taraf supraklavikuler veya skalen lenf bezi metastazı

Kaynak: (Goldstraw & vd., 2007)

Tablo 2. 3. Akciğer kanseri TNM sınıflaması M etkeni

	Uzak metastaz (M)
MX	Uzak metastazın değerlendirilememesi
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1A	Karşı akciğerde tümöral nodüllerin olması veya plevral nodül ile beraber tümör veya malign plevral (ya da perikardiyal) efüzyon
M1B	Toraks dışı (akciğer, plevra, perikard) veya uzak organ metastaz varlığı

Kaynak: (Goldstraw & vd., 2007)

Tablo 2.4. Akciğer kanseri TNM evre grupları

Gizli karsinoma	TX	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1a, b	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T1a, b	N1	M0
Evre IIB	T2b	N1	M0
Evre IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Evre IIIB	T4	N2	M0
	Herhangi T	N3	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1a, b

(**T**: Tümör, **N**: Bölgesel Lenf Nodu, **M**: Metastaz, **Tis**: in situ karsinom, **TX**: Gizli karsinom)

Kaynak: (Goldstraw & vd., 2007)

2.2. Plevral efüzyon

2.2.1. Plevranın anatomisi ve histolojisi

Plevra akciğerlerin hareket etmesine yarayan yarı geçirgen membran olup, akciğerleri ve interlober fissürleri örten visseral plevra membranı ile mediasten, diyafragma ve göğüs kafesinin iç yüzünü örten parietal plevra membranından oluşur. Bu iki plevral zar pulmoner damarlar, lenfatikler, sinirler ve ana bronşların oluşturduğu hilusta birleşir (Kalaycığlu, 1997; Sahn S. , The Pleura, 1988). Visseral plevra ile parietal plevra arasında 10-20 µm çapında plevral boşluk bulunup bu boşlukta iki membranın birbiri üzerinde kaymasını sağlayan yaklaşık 0.1-0.2 mL/kg plevral sıvı bulunur. Berrak ve renksiz olan bu sıvının içerisinde 1.5g/dL'den az protein, çok miktarda monosit, az miktarda lenfosit, makrofaj, mezotel hücreleri ile polimorfonükleer lökosit olmak üzere hemen hemen 1500 hücre/µL kadar çeşitli hücreler bulunurken eritrosit bulunmaz (Sahn S. , The Pleura, 1988).

Primitif çelomik boşluktan meydana gelen plevral boşluk gestasyonel evrenin üçüncü haftasında mezodermden oluşmaya başlar. Akciğer tomurcuklarının visseral plevraya doğru invajine olmasıyla plevral bir örtü meydana gelir (Broaddus & Light , 1994).

2.2.2. Plevral sıvı oluşumu ve plevral efüzyon patofizyolojisi

Plevral sıvının meydana gelmesinde, sıvının geçtiği membran yüzeyine uygulanan hidrostatik basınç ile onkotik basınçlar, membran kalınlığı ve sıvı kaynağını oluşturan vasküler sistemin plevra membranına olan mesafesi önemlidir. Seruma göre düşük protein içerikli plevral sıvı, plevra membranındaki damarlardan plevral boşluğa ve buradan da aynı hızla lenfatiklere drene olur. Sağlıklı bir kişide 0.1-0.2 mL/kg

oranında olan plevra sıvı miktarı sabitken plevral sıvının oluşumu veya absorpsiyonunda gelişen anormallikler plevral bölgede aşırı sıvı birikimi ile sonuçlanır. Plevral sıvının oluşumu hidrostatik ve onkotik basınç arasındaki dengeye bağımlı olup bu dengeyi Starling Kanunu açıklar. Bu kanuna göre parietal plevradaki kapiller damarlar ile plevral boşluk arasındaki net basınç gradientinden yüksek olduğundan plevral sıvı kapillerden plevral boşluğa geçer. Visseral plevradaki basınç gradienti neredeyse sıfır olduğundan normal koşullarda visseral plevranın plevral sıvıya etkisi yoktur (Light R. , 1995a; Jones, 2002; Miserocchi, 1997). Plevral boşlukta oluşan sıvı birikimi ya plevral sıvı oluşumunun artması ile ya da absorpsiyonunun azalması nedeniyle gelişir. Plevral sıvı artışının altı temel nedeni bulunmaktadır. Bunlar; plevral mikrovasküler dolaşımdaki artan hidrostatik basınç ve azalan onkotik basınç, plevra boşluğundaki negatif basıncın artması, plevral kapiller permeabilite artışı, plevral boşluktaki lenfatiklerin drenajının bozulması ve periton boşluğundan daha düşük basınca sahip plevral alana sıvı geçmesidir. Fazla plevral sıvı birikimi eğer hidrostatik ve onkotik basınç dengesizlikleri nedeniyle geliştirse, oluşan sıvı düşük protein içerikli olur. İnflamasyon veya enfeksiyon özellikle parietal plevral damarlardaki geçirgenliği artırarak plevral sıvı birikimine neden olur. Malign hastalılarda plevral damarlardaki artan permeabiliteye lenfatik tutulum da eklenirse plevral efüzyon daha da artar. Mevcut peritoneal sıvı da diyafragma anomalisi ya da lenfatikler yoluyla plevral alana geçebilir (Miserocchi, 1997; Kayacan, 2001).

2.2.3. Plevral efüzyonda klinik ve fizik muayene

Plevral efüzyonda belirtiler plevral sıvı miktarı ve altta yatan neden bağlı olup en sık görülenler dispne, plöretik ağrı ve öksürüktür. Ayrıca ateş, siyanoz ve çomak parmak gibi belirtiler de görülebilir. Fizik muayene bulguları ise sıvının miktarı ile

ilişkili olup genelde 300 ml'den daha az sıvılarda bulgular görülmez. Eğer sıvı bu miktarın üstünde ise sıvı olan taraftaki akciğerde solunum sesleri azalmıştır. Ayrıca perküsyonda matite, vokal fremitus kaybı ve frotman da fiziksel bulgular arasındadır (Light W. , 2001, s. 42-86; Eyüboğlu, 2003, s. 4-15).

2.2.4. Görüntüleme yöntemleri ve torasentez

Plevral efüzyonda ilk başvuru olan görüntüleme yöntemi düz akciğer grafisidir. Yaklaşık olarak 200 ml ve üzerindeki sıvı Posteroanterior (PA) göğüs grafisi ile saptanabilirken 50 ml kadar olan sıvı ise Lateral göğüs grafisi ile tespit edilebilir. Lateral dekübitis göğüs grafisinin 5-10 ml sıvıları saptayabildiği ortaya konmuştur (Blackmore, Black, Dallas, & Crow, 1996; Ruskin, Gurney, Thorse, & Goodman, 1987). Bir başka başvuru olan yöntem Ultrasonografi (USG) , X ışını içermeyen ve noninvaziv bir yöntem olmasının yanında plevral sıvı aspirasyonunda başarı şansını artırır. Ek olarak sıvı ile kalınlaşma ayırımını iyi yapar ve çok düşük miktardaki sıvıları da tespit eder. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ise toraksı tümüyle görüntülerken plevranın bütün bileşenlerini de değerlendirir. Ancak BT plevral bölgeleri tamamıyla görüntülerken septa gibi ince internal oluşumları tespit etmede USG' den daha düşük hassasiyete sahiptir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR), BT ve USG' ye göre hassas olmasa da malign hastalıklarda göğüs duvarı gibi komşu bölgelere yayılımın tespitinde kullanılabilir (Wang & vd., 2004; Hooper, Lee, & Maskell, 2010).

Torasentez plevral boşluktaki birikmiş fazla sıvının boşaltılmasına denir. Lateral dekübit grafide ya da USG'de 1 cm'den kalın sıvı mevcut ise torasentez uygulanır. Tanısal plevral sıvı numunesi en az 50 ml'lik bir enjektör ile aspire edilmeli, tanısal amacın dışında tek seferde boşaltılacak sıvı miktarı akciğer ödemi gibi

komplikasyonlara sebebiyet vermemek için 1000-1500 ml'den fazla olmamalıdır (Topçu, 2012, s. 212-222; Hooper, Lee, & Maskell, 2010; Sahn S. , The Pleura, 1988).

2.2.5. Plevral sıvının değerlendirilmesi

Plevral sıvının değerlendirilmesinde ilk olarak rengine ve kokusuna bakılmalıdır. Normalde plevral sıvı su gibi berrak ve açık sarı renktedir. Genel anlamda plevral efüzyonda sıvı seröz, hafif kanlı, kanlı ya da pürülan görünümde olur. Bulanık veya süt gibi olan sıvı santrifüj edildiğinde süpernatant berrak ise ampiyemi, hala bulanık ise şilotoraks veya psödoşilotoraksı düşündürür. Çok kanlı plevral sıvı ise malignite, enfarktüsli pulmoner emboli, travma, benign asbestoz plevral efüzyonu ya da post kardiyak injüri sendromu nedeniyle gelişmiş olabilir (Sahn S. , 1987; Villena, López-Encuentra, García-Luján, Echave-Sustaeta, & Álvarez Martínez, 2004; Broaddus & Light , 1994).

Plevral sıvıda hücre sayısı oranları spesifik değildir, ancak yol gösterici olduğundan bakılması faydalıdır. Sağlıklı bir bireyin plevral sıvısındaki hücre sayısı 1000/mm³'ün altında olup çoğunluk mezotel hücre sayısındadır. Mezoteli monositler ve lenfositler takip ederken polimorfnüveli lökosit çok az bulunur (Desai & Wilson , 2000, s. 727-787). Özellikle plevral sıvının hücre sayımında %50'nin üzerinde bir lenfosit hakimiyeti mevcutsa efüzyonun nedeni yüksek olasılıkla ya malignite ya da tüberkülozdur. Daha az sıklıkla kalp yetmezliği de olabilir. Ek olarak plevral sıvının pH'ı ayırıcı tanıda yardımcı bir kriter olmasa da malignitelerde düşük pH'lı plevral sıvıların, daha az sağ kalım süresi, plöredezde düşük başarı ihtimali veyaygın hastalıkla ilgili olduğu ortaya konmuştur (Sahn & Good, 1988; Pettersson & Riska, 1981).

2.2.5.1. Plevral sıvının transüda ve eksüda ayrımı

Akciğerler, plevra ve lenfatiklerde patolojik bir durum olmaksızın yalnızca hidrostatik veya onkotik basınç değişimlerinden kaynaklanan ve serumun ultrafiltratı olan plevral sıvılara trasüdatif plevral sıvı denir. Ancak problem doğrudan akciğer, plevra ya da lenfatiklerdeki patoloji ise bu sıvılara eksüdatif plevral sıvı denir. Eksüdatif plevral sıvılar kapiller geçirgenlik arttığı için yüksek miktarda protein ve hücresel elaman barındırır (National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ., 2011; Dikensoy , 2011, s. 323-330). Plevral efüzyonun tanı aşamasında biyokimyasal olarak ilk yapılması gereken, sıvının transüda-eksüda ayrımının yapılmasıdır. Transüda-eksüda ayrımı için standart olarak Light kriterleri kullanılır. Eğer sıvı eksüda ise nedeninin bulunması için daha ileri ve invaziv tanı metotlarına gereksinim duyulurken transüda çıkması durumunda ileri tetkike gerek yoktur (Light, Macgregor, Luchsinger, & Ball JR, 1972; Lee, Davies, & Light,, 2007).

Light Kriterleri:

- 1- Plevral sıvı protein/serum protein oranı >0.5
- 2- Plevral sıvı LDH/serum LDH oranı >0.6
- 3- Plevral sıvı LDH $>200U$ (veya serum LDH üst sınırının $2/3$ 'ünden yüksek olmasıdır.

Yukarıdaki üç kriterden birinin bulunması durumunda plevral sıvı eksüdadır. Bu kriterlerinden hiçbiri bulunmazsa plevral sıvı transüdadır (Light, Macgregor, Luchsinger, & Ball JR, 1972). Ancak klinik olarak transüda olması beklenilen ve Light

kriterlerine göre eksüda olarak sınıflandırılan sıvılar için Light kriterlerine ek olarak albümin gradienti ve plevral sıvı kolesterol değeri yol gösterebilir. Buna göre ;

- 1- Albümin gradienti : Serum albümin-plevral sıvı albümin >1.2
- 2- Plevral sıvı kolesterol < 60 mg/dl ise sıvı transüda olarak sınıflandırılır (Roth, O'Meara, & Cragun, 1990; Hamm, Brohan, Bohmer, & Missmahl, 1987).

2.2.5.2. Transüdatif sıvıya neden olan hastalıklar

Tablo 2.5. Trasüdatif plevral sıvı nedenleri

En Sık Rastlanan Nedenler	>Konjestif kalp yetmezliği > Siroz
Az Rastlanan Nedenler	>Hipoalbüminemi > Periton diyalizi >Hipotiroidi >Nefrotik sendrom > Mitral stenozu
Çok Az Rastlanan Nedenler	>Konstrüktif perikardit >Ürinotoraks >Meigs sendromu

Kaynak: (Hooper, Lee, & Maskell, 2010)

2.2.5.2. Eksüdatif sıvıya neden olan hastalıklar

Tablo 2.6. Eksüdatif plevral sıvı nedenleri

En Sık Rastlanan Nedenler	>Malignite >Parapnömonik efüzyonlar > Tüberküloz
Az Rastlanan Nedenler	>Pulmoner emboli >Romatoid artrit ve diğer otoimmün plöritler >Benign asbestos efüzyonu >Pankreatit > Post-myokard enfarktüsü > Post-koroner arter bypass grefti
Çok Az Rastlanan Nedenler	>Şilotoraks ve Lenfanjiomiyomatozis > İlaçlar (Metotreksat ,Amiodaron, Fenitoin, Nitrofurantoin, β -blokerler) > Mantar enfeksiyonları

Kaynak: (Hooper, Lee, & Maskell, 2010)

2.2.5.4. Plevral sıvının biyokimyasal ve mikrobiyolojik değerlendirilmesi

Glikoz: Herhangi bir patoloji olmadığında plevral membranlardan kolayca diffüze olan glikoz plevral sıvı ve kanda aynı konsantrasyonda bulunur. Ancak parapnömonik efüzyon, romatoid artrit, malign efüzyon, tüberküloz ve özellikle de ampiyemde düşük konsantrasyondadır ($<60\text{mg/dl}$) (Sahn & Heffner , 2008, s. 209-226).

Laktat Dehidrogenaz: Plevral sıvıdaki düzeyleri transüda-eksüda ayırımında yararlı olmasına karşın eksüdaların ayırıcı tanısında spesifik değildir. Ancak inflamasyon boyutunun sağlam bir göstergesi olduğu ortaya konmuştur (Light R. , 2001a, s. 42-86; Drent, Cobben, Henderson, Wouters, & Dieijen-Visser, 1996).

Total protein: Eksüdatif plevral sıvılarda 3gr/dl 'nin üstünde bulunur. Light kriterleri arasında yer almasına rağmen diğer parametrelerle birlikte kullanılmadığında klinik yararlılığının az olduğu saptanmıştır (Light R. , 2001a, s. 42-86).

Albumin: Plevral sıvı transüda-eksüda ayırımında Light kriterlerine göre üstün olmamasına karşın diüretik kullanan vakalarda plevral sıvının sınıflandırılmasına yardımcı olduğu bilinmektedir (Light R. , 1997).

Bilirubin: Plevral sıvı/serum değeri >0.6 ise %96 duyarlılıkla sıvı eksüda niteliğinde denilebilir, ancak Light kriterlerine göre üstün kabul edilmez (Metintaş & vd., 1997).

Kolesterol ve Trigliserid: Plevral sıvı transüda-eksüda ayırımında, plevral sıvı kolesterolü 50 mg/dl 'nin üzerinde ve plevral sıvı/serum kolesterol oranı >0.3 ise sıvı eksüda olarak kabul edilebilir. Ek olarak Light kriteri ile ayırım yapılamayan olgularda

yardımcı bir kriter sayılabilir (Alataş , 2003, s. 48-65). Plevral sıvı trigliserid düzeyi> 110 mg/dL ise şilotoraks akla gelmelidir. Eğer 50-100 mg/dL arasında ise lipoprotein analizi yapılmalıdır (Kalaycıoğlu , 2001; Alataş , 2003).

Adenozin Deaminaz: Yapılan çalışmalara göre adenozin deaminaz düzeyi 40mg/dl'nin altında olduğunda tüberküloz plöreziyi ekarte ettiği, üstünde olduğunda ise lenfoma, ampiyem, romatoid artrit, maligniteler ve intraselüler enfeksiyonları düşündürmelidir (Light R. , 1995a, s. 36-74; Strankina, Nauta, Straub, & Stam, 1987).

Plevral efüzyonlarda alınan sıvı örneği aerob ve anaerob bakteri, mikobakteri, mantar kültürü ve gram boyama için ekim yapılarak ayırıcı tanıya katkı sağlanmaktadır (Light R. , 2007a, s. 265-267).

2.2.5.5. Plevral sıvının sitolojik değerlendirilmesi

Plevral sıvı sitolojisinde incelenen hücreler; lenfosit lökositler, nötrofil lökositler, eozinofil lökositler, eritrositler, mezotel hücreleri ve malign hücrelerdir. Plevral sıvıdaki nötrofil hakimiyeti plevradaki akut bir durumu yansıtırken genellikle parapnömonik efüzyon, ampiyem ve malignitede görülür. Lenfosit artışı ise immün cevaba bağlı olarak tüberküloz plörezi, malignite, lenfoma sarkoidoz pnömoni gibi durumlarda görülür. Ayrıca malign plevral efüzyonların büyük bir kısmında lenfosit hakimdir. Eozinofil lökositlerinde %12-24 oranında malign etiyoloji işaret ettiği ortaya konmuştur. Eritrositten zengin hemorajik sıvılar ise akciğer kanseri, pulmoner emboli, tüberküloz, mezotelyoma gibi durumlarda görülmektedir. Plevral sıvıda mezotel hücrelerin az bulunması tüberküloz tanısından uzaklaştırır. Plevral sıvıda malign hücrelerin görülmesi ise malign plevral efüzyon tanısı koydururken malign hücre tipleri

arasında ayırım yapmak için immünohistokimya yöntemlerinden yararlanılır (Hooper, Lee, & Maskell, 2010; Davidson, 2004; Plevra Hastalıkları, 2003, s. 76-137).

2.2.5.6. Konjestif kalp yetmezliğinde plevral sıvı

Tüm plevral sıvıların genel olarak %20'sini oluşturur ve transüda vasfındadır. Ancak diüretik tedavisi plevral sıvıdaki protein, lipit ve LDH konsantrasyonunu artırdığı için Light Kriterlerine göre yanlışlıkla eksüda olarak sınıflandırılabilir (Cand, Fernández, Martín, Paya, & Hernández, 2001; Gotsman, Fridlender, Meirovitz, Dratva, & Muszkat, 2001).Yapılan çalışmalara göre kalp yetmezliği tanısında hem plevral sıvı hem de serumda NTpro-BNP düzeylerinin daha hassas bir kriter olduğu ortaya konmuştur (Thomas & Lee, 2013).

2.2.5.7. Tüberküloz plöreziide plevral Sıvı

Tüberküloz plörezi tüberküloz basili olan mycobacteriumtuberculosıs'e karşı gecikmiş bir hipersensitive reaksiyonu sonrası gelişen plevral sıvıdır. Plevral sıvıda aside dirençli bakterinin mikroskopik incelemesi %5'in altında bir duyarlılığa sahipken plevral sıvı kültürü %10-20 oranında bir duyarlılığa sahiptir (Carlos Escudero Bueno, Clemente, & Castro, 1990). Torakoskopik plevra biyopsisinin plevral doku kültürünün ise duyarlılık oranı %70'in üstündedir. Torakoskopi ile elde edilen plevral dokunun histolojik incelemesindeki kazeifiye granüloma sonucu, plevral doku kültürü sonucu ile birlikte yorumlanırsa %100'lük bir duyarlılık sağlanmış olunur (Diacon & vd., 2003). Ayrıca tüberküloz insidansının düşük olduğu ülkelerde lenfosittik plevral efüzyonlarda tüberküloz plöreziyi dışlamak için serum veya kanda düşük adenoazin deaminaz seviyeleri yararlı olabilir (Liang, Shi, Wang, Qin, & Qin, 2008).

2.2.5.8. Parapnömonik efüzyonlarda plevral sıvı

Pnömoni, akciğer apsesi ve bronşektazi gibi enfeksiyonlar sonrası oluşan eksüda vasfındaki plörezilere paranömonik efüzyon denir (Rahman & Davies , 2008, s. 341-362). Plevral sıvıda pH, LDH ve glikoz düzeyleri klinikte yol göstericidir. Parapnömonik plörezide plevral sıvı pH'ı 7,00 ve glikoz düzeyi de 40mg/dl'nin altında ise kötü prognozu işaret eder. Sitolojide nötrofil hakimiyeti mevcuttur. Ayrıca gram boyama ve kültürünün etken saptama başarısı düşüktür (Light R. , 2007b, s. 170-210; Bielsa, Valencia, Ruiz-González, Esquerda, & Porcel, 2014).

2.2.5.9. Ampiyemde plevral sıvı

Plevral sıvının enfekte olmasına yani plevral kaviteye pü dolmasına ampiyem denir. Eksüda vasfında olan bu sıvıda ADA düzeyi, hücre sayımı, gram boyaması, aerob ve anaerob kültürleri, sitolojik incelemesi ve mayide ARB araştırması yapılmalıdır. Plevral sıvıda pü saptanması, plevral sıvı glikozunun 60 mg/dl'nin altında olması hatta sıfıra yakın olması, kan pH'sı normalken plevral sıvı pH<7.20 saptanması ampiyemi düşündürür (Light R. , 2001a, s. 42-86; Light R. , 2002).

2.2.5.10. Kanserde plevral sıvı

Kanser hastalarında plevral efüzyon iki şekilde meydana gelir. Birincisi malign plevral efüzyondur. Malign plevral efüzyonda tanı genelde plevral sıvı sitolojisi veya plevral doku biyopsisinde malign hücrelerin görülmesi ile konulur. Bunun yanında bronkoskopik sitoloji ve histolojinin tanısal yararlığı vardır. Ancak negatif sonuç tümör ihtimalini ekarte ettirmez. Sitolojinin duyarlılığı ortalama %60 civarındadır. Bu yüzden sitolojide ısrarlı olunmalı ve sıvı gönderme üç defa tekrarlanmalıdır. Tanısal verimlilik, örneğin hazırlanmasına, sitoloji tekrarına, tümörün tipine, incelenen sıvının miktarına

(ortalama 50 ml) bağlıdır (Toraks Derneği Yayınları, Toraks Kitapları, 2003, s. 76-137; Hooper, Lee, & Maskell, 2010).

Malign plevral sıvı, ya kanser hücrelerinin akciğer, meme, göğüs duvarından direk yayılımı ile ya pulmoner damarlardan visseral plevraya yayılım ile ya da uzak metastazlardan hematojen yolla parietal plevraya yayılım ile gelişir. Plevral kavitedeki tümör hücreleri parietal plevradaki plevral sıvı drenajını sağlayan lenfatikleri tıkarlar. Plevradaki tümör hücreleri ise plevral membran ve damar permeabilitesini arttırarak efüzyon oluştururlar. Kanser hastalarında plevral efüzyon, plevral kavitede ya da sıvıda kanser hücresi olmasa bile kanserin indirekt etkisi ile oluşabilir. Bu efüzyona paramalign efüzyon denir. Bu tip efüzyon, mediastinal lenf nodunun tümör infiltrasyonu, bronşial tıkanıklık, radyoterapi, kemoterapi, pulmoner emboli, onkotik basınç azalması veya superior vena cava sendromu nedeniyle meydana gelebilir (Bielsa, Martín-Juan , Porcel , & Rodríguez-Panadero , 2008; Bassarova, Nesland, & Davidson, 2006).

Malignite kaynaklı plevral sıvıların hemen hemen hepsi eksüda vasfında olup yalnızca %5'i trasdüda vasfındadır. Kanser hastalarındaki efüzyonların yaklaşık olarak üçte birlik kısmında plevral sıvı pH'sı 6,95-7,29 arasında olup glikoz konsantrasyonu düşük olabilmektedir. Sıvının görünümü çoğunlukla hemorajik, seröz veya serosanjinöz olabilir. Malign plevral efüzyonlarda genelde lenfosit hakimiyeti yaygındır. Ancak %12-24 oranındaki eozinofilik efüzyonlar da maligniteye işaret edebilir. Sitolojideki en büyük zorluk malign mezotelyoma, reaktif mezotelyal proliferasyon ve adenokarsinomun ayrımının yapılmasıdır. Ayrıcı tanıda hücre gruplarının dış konturları, sitoplazmaları, hücre ve nükleusun çapı önemlidir. Ayrıcı tanıdaki problemleri çözmek

için hücre bloğu hazırlanması, histokimyasal, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel analizler kullanılmaktadır (Davidson, 2004; Vavetsi & vd., 2009).

2.3. Kök hücre

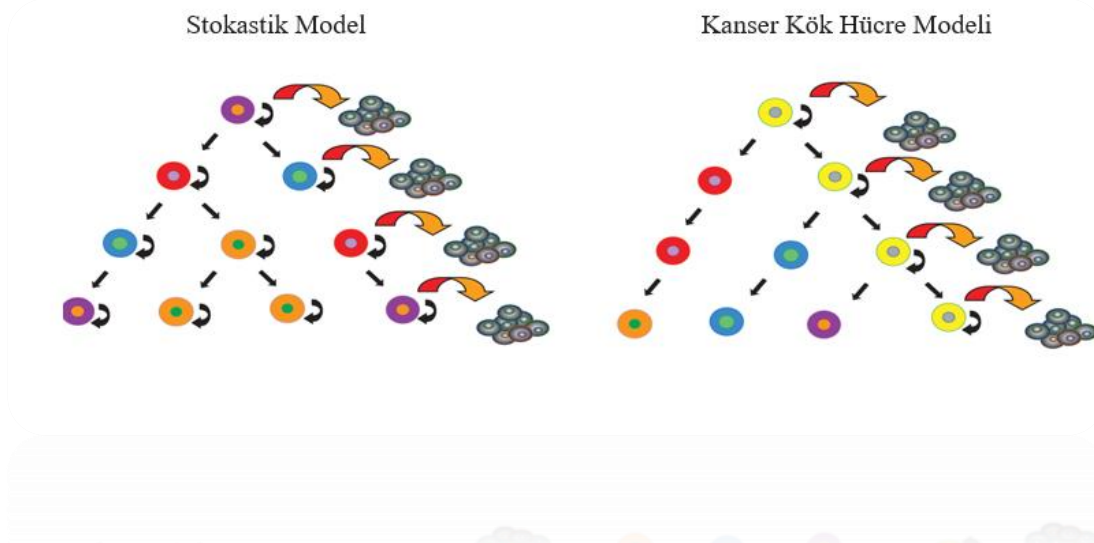
Kök hücre, kendini yenileme, uzun süre bölünebilme, kendilerinden farklı hücrelere dönüşebilme kapasitesine sahip hücrelere denir. Kök hücreler farklılaşma yeteneklerine göre totipotent, pluripotent ve multipotent olmak üzere üç ana grup olarak sınıflandırılırlar. Totipotent kök hücre ilk embriyonik hücre olup tek bir hücreden organizmayı oluşturacak yeteneği olan hücrelerdir. Vücudun bütün hücrelerine dönüşebilme kapasitesine sahip olan bu hücreler embriyonun döllenmeden sonraki 1-3 günlük süre zarfındaki hücre tipidir. Bu hücreler sonrasında pluripotent hücrelere dönüşürler. Pluripotent hücreler ise işlev gören bir organizma oluşturamazlar. Ancak 200 farklı hücre tipine dönüşebilen bu hücrelerden ektoderm, endoderm ve mezoderm germ tabakaları köken alırlar. Multipotent kök hücreler yalnızca bulundukları doku ya da organdaki hücre tiplerine farklılaşma yeteneğine sahip olan öncü hücrelerdir (Lawson, Blatch, & Edkins, 2009; Fortier, 2005; Can, 2008). Hem kök hücre hem de kanser hücrelerinin özelliklerini taşıyan kök hücre alt popülasyonları da mevcut olup bu hücreler kanser kök hücresi (KKH) olarak isimlendirilirler (Rosen & Jordan, 2009).

2.3.1. Kanser kök hücreleri

Kanser hücrelerinin kendi kendilerini yenileme ve farklılaşma kabiliyetlerine sahip olan alt gruplarına kanser kök hücresi denir. Tümör başlatan hücre olarak bilinen bu kök hücreler herhangi bir konakçıya nakledildiğinde kanser gelişimine neden olurlar. Kanser kök hücrelerinin varlığı ilk kez 1994 yılında Akut miyeloid lösemili hastalardan alınan örneklerden akım sitometrisi ile izole edilen CD34+ ile CD38, immün sistemi

baskılanmış farelere transplante edilmiş ve farelerde lösemi olduğu gözlenmiştir (Yu, Pestell, Lisanti, & Pestell, 2012; Lapidot & vd., 1994; Cho & Clarke, 2008). Daha sonra KKH'leri meme, beyin, akciğer, karaciğer, deri gibi solid tümörlerde de tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar KKH'lerini tümörlerden izole etmek için kullanılan hücre yüzey biyobelirteçlerinin doku ve tümör alt tipine özgü olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin bu biyobelirteçlerden CD133 beyin, kolon ve özellikle de akciğer, CD44 ve CD24 ise meme dokusuna özgüdür (Yu & vd., 2010).

Karsinogenez ve tümör heterojenliğini açıklamak için Stokastik (Klonal evrim) ve KKH (hiyerarşik) olmak üzere iki tür kanser kök hücresi teorisi ortaya atılmıştır. Stokastik modelde tümör dokusu içerisindeki her bir hücrenin tümör oluşumuna neden olabileceği savunulmuştur. KKH modeline göre ise, heterojen yapıdaki tümör dokusunda yalnızca bir grup hücre tümör başlatabilirken doku içindeki diğer kanser hücreleri bu yeteneğe sahip değildir ve sonradan da kazanamazlar. Bu alt gruptaki tümör başlatan hücreler yok edilmezse tümör nüksüne neden olacağı düşünülmektedir. Bu yüzden bu hücreler kanser tedavisinde terapötik hedef haline gelmiştir (Nowell P. C., 1976; Ailles & Weissman, 2007). Ancak bu iki model tamamen birbirinin zıttı sayılmaz. Yani stokastik modelin elemanları KKH modelinin bir alt grubu içinde sayılabildiği düşünülmektedir. Kanser kök hücre alınındaki çalışmalar henüz yeni ve devam etmekte olduğundan bu konuda bir fikir birliğine varılamamıştır (Dirks , 2010).



Şekil 2.2. Stokastik model ve kanser kök hücre modeli: Tümör dokusundaki her bir hücrenin tümör oluşumuna neden olabileceğine öne süren Stokastik model(tümörleri oluşturan farklılaşma ve olgunlaşma aşamalarındaki farklı renkli hücreler) veyalnızca küçük bir kanser kök hücre popülasyonunun (sarı hücreler) tümör oluşumuna neden olabileceğini varsayan Kanser Kök Hücre modeli gösterilmektedir. Küçük siyah oklar kendini yenileme, büyük kavisli oklar tümör başlatma yeteneğini temsil eder (Rahman & vd., 2011).

Kanser kök hücrelerinin kendini yenileme, farklılaşma ve tümörgenez mekanizmaları; sinyal yolları, miRNA'lar ve kanser hücrelerinin mikro-ortamındaki sitokinler dahil birçok düzenleyici ağlar yoluyla çok sıkı bir şekilde denetlenir. KKH'leri bu kendini yenileme ve farklılaşma yeteneklerini sürdürebilmek için Hedgehog, Notch, PI3K-Akt ve Wnt / β -catenin gibi sinyal yollarını kullanırlar (DeSano & Xu, 2009; Reya & Clevers, 2005; Behrooz, Syahir, & Ahmad, 2019). Örneğin Wnt / β -catenin sinyal yolağında Wnt ligandının resetörüne bağlanmasıyla aktivasyonu başlar. Bu yolağın anahtar proteini olan sitozolik β -catenin proteini yıkıcı kompleksinden ayrılır ve sitozolde birikir. Sitozolde biriken β -catenin, çekirdeğe girip hedef genlerinin transkripsiyonunu düzenleyerek kök hücrelerin kendi-kendini yenilemesini ve farklılaşmasını sağlar. Bu yolağın anormal aktivasyonu KKH'lerinin çoğalmasına neden olur (Reya, Morrison, Clarke, & Weissman, 2001). Yapılan çalışmalara göre kanser kök hücrelerindeki miRNA'nın anormal ekspresyonu veya

kaybı saptanmıştır. Örneğin akciğer kanserinde let-7 miRNA ailesinin down regülasyonu tespit edilmiştir (Calin & vd., 2004).

Tüm hücrelerin özel mikro ortamları olduğu gibi kök hücrelerinin de kendine özgü bir ortamı (niche) vardır. KKH'lerinin mikro-ortamındaki büyüme faktörleri, sinyal yolları, miRNA'lar ve sitokinler bu hücrelerin kaderini belirler. Bu yüzden bu etkenlerdeki anormallikler nedeniyle KKH'leri kemo-radyoterapi direncine sahiptirler. Dolayısıyla da tümör nüksü ve metastazdan sorumludurlar (Zhang & vd., 2010; Diehn & Clarke, 2006). Bu nedenle KKH'lerine özgü hücre yüzey belirteçleri ve tümörjenik kapasitelerinin anlaşılması kanser tedavisinde KKH'lerinin terapötik hedeflenmesinin hayata geçirilmesine yardımcı olacaktır (Yu, Pestell, Lisanti, & Pestell, 2012).

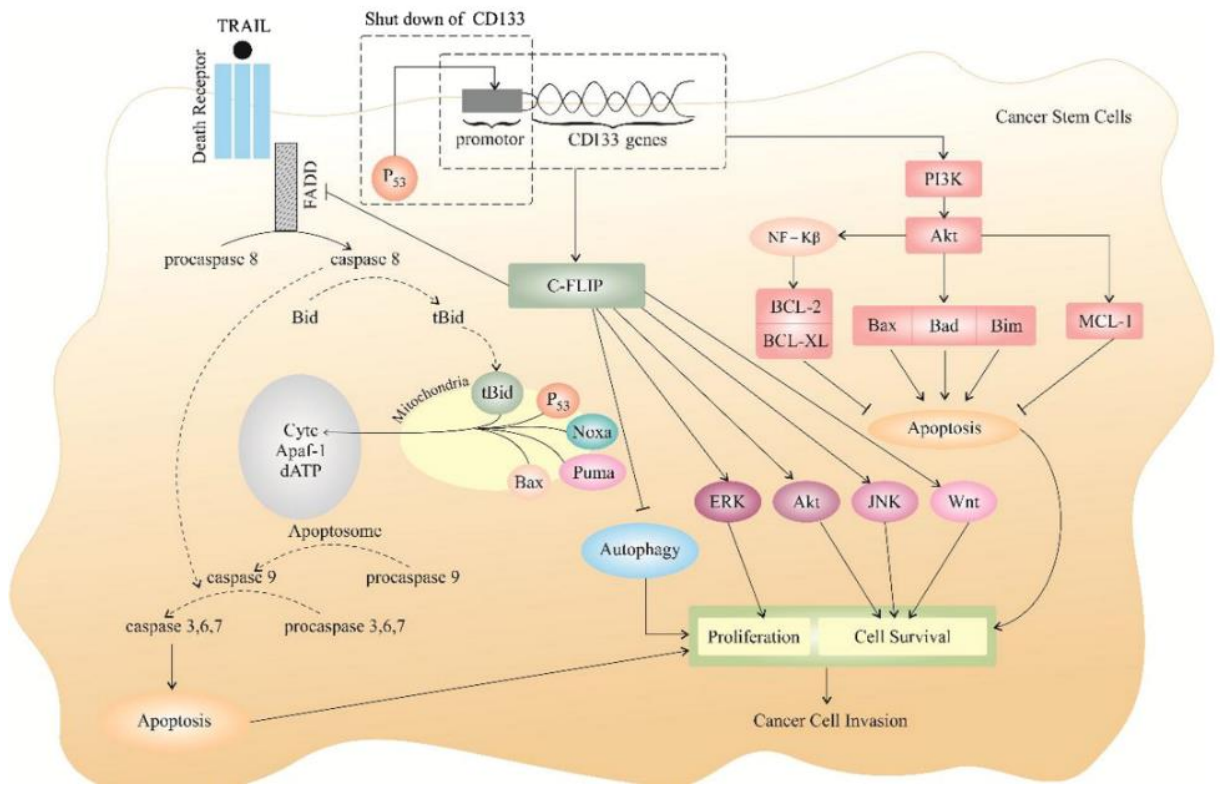
2.3.1.1. Prominin-1 (CD133)

Prominin ailesinin ilk üyesi olan Prominin-1 ilk defa 1997'de fare nöroepitelyal ve insan hematopoetik kök hücrelerini inceleyen bağımsız iki çalışma grubu tarafından tanımlanmış hem kök hem de kanser kök hücrelerinin ortak bir hücre yüzey belirteçidir (Weigmann, Corbeil, Hellwig, & Huttner, 1997; Corbeil, Karbanová, Fargeas, & Jászai , 2013).

CD133 olarak da adlandırılan Prominin-1, insanlarda kromozom 4'te bulunan bir genin ürünü olup, 865 amino asit içeren, 120 kDa ağırlığında kolesterol bağlayıcı pentaspan transmembran glikoproteinidir (Behrooz, Syahir, & Ahmad, 2019; Li Z. , 2013).

CD133 hücreleri hem in vitro hem de in vivo ortamda yüksek metastatik yeteneğe sahip olup epitelyal-mezenşimal geçişlere uğrarlar (Zhang & vd., 2012). CD133 hücreleri akciğer adenokarsinomaları (Okudela & vd., 2012), hepatoselüler karsinomalar (Hou, Zou, Ge, Shen, & Wang, 2012), pankreatik kanserler (Wang & vd., 2012), safra kesesi karsinomaları (Shi & vd., 2010) ve mide kanseri (Wakamatsu & vd., 2012) gibi yüksek metastatik kanserlerde tanımlanmıştır.

CD133 apoptoz mekanizmasındaki indükleyici ligand olan TRAIL ve bu yolağın inhibitörü olan FLIP proteinin ekspresyonlarına etki ederek apoptoza direnç gösterir (Stantic, Dong, Zabalova , Prokopova, & Neuzil, 2008; Zabalova & vd., 2008). Ayrıca CD133, PI3K sinyal yolağını aktive ederek anti-apoptotik faktörlerin artışına ve pro-apoptotik faktörlerin azalmasına neden olur. Apoptoz yolağının inhibitör proteini olan FLIP'in CD133 etkisiyle artan ekspresyonu otofaji ve FADD'yi inhibe ederken ERK, JNK, WNT sinyal yollarını aktive eder. Tüm bu apoptoz ve otofaji olaylarının sonucu ise kanser hücrelerinin istilasındaki artışa neden olur (Zabalova & vd., 2008). Bu apoptoz, otofaji ve benzeri mekanizmalara olan etkilerinden dolayı CD133+ hücreler kemo-radyoterapiye direnç gösterirler (Angelastro & Lamé, 2010). İnsan akciğer kanserinde yapılan çalışmalarda CD133 'ün aşırı ekspresyonu kaynaklı kemoterapiye direnç tespit edilmiştir (Damdinsuren & vd., 2006).



Şekil 2.4. Kanser kök hücrelerinde CD133 'ün potansiyel mekanizması: TRAIL: TNF ile ilişkili apoptoz indükleyici ligand; FADD: Fas ile ilişkili protein ve ölüm domaini; PI3K'lar: fosfatidilinositol 3-kinazlar; Akt:protein kinaz B; ERK yolu: hücre dışı sinyalle düzenlenmiş kinaz; JNK yolu: c-Jun N-terminal kinaz; Wnt yolu (Behrooz, Syahir, & Ahmad, 2019).

2.4. HIF (Hipoksi ile indüklenen faktör) proteinleri

Normal ökaryotik hücreler in vitro olarak kültüre edildiklerinde yaşamlarını sürdürebilmek için %21'lik (150 mmHg PO₂) oksijen konsantrasyonuna gereksinim duyarken, insan vücudundaki hücreler normoksik koşullarda (100-40 mmHg) yaşamlarını sürdürebilirler. Oksijen konsantrasyonu %6'nın altına düştüğü durum organ ve dokular için fonksiyonların bozulduğu hipoksik durumu ifade eder (Semenza G. , 2001a). Bu nedenle organizmalar hipoksik koşullarda hücrelerinin fonksiyonlarını sürdürebilmek için birtakım mekanizmalar geliştirmiştir. Hücreler hipoksik koşullara

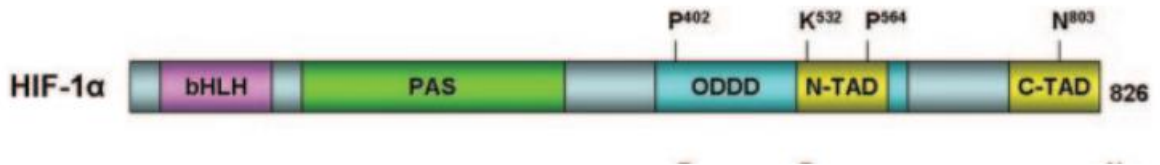
adapte olabilmek için anjiyogenez, demir metabolizması, glikoz metabolizması, hücre çoğalması ve sağ kalım mekanizmalarının kontrolünde bir dizi genin transkripsiyonuna gereksinim duyarlar. Hipoksik şartlarda hücreler tarafından üretilen transkripsiyon faktörü olan hipoksi ile indüklenen faktör (HIF) proteinidir (Wang, Jiang, Rue, & Semenza, 1995).

HIF proteinleri HIF-1, HIF-2, HIF-3 olmak üzere üç tiptedir. Bu üç protein de heterodimerik yapıda olup α ve β alt birimlerinden oluşur. HIF-1 α , HIF-2 α , ve HIF-3 α 'nın α alt birimleri birbirlerinden farklı olsa da hepsinin β alt birimleri ARNT (aril hidrokarbon reseptör nükleer translokator) proteininden oluşur. Bu transkripsiyon faktörlerinden anahtar rol oynayan düzenleyici faktör HIF-1 α proteinidir (Semenza G. , 2000a; Koh & Powis, 2012; Wang & Semenza, 1995).

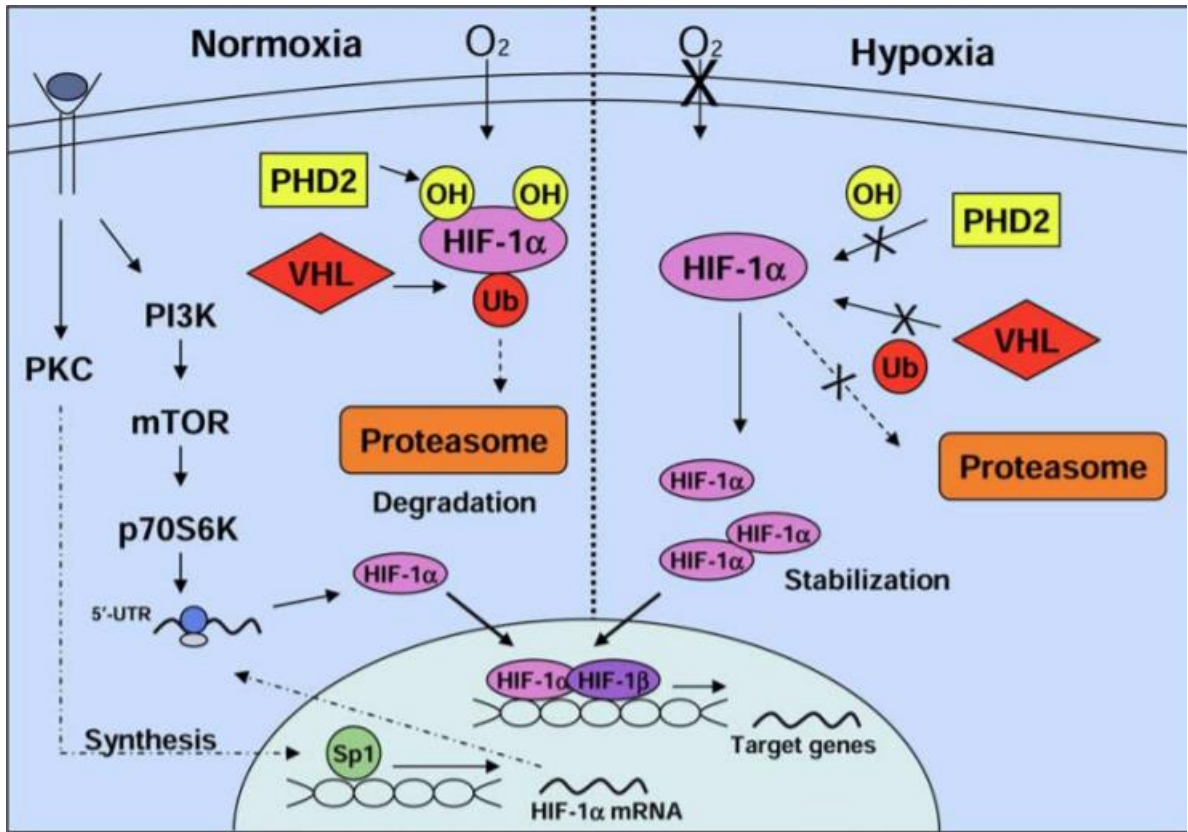
2.4.1. HIF-1 α (Hipoksi ile indüklenen faktör 1 alfa)

HIF-1 α proteini 120 kDa ağırlığında 828 aminoasitten oluşan, normoksik koşullarda yıkılırken hipoksik koşullarda stabilize olan bir proteindir. N terminal ucu dimerizasyon işlemi ve DNA bağlanması için gereken basic-helix-loop-helix-PAS bölgeleri içerir. C terminal ucu ise transkripsiyonel aktivasyonu sağlamaktan sorumludur. HIF-1 α 'nın merkez bölümü prolin-serin-treonin aminoasitlerinden zengin Oksijen Bağımlı Degredasyon (OBD) bölümüdür (Şekil 2.5.) (Semenza G. , 2000a; Li, Ko , & Whitlock Jr, 1996; Ke & Costa, 2006). HIF-1 α aktivitesi hidroksilasyon, asetilasyon, ubiquitinasyon, fosforilasyondan oluşan bir dizi post-translasyonel modifikasyonla düzenlenir (Brahimi-Horn, Mazure, & Pouyssegur, 2005). Oksijen seviyesinin normal olduğu koşullarda HIF-1 α 'nın merkezindeki OBD bölümünde iki

prolin hidroksile olurken, bir lizin asetilasyona uğrar. Bu modifikasyonlar HIF-1 α 'nın pVHL (vonHippel-Lindau)-ubikitin E3 ligaz yıkıcı protein kompleksi ile işaretlenip proteazomal yıkımına neden olur. Prolil hidroksilasyonunda substrat olarak oksijen kullanıldığından hiposik durumunda bu kompleks oluşamaz. Ayrıca lizin aminoasidinin asetilasyonu da hipoksik şartlarda gerçekleşemez. Sonuçta HIF-1 α stabil hale gelir ve çekirdeğe girip heterodimeri HIF-1 β ile kompleks oluşturup hedef genlerine bağlanır (Şekil 2.6.). Şu ana kadar belirlenmiş 100'den fazla gen HIF-1 α tarafından düzenlenir (Huang, Gu, Schau, & Bunn, 1998; Masson, Willam, Maxwell, Pugh, & Ratcliffe, 2001; (Semenza, Nejfelt, Chi, & Antonarakis, 1991; Maxwell & Salnikow , 2004).



Şekil 2.5. HIF-1 α yapısı: HIF-1 α oksijene bağımlı ODDD alanı iki prolin kalıntısının (P) hidroksilasyonu ve bir lizin kalıntısının (K) asetilasyonu ile düzenlenir (Ke & Costa, 2006).

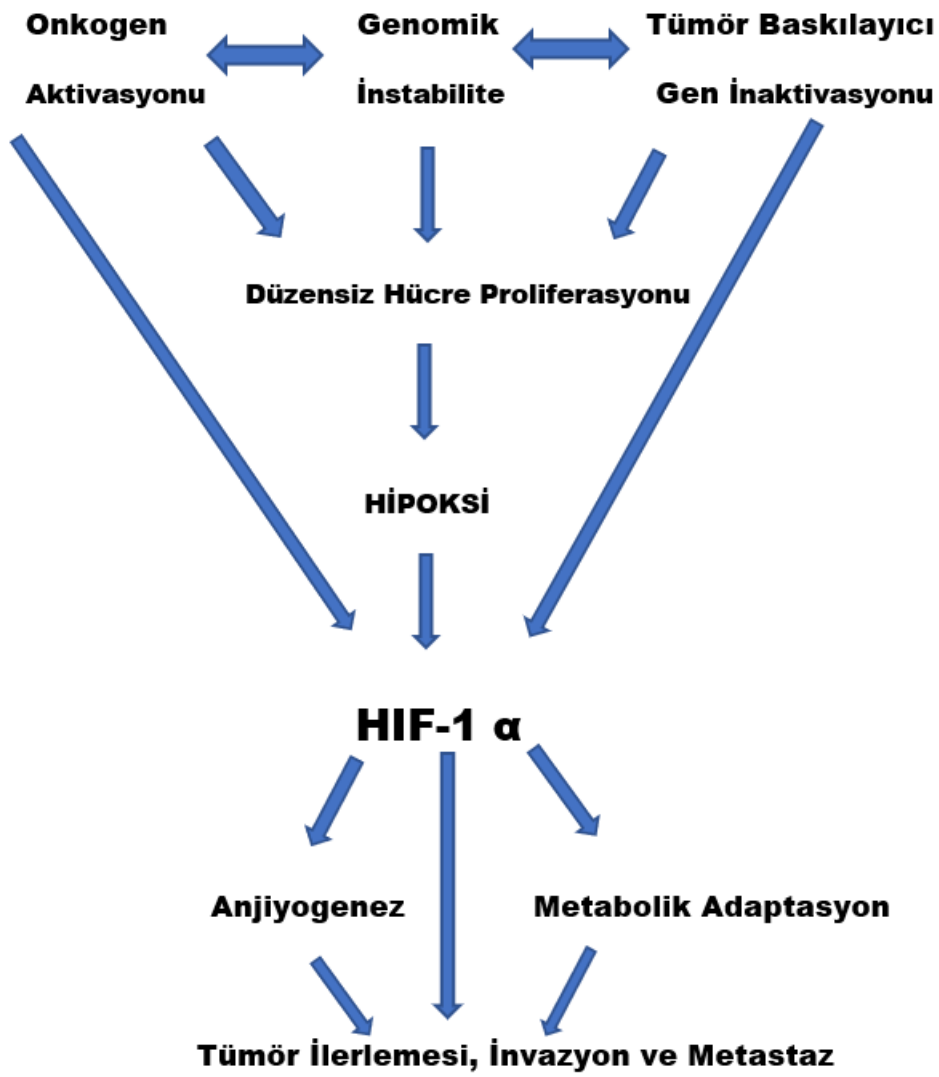


Şekil 2.6. HIF-1 α 'nın normoksik ve hipoksik şartlardaki aktivitesi: Normoksik koşullarda HIF-1 α PHD2 (Oksijen bağımlı prolinhidroksilaz enzimi) tarafından hidroksile edilip, pVHL-ubikitin kompleksi ile işaretlenip parçalanır. Hipoksizde HIF-1 α stabil durumda olup hipoksiye karşı adaptif cevap için gerekli genlerin transkripsiyonuna neden olur. PKC (Protein Kinaz C) ve PI3K (Fosfoditilinositol-3 Kinaz) yolları hiposiden bağımsız normoksik koşullarda HIF-1 α aktivitesini başlatır (Déry , Michaud , & Richard, 2005).

2.4.1.1 HIF-1 α 'nın kanserle ilişkisi

Kanser hücrelerin aşırı hızlı çoğalması oksijen tüketiminin artmasıyla hipoksiye neden olur. Bu yüzden tümör daha fazla damar oluşturmak için VEGF kontrolünde anjiyogenezi uyarır. Ancak tümör dokusundaki aşırı hızlı çoğalan hücre ve damarlar normal oksijen seviyesini koruyamazlar ve sonuçta hipoksiye adaptasyon geliştirirler (Hanahan & Folkman, 1996; Vaupel, Kallinowski, & Okunieff, 1989).

Yapılan çalışmalara göre hipoksi ve genetik değişiklikler gibi uyarılara cevap olarak aşırı HIF-1 α ifadesi geliştiği saptanmıştır (Şekil 2.7.). Akciğer, kolon, prostat kanserlerinin %90'ında aşırı HIF-1 α ekspresyonu görülürken bu organların normal sağlıklı dokularında hiçbir ekspresyon görülememiştir (Zhong & vd., 1999). Tümörlerin aşırı damarlanma ve hipoksiye karşı metabolik adaptasyonu için HIF-1 α 'nın aşırı ekspresyonu önemlidir. Bu da tümörün büyümesi, istila ve metastaz yeteneklerini kazanmasına yardımcı olur (Semenza G. , 2000a). Yapılan çalışmalara göre küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) artmış HIF-1 α seviyeleri tanımlanmış olup, bu artmış HIF-1 α seviyelerinin hastalık evresi, sağ kalım ve tedavi yanıtı ile ilişkili olabileceği ortaya konmuştur (Ren & vd., 2013; Wan & vd., 2011). Birçok immünohistokimyasal araştırmalarda, HIF-1 α 'nın normal doku 'ya göre çok sayıda kanser ve metastazda aşırı bir şekilde arttığı saptanmıştır. Bu veriler HIF-1 α 'nın malign süreçte ve metastatik potansiyelde önemli bir faktör olduğunu gösterdiğinden HIF-1 α 'yı hedef alan anti-kanser tedavilerin yarar sağlayabileceği düşünülmektedir (Zhong & vd., 1999; Höpfl , Ogunshola, Grassmann , 2004).



Şekil 2.7. Kanserde aşırı HIF-1α ekspresyonunun mekanizması:

Kaynak: (Semenza G., 2000a).

3. YÖNTEM

3.1. HASTALARIN SEÇİMİ VE GRUPLARIN OLUŞTURULMASI

Bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 83116987-083 sayılı etik kurul izni ve Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Yönergesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya katılan tüm gönüllülerden Helsinki bildirgesine göre bilgilendirilmiş gönüllü onamları alınmıştır. Çalışma için özel bir hasta takip ve çalışma formu hazırlanmıştır.

Çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2019/17 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Çalışmamızda kullandığımız numuneler Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesine başvurmuş plevral efüzyonlu hastalardan toplamıştır. Bu çalışma için hastalara ilave bir işlem yapılmamış olup tanı ve/veya tedavi amacıyla yapılmış olan torasentez sonucu hastalardan alınmak zorunda olunan plevral sıvıdan ve rutin olarak alınan kanlarından artan örnekler kullanılmıştır. Tüm hastaların ayrıntılı fizik muayene bulguları, hasta öyküsü, radyolojik veriler, demografik ve laboratuvar verileri kaydedilmiştir.

Toplanan plevral sıvılar Light Kriterlerine göre transüda/eksüda olarak sınıflandırılmıştır. Plevral sıvı protein/serum protein oranı >0.5 ise ya da plevral sıvı LDH/serum LDH oranı >0.6 ise ya da plevral sıvı LDH $>200U$ (veya serum LDH üst sınırının 2/3'ünden yüksek olması) ise plevral sıvı eksüda vasıfta, bu değerlerin altında

ise transüda vasıfta olarak saptanmıştır (Light, Macgregor, Luchsinger, & Ball JR, 1972).

Çalışmaya katılan bireylerin beden kitle indeksleri (BMI) vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünerek hesaplanmıştır.

Üç çalışma grubu oluşturulmuştur. Birinci grup malign grup olarak adlandırılmış olup 33 kişiden oluşmaktadır. Kansere bağlı plevral efüzyonu olan malign grupta plevral sıvı/bronş lavajı sitolojisi ve/veya plevral doku/bronşiyal doku biyopsisinde malign hücreler görülen ya da plevral sıvı ya da doku dışındaki başka bir dokuda histolojik olarak saptanmış malignitesi olup başka bir nedenle açıklanamayan plevral efüzyonu olan 33 hasta yer almıştır. Bu hastaların 19'ü erkek, 14'ü kadındır. Bu gruptaki hastaların 31'inin plevral sıvıları eksüda, 2'sinin ise transüda olarak saptanmıştır.

İkinci hasta grubu ise benign grup olarak adlandırılmıştır. Bu grup 21 kişiden oluşmaktadır. Bu hastaların 12'si erkek, 9'u kadındır. Bu gruptaki hastaların dördünün plevral sıvısı transüda, on yedisinin plevral sıvısı eksüda olarak saptanmıştır. Bu gruptaki hastaların ikisinin efüzyonu tüberküloz plörezi, beşinin efüzyonu ampiyem, ikisinin efüzyonu parapnömonik efüzyon ve on ikisinin efüzyonu ise kalp yetmezliğine bağlı gelişmiştir. Tüberküloz plörezili hastaların tanısı plevral doku histolojik incelemelerinde kazeifiye granülamatöz inflamasyon bulgularının saptanmasıyla konulmuştur (Light R. , Tuberculous pleural effusions, 2001, s. 182-195). Parapnömonik efüzyonlu hastaların tanısı sitolojik incelemede iltihap hücrelerinin görülmesi ve hastaların klinik verileri değerlendirilerek konulmuştur. Klinik verileri arasında demografik bilgileri, fizik muayene, klinik bulgular, görüntüleme yöntemleri,

laboratuvar ve mikrobiyolojik sonuçları yer almaktadır. Ampiyemli hastaların tanısı plevral sıvıda pü görülmesi ve klinik verileri değerlendirilerek konulmuştur. Kalp yetmezliğine bağlı plevral efüzyonlu hasta grubunda ekokardiyografi (EKO) sonucu ejeksiyon fraksiyonu (EF) $<40\%$ bulunmuş ve klinik verilerine dayanarak kalp yetmezliği tanısı konulmuştur.

Üçüncü grup ise kontrol grubu olarak adlandırılmış olup bu bireylerin sadece serumları çalışılmıştır. Bu sağlıklı bireylerin yer aldığı kontrol grubu KKY, HT ve DM bulunmayan 23 kişiden oluşmaktadır. Bu gruptaki bireylerin 11'i kadın 12'si erkektir. Bu bireylerden Diyabetes Mellitüs, Hipertansiyon, Konjestif Kalp Yetmezliği ve herhangi bir pulmoner bozukluğu olanlar dışlanmıştır.

3.2. Laboratuvar ölçümleri

Çalışmaya dahil edilen kişilerin torasentez sonrası artan plevral sıvı örnekleri eppendorf tüplere ikiye bölünerek dolduruldu. Rutin tetkikler için bireylerden sarı kapaklı plastik jelli tüplere alınıp artan kan örnekleri 3500 g'de santrifüj edilip ayrılan serumlar eppendorf tüplere ikiye bölünerek dolduruldu. Numuneler ELISA çalışması yapılana kadar -80°C 'de saklandı.

Serum glikoz, BUN, kreatinin, ALT, AST, CRP ve plevral sıvı glikoz değerleri Cobas 501/502 cihazında, Roche Diagnostics ticari kitler kullanılarak immünoturbidimetrik yöntem ile ölçüldü. Serum albümin, total protein, total bilirübin, LDH ve plevral sıvı albümin, total protein, total bilirübin, LDH, kolesterol seviyeleri Cobas 501 cihazında, Roche Diagnostics ticari kitler kullanılarak spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Serum kalsiyum, sodyum, potasyum, klor değerleri Cobas 501 cihazında ISE (iyon seçici elektrot) yöntemi ile belirlendi. Venöz ve plevral sıvı kan

gazı düzeyleri Radiometer ABL800 kan gazı analizörü cihazında ölçüldü. Serum CD133 ve HIF-1 α değerleri ve plevral sıvı CD133 ve HIF-1 α değerleri ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Plevral sıvı ve serum Prominin-1 (CD133) düzeyi ölçümünde Bioassay Technology Laboratory Human Cluster of Differentiation 133 ELISA Kiti kullanılmıştır.

Çalışma prosedürü: Numune ve reaktifler kitteki prosedüre göre uygun sıcaklığa getirildi. Plevral sıvılar 2-8 °C'de 1000xg'de 20 dakika santrifüj edildi. Supernatant hemen ayrıldı. Dondurulmadan önce santrifüj edilip ayrılan serumlar da kitteki prosedüre göre hazırlandı. 8 ng/ml'lik bir standart stok solüsyon hazırlamak için 16 ng/ml'lik 120 μ l standart ve 120 μ l standart diluent karıştırıldı. 15 dakika beklendi. 4 ng/dl, 2 ng/dl, 1ng/dl, 0,5 ng/dl'lik çözeltiler üretmek için standart stok çözelti 1:2 oranında seri dilüsyon yapıldı. Standart dilüent 0 ng/dl olarak kullanıldı. 500 ml'lik yıkama çözeltisi elde etmek için 20 ml 'lik yıkama tamponu konsantresi 25x oranında distile su ile seyreltildi. Numuneler ve reaktifler hazırlandıktan sonra standart kuyucuklara 50 μ l standart eklendi. Örnek kuyucuklara 40 μ l numune eklendi. 10 μ l anti-CD133 antikoru standartlar hariç kuyucuklara eklendi. 50 μ l streptavidin-HRP standart ve numune kuyucuklarına eklendi. Plate yatay çalkalayıcıda karıştırıldı ve 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. 0.35 μ l yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Tüm kuyucuklara 50 μ l substratesolution A ve ardından 50 μ l substratesolution B eklendi. 37 °C'de karanlıkta ortamda 10 dakika inkübe edildi. Her kuyucuğa 50 μ l stop solution eklenip hemen 450 nm'de absorbans okundu.

Plevral sıvı ve serum Human Hypoxia-inducible Factor 1 Alpha (HIF-1 α) düzeyi ölçümünde Bioassay Technology Laboratory Human Hypoxia-inducible Factor 1 Alpha ELISA Kiti kullanılmıştır.

Çalışma prosedürü: Numune ve reaktifler kitteki prosedüre göre uygun sıcaklığa getirildi. Plevral sıvılar 2-8 °C'de 1000xg'de 20 dakika santrifüj edildi. Supernatant hemen ayrıldı. Dondurulmadan önce santrifüj edilip ayrılan serumlar da kitteki prosedüre göre hazırlandı. 8ng/ml'lik bir standart stok solüsyon hazırlamak için 16 ng/ml'lik 120 μ l standart ve 120 μ l standart diluent karıştırıldı. 15 dakika beklendi. 4 ng/dl, 2 ng/dl, 1ng/dl, 0,5 ng/dl'lik çözeltiler üretmek için standart stok çözelti 1:2 oranında seri dilüsyon yapıldı. Standart dilüent 0 ng/dl olarak kullanıldı. 500 ml'lik yıkama çözeltisi elde etmek için 20 ml 'lik yıkama tamponu konsantresi 25x oranında distile su ile seyreltildi. Numuneler ve reaktifler hazırlandıktan sonra standart kuyucuklara 50 μ l standart eklendi. Örnek kuyucuklara 40 μ l numune eklendi. 10 μ l anti- HIF-1 α antikoru standartlar hariç kuyucuklara eklendi. 50 μ l streptavidin-HRP standart ve numune kuyucuklarına eklendi. Plate yatay çalkalayıcıda karıştırıldı ve 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. 0.35 μ l yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Tüm kuyucuklara 50 μ l substratesolution A ve ardından 50 μ l substratesolution B eklendi. 37 °C'de karanlıkta ortamda 10 dakika inkübe edildi. Her kuyucuğa 50 μ l stop solution eklenip hemen 450 nm'de absorbans okundu.

3.3. Sonuçların değerlendirilmesi

Yapılan ELISA çalışması sonucu 450 nm'de elde edilen okuma değerleri hesaplandı. Bu hesaplama işleminde, Microsoft Office Excel 2010 programı yardımı ile standart dilüsyonların okuma değerlerinden elde edilen standart eğri formülü kullanıldı

3.4. Kullanılan araç ve gereçler

Tablo 3.1. Çalışmada kullanılan cihaz ve teknik malzemeler

Cihaz ve Teknik Malzemeler	Marka
Biyokimya Cihazı	RocheHitachiCobas501
Kan Gazı Cihazı	Radiometer ABL 800
ELISA Cihazı	Organon Teknika
Buzdolabı (2-8 ⁰ C)	Uğur
Derin Dondurucu (-80 ⁰ C)	Uğur
Yatay Çalkalayıcı	Frengi rotatorshaker TYZDIII
Vortex	Velp
Santrifüj	Hettich Universal 32 R
Santrifüj	Hettich Rotanto 460 R
Etüv	Memmert
Mikropipet (0.2-2 μ l)	Scorex, tek kanal
Mikropipet (10-100 μ l)	Scorex, tek kanal
Mikropipet (20-200 μ l)	Scorex, tek kanal
Mikropipet (50-300 μ l)	Scorex, 12 kanal

Mikropipet (100-1000µl)	Scorex, tek kanal
Eppendorf	ISOLAB eppendorf tüpü, 1.5 ml'lik
Mezür	ISOLAB uzun form mezür, 500ml
Kronometre	Clip
Balon Joje	ISOLAB 500ml

3.5. İstatistiksel analiz

Veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 18.00 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile verilmiştir. Ortalama değerler; Mean $\pm$ Standart Sapma, ortanca değerler; medyan (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir. Araştırma verilerinin analizi yapılırken öncelikle normal dağılıma bakılmıştır. Normal dağılım testi sonuçlarına göre non-parametrik testlerden ikili gruplar için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki grup arasındaki sıklığın karşılaştırılmasın da Ki -kare testi kullanılmıştır. Çoklu grup karşılaştırılmaları için Anova testi kullanılmıştır. Araştırmanın sürekli değişkenleri arasındaki ilişki için Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık olarak $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza plevral efüzyonu olan 33 malign hasta, plevral efüzyonu olan 21 benign hasta ve 24 sağlıklı kontrol alındı. Malign hasta grubunun ortalama yaşı 65.4 ± 12.3 yıl, benign hasta grubunun ortalama yaşı 70.7 ± 17.2 yıl, sağlıklı kontrol grubunun ortalama yaşı 64.04 ± 12.7 yıl idi.

Hastaların klinik verilerine bakıldığında; Malign grupta 30 (%90.9) kişide dispne bulgusu pozitif bulunurken benign grupta 21 (%100) kişide pozitif bulundu. Malign grupta 28 (%84.8) kişide göğüs ağrısı bulgusu pozitif bulunurken benign grupta 21 (%100) kişide pozitif bulundu. Malign grupta 5 (%15.2) kişide ateş bulgusu pozitif bulunurken benign grupta 5 (%23.8) kişide pozitif bulundu. Ancak malign grubun öksürük görülme oranları [32 (%97) kişi] benign grubun öksürük görülme oranlarından [14 (%66.7) kişi] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 4.1. Çalışma gruplarının demografik verileri

	Malign Grup N:33	Benign Grup N:21	Kontrol Grubu N:24	P Değeri
Yaş (yıl)	65.4±12.3	70.7±17.2	64.04±12.7	0.239**
Cinsiyet (K/E)	14/19	9/12	11/13	0.965*
BOY (cm)	164.3±9.2	166.05±10.6	164.8±7.5	0.792**
KİLO (kg)	70.9±16.5	74.1±13.3	80±17.6	0.117**
BMI	26.1±5.3	27.1±5.7	29.2±5	0.103**

* Ki-Kare Testi

**One Way Anova Testi

p değeri <0.05 anlamlı

Veriler N (%) şeklinde verilmiştir.

Malign grubun yaş ortalaması [65.4±12.3 yıl] benign grubun yaş ortalamasından [70.7±17.2 yıl] düşük, kontrol grubunun yaş ortalamasından [64.04±12.7 yıl] ise büyük bulunmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Malign gruptaki bireylerin 14'ünün (%42.4) kadın, 19'unun (%57.6) erkek; benign gruptaki bireylerin 9'unun kadın (%42.9), 12'sinin (%57.1) erkek; kontrol grubundaki bireylerin ise 11'inin (%45.8) kadın, 13'ünün (%54.2) erkek olduğu bulunmasına rağmen aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Malign grubun boy ortalamaları [164.3±9 cm] benign grubun boy ortalamalarından

[166.05±10.6 cm] düşük, kontrol grubunun boy ortalamalarından [164.8±7.5 cm] büyük bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Malign grubun kilo ortalamaları [70.9±16.5 kg] benign grubun kilo ortalamalarından [74.1±13.3 kg] farklı değilken, kontrol grubunun kilo ortalamalarından [80±17.6 kg] düşük bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Malign grubun BMI ortalamaları [26.1±5.3] benign grubun BMI ortalamaları [27.1±5.7] ve kontrol grubunun BMI ortalamalarından [29.2±5] düşük bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 4.2. Çalışma parametrelerinin serum düzeylerinin karşılaştırılması

	Malign Grup N:33	Benign Grup N:21	Kontrol Grubu N:24	P Değeri
CD133 (ng/ml)	2.84±1.67	2.62±2.0	2.42±2.63	0.755
HIF-1 α (ng/ml)	2.69±1.70 ^a	2.49±1.50	1.62±0.72	0.018*
CD133- HIF-1 α Oranı	1.10(0.52-1.41)	0.87 (0.17-1.94)	0.92 (0.06-1.93)	0.264

One Way Anova Testi

Tukey Testi

*p değeri <0.05 anlamlı

^aKontrol grubundan $p<0.05$ anlamlı farklılık

Malign grubun ortalama serum CD133 değeri [2.84 ± 1.67 ng/ml] benign grubun ortalama serum CD133 değeri [2.62 ± 2.0 ng/ml] ve kontrol grubu ortalama serum CD133 değerinden [2.42 ± 2.63 ng/ml] yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Malign grubun serum CD133- HIF-1 α Oranı [$1.10(0.52-1.41)$] benign grubun serum CD133- HIF-1 α oranı [$0.87 (0.17-1.94)$] ve kontrol grubu serum CD133- HIF-1 α oranından [$0.92 (0.06-1.93)$] yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Malign grubun ortalama serum HIF-1 α değerleri [2.69 ± 1.70 ng/ml] benign grubun ortalama serum HIF-1 α değerlerinden [2.49 ± 1.50 ng/ml] yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Malign grubun ortalama serum HIF-1 α değerleri [2.69 ± 1.70 ng/ml] kontrol grubu ortalama serum HIF-1 α değerlerinden [1.62 ± 0.72 ng/ml] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 4.3. Çalışma parametrelerinin plevral sıvı düzeylerinin karşılaştırılması

	Malign Grup N:33	Benign Grup N:21	P Değeri
CD133(ng/ml)	4.49 (3.61-6.18)	6.40 (1.18-7.43)	0.238
HIF-1 α (ng/ml)	2.84 (1.98-7.67)	2.68 (0.89-4.26)	0.936
CD133/HIF-1 α Oranı	1.50 (0.78-2.41)	1.74 (1.20-2.76)	0.545

Man Whitney U testi

Maling grubun plevral sıvı CD133 değerleri [4.49 (3.61-6.18) ng/ml] benign grup plevral sıvı CD133 değerlerinden [6.40 (1.18-7.43) ng/ml] düşük bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Maling grubun plevral sıvı HIF-1 α değerleri [2.84 (1.98-7.67) ng/ml] benign grup plevral sıvı HIF-1 α değerlerinden [2.68 (0.89-4.26) ng/ml] yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Malign grubun plevral sıvı CD133/HIF-1 α Oranı [1.50 (0.78-2.41)] benign grup plevral sıvı CD133/HIF-1 α Oranından [1.74 (1.20-2.76)] düşük bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 4.4. Çalışma grupları serum biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

	Malign Grup N:33	Benign Grup N:21	Kontrol Grubu N:24	P Değeri
Glikoz (mg/dL)	135.05±56.3	135.1±62.4	104.7±22.2	0.191
BUN (mg/dL)	16.05 (8.47-63.0) ^b	28.80 (10.80-144.56) ^a	16.72 (6.22-38.0)	0.001*
Kreatinin (mg/dL)	0.82 (0.30-3.12) ^b	1.04 (0.56-8.66) ^a	0.81 (0.57-1.57)	0.026*
Kalsiyum(mmol/L)	8.71±0.70 ^a	8.66±0.73 ^a	9.19±0.65	0.021*
Sodyum(mmol/L)	136.96±3.23	136.58±7.24	135.56±23.31	0.934
Potasyum(mmol/L)	4.61 (2.86-6.0)	4.32 (3.37-5.80)	4.81 (4.15-143.0)	0.331
Klor(mmol/L)	98.4±4.48	96.6±9.64	99.85±20.4	0.748
ALT (U/L)	21.15±22.01	18.26±17.01	25.62±34.02	0.643
AST (U/L)	26.22±21.08	32.92±52.72	27.45±33.12	0.810
CRP (mg/L)	93.37 (2.63-376.80) ^{a,b}	32.44 (1.46-388.0) ^a	4.65 (0.54-145.0)	0.001*

Albümün (gr/dL)	3.33±1.62	3.27±0.78	3.97±0.78	0.089
Total Protein (gr/dL)	6.50±0.98	6.23±1.03	6.73±0.65	0.196
Total Bilirubin (mg/dL)	0.79±1.40	0.80±0.77	0.48±0.30	0.456
LDH (U/L)	260.0 (151.0-692.0)	256.0 (151.0-7238.0)	191.50 (155.0-339.0)	0.228

One Way Anova Testi

Tukey Testi

*p değeri <0.05 anlamlı

^aKontrol grubundan p<0.05 anlamlı farklılık

^bBenign gruptan p<0.05 anlamlı farklılık

Malign grubun BUN değerleri [16.05 (8.47-63.0) mg/dL] benign grup BUN değerlerinden [28.80 (10.80-144.56) mg/dL] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p<0.05). Benign grubun BUN değerleri [28.80 (10.80-144.56) mg/dL] kontrol grubu BUN değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.05). Malign grubun kreatinin değerleri [0.82 (0.30-3.12) mg/dL] benign grup kreatinin değerlerinden [1.04 (0.56-8.66) mg/dL] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p<0.05). Benign grubun kreatinin değerleri [1.04 (0.56-8.66) mg/dL] kontrol grubu kreatinin değerlerinden [0.81(0.57-1.57) mg/dL] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.05). Malign grup ortalama kalsiyum değerleri [8.71±0.70 mmol/L] ve benign grup ortalama kalsiyum değerleri [8.66±0.73 mmol/L]

kontrol grup ortalama kalsiyum değerlerinden $[9.19 \pm 0.65 \text{ mmol/L}]$ istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p < 0.05$). Malign grup CRP değerleri $[93.37 (2.63-376.80) \text{ mg/L}]$ benign grup CRP değerleri $[32.44 (1.46-388.0) \text{ mg/L}]$ ve kontrol grubu CRP değerlerinden $[4.65 (0.54-145.0) \text{ mg/L}]$ istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0.05$). Benign grup CRP değerleri $[32.44 (1.46-388.0) \text{ mg/L}]$ kontrol grubu CRP değerlerinden $[4.65 (0.54-145.0) \text{ mg/L}]$ istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 4.5. Çalışma grupları plevral sıvı biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

	Malign Grup N:33	Benign Grup N:21	P Değeri
Glikoz(mg/dL)	128.20 (12.40-358.30)	95.18 (0.0-294.80)	0.046*
Albümin(gr/dL)	2.55 (1.02-3.21)	2.05 (1.07-3.04)	0.023*
Total Protein(gr/dL)	4.40 (2.00-8.20)	3.54 (1.89-5.25)	0.135
Total Bilirübin(mg/dL)	0.71 (0.20-3.43)	0.70 (0.30-3.76)	0.377
LDH(U/L)	262.0 (79.0-1639.0)	189.0 (65.0-1202.0)	0.419
Kolesterol(mg/dL)	70.85 (29.0-139.30)	63.30 (26.70-79.70)	0.006*

Man Whitney U testi *p değeri < 0.05 anlamlı

Malign grubun plevral sıvı glikoz değerleri [136.50 (12.40-358.30) mg/dL] benign grubun plevral sıvı glikoz değerlerinden [114.10 (74.60-249.80)mg/dL] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). Malign grubun plevral sıvı albümin değerleri [2.55 (1.02-3.21) gr/dL] benign grubun plevral sıvı albümin değerlerinden [2.05 (1.07-3.04) gr/dL] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). Malign grubun plevral sıvı kolesterol değerleri [70.85 (29.0-139.30) mg/dL] benign grubun plevral sıvı kolesterol değerlerinden [63.30 (26.70-79.70) mg/dL] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$).

Tablo 4.6. Çalışma gruplarının venöz kan gazı değerleri

	Malign Grup N:33	Benign Grup N:21	P Değeri
pH	7.41 (7.30-7.53)	7.33 (7.30-7.44)	0.03*
PaCO ₂ (mmHg)	41.0 (31.70-71.0)	54.70 (36.30-81.50)	0.279
PaO ₂ (mmHg)	35.20 (15.60-72.40)	31.0 (0.0-48.50)	0.317
cLac (mmol/L)	1.55 (0.70-3.40)	1.10 (0.50-2.90)	0.009*

Man Whitney U testi

*p değeri <0.05 anlamlı

Malign grubun venöz kan gazı pH değerleri [7.41 (7.30-7.53)] benign grubun venöz kan gazı pH değerlerinden [7.33 (7.30-7.44)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). Malign grubun venöz kan gazı cLac değerleri [1.55 (0.70-3.40) mmol/L] benign grubun venöz kan gazı cLac değerlerinden [1.10 (0.50-2.90) mmol/L] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$).

Tablo 4.7. Çalışma gruplarının plevral sıvı kan gazı değerleri

	Malign Grup N:33	Benign Grup N:21	P Değeri
pH	7.45 (7.12-7.63)	7.37 (7.33-7.49)	0.038*
PaCO ₂ (mmHg)	33.70 (0.0-53.80)	43.70 (31.20-78.80)	0.002*
PaO ₂ (mmHg)	151.0 (47.10-164.0)	113.0 (49.0-154.0)	0.008*
cLac (mmol/L)	2.30 (0.10-9.30)	2.70 (0.80-7.30)	0.324

Man Whitney U testi

*p değeri <0.05 anlamlı

Malign grubun plevral sıvı kan gazı pH değerleri [7.45 (7.12-7.63)] benign grubun plevral sıvı kan gazı pH değerlerinden [7.37 (7.33-7.49)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). Malign grubun plevral sıvı kan gazı PaCO₂ değerleri [33.70 (0.0-53.80) mmHg] benign grubun plevral sıvı kan gazı PaCO₂ değerlerinden [43.70 (31.20-78.80) mmHg] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.05$). Malign grubun plevral sıvı kan gazı PaO₂ değerleri [151.0 (47.10-164.0) mmHg] benign grubun plevral sıvı kan gazı PaO₂ değerlerinden [113.0 (49.0-154.0) mmHg] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$).

Tablo 4.8. Hasta grubu çalışma parametrelerinin birbirleri ile ilişkilerinin değerlendirilmesi

		Serum CD133	Serum HIF-1 α	Plevral Sıvı CD133	Plevral Sıvı HIF-1 α	Serum CD133- HIF-1 α Oranı	Plevral Sıvı CD133- HIF-1 α Oranı
Serum CD133	r	1	0.910	0.544	0.698	0.423	-0.213
	p	-	0.00*	0.00*	0.00*	0.00*	0.126
Serum HIF-1 α	r	0.910	1	0.578	0.824	0.100	-0.206
	p	0.00*	-	0.00*	0.00*	0.397	0.138
Plevral Sıvı CD133	r	0.544	0.578	1	0.526	0.159	0.355
	p	0.00*	0.00*	-	0.00*	0.255	0.009*

Plevral Sıvı HIF-1 α	r	0.698	0.824	0.526	1	0.042	-0.460
	p	0.00*	0.00*	0.00*	-	0.763	0.001*
Serum CD133- HIF-1 α Oranı	r	0.423	0.100	0.159	0.042	1	-0.046
	p	0.00*	0.397	0.255	0.763	-	0.743
Plevral Sıvı CD133- HIF-1 α Oranı	r	-0.213	-0.206	0.355	-0.460	-0.046	1
	p	0.126	0.138	0.009*	0.001*	0.743	-

Çalışma parametreleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelendiğinde, serum CD133 ile serum HIF-1 α değerleri arasında güçlü pozitif bir ilişki bulundu ($r = 0.910$ $p = 0.00$). Serum CD133 ile plevral sıvı CD133 değerleri arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki bulundu ($r = 0.544$ $p = 0.00$). Serum CD133 ile plevral sıvı HIF-1 α değerleri arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki bulundu ($r = 0.698$ $p = 0.00$). Serum CD133 ile serum CD133- HIF-1 α Oranı arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki bulundu ($r = 0.423$ $p = 0.00$). Serum HIF-1 α ile plevral sıvı CD133 değerleri arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki bulundu ($r = 0.578$ $p = 0.00$). Serum HIF-1 α ile plevral sıvı HIF-1 α değerleri arasında güçlü pozitif bir ilişki bulundu ($r = 0.824$ $p = 0.00$). Plevral sıvı CD133 ile plevral sıvı HIF-1 α değerleri arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki bulundu ($r = 0.526$ $p = 0.00$). Plevral sıvı HIF-1 α ile plevral sıvı CD133- HIF-1 α Oranı arasında orta düzeyde negatif bir ilişki bulundu ($r = -0.460$ $p = 0.001$).

Tablo 4.9. Hasta grubu çalışma parametrelerinin rutin testler ile ilişkilerinin değerlendirilmesi

		Serum CD133	Serum HIF-1 α	Plevral Sıvı CD133	Plevral Sıvı HIF-1 α	Serum CD133- HIF-1 α Oranı	Plevral Sıvı CD133- HIF-1 α Oranı
Plevral Sıvı Albümin	r	0.343	0.349	0.317	0.233	0.051	-0.008
	p	0.014*	0.012*	0.023*	0.099	0.721	0.954
Serum Albümin	r	-0.023	0.156	0.041	0.381	-0.144	-0.131
	p	0.847	0.186	0.768	0.005*	0.220	0.349
Serum Glikoz	r	0.044	-0.053	0.040	-0.303	0.160	0.211
	p	0.716	0.660	0.782	0.031*	0.180	0.136
Serum BUN	r	0.131	0.188	0.358	-0.082	-0.098	0.652
	p	0.281	0.119	0.011*	0.577	0.420	0.00*
Serum Kreatinin	r	0.202	0.247	0.291	0.065	-0.075	0.512
	p	0.087	0.035*	0.036*	0.645	0.526	0.00*
Serum Sodyum	r	-0.030	0.077	0.152	0.183	-0.361	-0.005
	p	0.802	0.525	0.296	0.207	0.002*	0.973
Serum Potasyum	r	0.021	-0.081	0.034	0.059	0.392	0.031
	p	0.866	0.504	0.817	0.689	0.001*	0.830

Serum Klor	r	-0.069	0.019	0.057	0.319	-0.336	-0.278
	p	0.583	0.881	0.709	0.033*	0.006*	0.065
Serum AST	r	0.037	0.081	0.125	0.293	-0.134	-0.168
	p	0.763	0.514	0.403	0.046*	0.277	0.259

Korelasyon analizi

Çalışma parametreleri ile rutin testler arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelendiğinde; plevral sıvı albümin ile serum CD133 değeri arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki bulundu ($r = 0.343$ $p = 0.014$). Plevral sıvı albümin ile serum HIF-1 α değeri arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki bulundu ($r = 0.349$ $p = 0.012$). Plevral sıvı albümin ile plevral sıvı CD133 değeri arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki bulundu ($r = 0.317$ $p = 0.023$). Serum albümin ile plevral sıvı HIF-1 α değeri arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki bulundu ($r = 0.381$ $p = 0.005$). Serum glikoz ile plevral sıvı HIF-1 α değeri arasında orta düzeyde negatif bir ilişki bulundu ($r = -0.303$ $p = 0.031$). Serum BUN ile plevral sıvı CD133 değeri arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki bulundu ($r = 0.358$ $p = 0.011$). Serum BUN ile plevral sıvı CD133- HIF-1 α Oranı arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki bulundu ($r = 0.652$ $p = 0.00$). Serum kreatinin ile serum HIF-1 α değeri arasında zayıf pozitif bir ilişki bulundu ($r = 0.247$ $p = 0.035$). Serum kreatinin ile plevral sıvı CD133 değeri arasında zayıf pozitif bir ilişki bulundu ($r = 0.291$ $p = 0.036$). Serum kreatinin ile plevral sıvı CD133- HIF-1 α Oranı arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki bulundu ($r = 0.512$ $p = 0.00$). Serum sodyum ile serum CD133- HIF-1 α Oranı arasında orta düzeyde negatif bir ilişki bulundu. ($r = -0.361$ $p = 0.002$). Serum potasyum ile serum CD133- HIF-1 α Oranı arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki bulundu ($r = 0.392$ $p = 0.001$). Serum klor ile plevral sıvı HIF-1 α değeri ile orta düzeyde pozitif

bir ilişki bulundu ($r = 0.319$ $p = 0.033$). Serum klor ile serum CD133- HIF-1 α Oranı arasında orta düzeyde negatif bir ilişki bulundu ($r = -0.336$ $p = 0.006$). Serum AST ile plevral sıvı HIF-1 α değeri arasında zayıf bir pozitif ilişki bulundu ($r = 0.293$ $p = 0.046$).

Tablo 4.10. Hasta grubu rutin testlerinin birbirleri ile ilişkilerinin değerlendirilmesi

		Plevral sıvı LDH	Plevral sıvı Kolesterol
CRP	r	0.358	-0.127
	p	0.009*	0.443
Plevral sıvı Albümin	r	-0.081	0.622
	p	0.572	0.00*

Korelasyon analizi

Çalışma parametrelerinin birbirleri ile ilişkileri incelendiğinde; serum CRP değerleri ile plevral sıvı kolesterol değerleri arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki bulundu ($r = 0.358$ $p = 0.009$). Plevral sıvı albümin değerleri ile plevral sıvı kolesterol değerleri arasında güçlü pozitif bir ilişki bulundu ($r = 0.622$ $p = 0.00$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kanser dünya çapında en sık görülen ikinci ölüm nedeni olup her yıl yaklaşık 14 milyon kişi kansere yakalanmakta ve 7 milyon kişide kansere nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Ülkemizde ise yılda yaklaşık 163.500 kişi kanser teşhisi almaktadır (Murray, Jacob, & Varghese, 2015; Dünya ve Türkiye’de Kanser , 2012). Kanser nedeniyle ölen hastaların %15’inde plevral efüzyon tespit edilmiştir (Rodriguez-Panadero, Naranjo, & Mejias, 1989). Kansere bağlı plevral efüzyon gelişmiş hastalara geç tanı konmakta ve düşük sağ kalım beklenmektedir. Altta yatan malignitenin tipi ve evresine bağlı olarak sağ kalım süresi 3-12 ay arasında olup en kısa sağ kalım süresi akciğer kanserine sekonder gelişen efüzyonlardadır (Chernow & Sahn, 1977; Abbruzzese & vd., 1994; Kolschmann, Ballin, & Gillissen, 2005).

Plevral efüzyonlu bir hastada etyolojiyi belirlemek için ilk yapılması gereken transüda/eksüda ayrımını yapmaktır. Transüda-eksüda ayrımının yapılmasının nedeni transüdatif efüzyonlarda ileri invaziv işlemlere gerek duyulmamasıdır. Genellikle altta yatan neden konjestif kalp yetmezliği veya diğer sistemik hastalıklardır (Light R., 1995). Ancak eksüdatif efüzyonların nedeni ise genellikle pnömoni, malignite ve pulmoner embolidir (Light R., 1992). Günümüzde transüda/eksüda ayrımının yapılmasında en güvenilir tanı kriteri Light kriterleridir. Light kriterlerini belirlemek için serum ve plevral sıvıda LDH ve protein değerlerinin tespit edilmesi gerekir. Plevral sıvının eksüdatif vasıfta sınıflandırılabilmesi için plevral sıvı protein konsantrasyonu / serum protein konsantrasyonu >0.5 olması, plevral sıvı LDH konsantrasyonu / serum LDH konsantrasyonu > 0.6 olması, plevral sıvı LDH $>200U$ olması veya serum LDH üst sınırının $2/3$ ’ünden yüksek olması gerekir (Light, Macgregor, Luchsinger, & Ball JR, 1972; Metintaş & vd., 2016). Ancak diüretik tedavisi alan konjestif kalp yetmezliği

hastalarında plevral sıvı protein içeri arttığı için eksüda olarak yanlış sınıflandırmaya neden olabilmektedir (Chakko, Caldwell , & Sforza , 1989; Roth, O'Meara , & Cragun, 1990). Roth ve arkadaşlarının 59 vakada yaptıkları çalışmada diüretik alan kalp yetmezliği olan hastalarda plevral efüzyonun yanlışlıkla eksüda vasfında çıktığını belirlemişlerdir (Roth, O'Meara , & Cragun, 1990).

Plevral efüzyon akciğer, meme, lenfoma ,diğer çeşitli kanserler ve primer odağı saptamayan kanserlerde kanserin ilk belirtisi olarak ortaya çıkabilmektedir (Hooper, Lee, & Maskell, 2010; Murthy & Sudish , 2015; Thomas , Davidson, & McKean, 2011; Abouzgheib, Bartter, Dagher, Pratter, & KlumpMD, 2009). Mevcut malignitenin hastada hangi mekanizma ile plevral efüzyona neden olduğu henüz kesin olarak bilinmemektedir. Ancak en çok kabul gören mekanizma, tümörün plevrada neden olduğu permeabilite artışı ve plevral sıvının drenajının bozulmasıdır (Kolschmann, Ballin, & Gillissen, 2005). Neoplastik hücreler tarafından salgılanan ve denetimi HIF-1 α tarafından sağlanan Vasküler Endotel Büyüme faktörü (VEGF) plevral tabakanın geçirgenliğini artırır. Bunun sonucunda da neoplastik hücreler plevral sıvıya geçip çoğalmaya başlarlar (Nasreen & vd., 2002; Sriram & vd., 2002; Nasreen & vd., 2003). Primer tümör dokusundan kopup plevral sıvıya geçen evsiz malign hücrelerin, normalde apoptoza yenilip yok olması beklenirken bu malign hücreler kendi mikro ortamlarından ayrılırlar da bu yeni ortamda büyüme yeteneği kazanırlar (Liotta & Kohn , 2004; Chen & vd., 2013). Yapılan çalışmalara göre plevral efüzyon, kanser hücrelerinin canlılığını korumakla birlikte metastatik özelliklerini daha da artıran ve büyüyüp çoğalmalarını sağlayan mükemmel bir mikro-ortam oluşturur. Kanser hücrelerinin plevral efüzyonlardaki bu davranışının nedenin plevral efüzyonda kanser kök hücrelerinin (KKH) varlığı olduğu öne sürülmektedir. Bilindiği kadarıyla plevral efüzyonda

KKH'lerinin varlığı ile ilgili çok az çalışma yapılmıştır. KKH'lerinin plevral efüzyonda spesifik bir işaretleyicisi olmasa da araştırmalara göre üzerinde durulan hücre yüzey reseptörlerinden biri CD133 (Prominin-1)'tür (Hiratsuka, Watanabe, Aburatani , & Maru, 2006; Yin & vd., 2007; Chen & vd., 2013).

Bizim çalışmamızda kötü prognoz ve düşük sağ kalıma işaret eden kansere bağlı plevral efüzyonlar da hızlı tümör büyümesi ve metastaza neden olan kanser kök hücrelerinin potansiyel bir biyobelirteci olan CD133 (Prominin-1) ve hipoksinin yaygın olduğu tümör mikro-ortamında ekspresyonu artan Hipoksi ile İndüklenen Faktör-1 Alfa (HIF-1 α)'nın serum ve plevral sıvı düzeylerinin klinik önemini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızın güçlü yanlarından biri bizim bilgilerimize göre ileri evre hastalığı işaret eden kansere bağlı plevral efüzyonda kötü prognoz, yüksek metastatik kapasite ve tedaviye direnç ile ilişkili olan CD133 ve CD133 tarafından oluşumunun indüklediği HIF-1 α 'yı plevral sıvı ile aynı anda alınan serumda beraber inceleyen ilk çalışma olmasıdır.

Plevral efüzyonda hasta öyküsü ve fizik muayene malign ve benign ayrımında yol gösterici olabilir. Plevral efüzyonda hastalar asemptomatik olabildikleri gibi dispne, öksürük, göğüs ağrısı gibi belirtiler gösterebilirler (Saguil, Wyrick, & Hallgren, 2014). Özellikle masif malign plevral efüzyonlarda hastanın yaşam kalitesini ciddi şekilde bozan öksürük, göğüs ağrısı ve nefes darlığı ortaya çıkar (Roberts, Neville, Berrisford, Antunes, & Ali, 2010). Tokgöz ve arkadaşlarının 240 plevral efüzyonlu vakada yaptıkları retrospektif analizde hastaların %50'sinde öksürük şikayeti olduğunu belirlemişlerdir (Tokgöz & vd., 2014). Chernow ve arkadaşlarının 96 malign plevral efüzyonlu hastada yaptıkları çalışmada, hastaların %43'ünde öksürük geliştiğini tespit etmişlerdir (Chernow & Sahn , 1977). Bizim çalışmamızda da öksürük görülme oranı

malign grupta benign gruptan anlamlı düzeyde yüksekti. Bu nedenle plevral efüzyonda öksürük semptomunun görülme oranının mevcut bir maligniteyi işaret edebileceğinden daha ileri tetkiklerin yapılması için yol gösterici olabileceğini düşündürdü.

Plevral efüzyonda benign ve malign ayrımının yapılması için ilk tanısal yaklaşım sıvının sitolojik ve biyokimyasal analizidir (Light, Erozan, & Ball Jr, 1973). Sağlıklı bir bireyde plevral sıvıdaki düzeyleri 60 mg/dl'den yüksek olan glikoz eksüdatif plevral efüzyonun ayırıcı tanısında uzun süredir kullanılmaktadır (Light R., 1995; Kjeldsberg & Knight , 1993). Malign plevral efüzyonlu hastaların yaklaşık olarak %15-25'inde plevral sıvı glikoz düzeyleri 60 mg/dl'nin altında çıktığı saptanmıştır (Light & Ball Jr, 1973; Panadero & Mejías, 1989). Başlarda malign efüzyonda düşük glikoz ve pH seviyelerinin yüksek sitoloji pozitifliği oranı ve kötü prognozla ilişkili olduğu öne sürülse de Burrows ve arkadaşlarının malign plevral efüzyonlu 85 vakada yaptıkları çalışmada bu belirteçlerin güvenilir olmadığını bildirmişlerdir (Burrows, Mathews, & Colt, 2000). Light ve arkadaşlarının 176 plevral efüzyonlu vakada yaptıkları çalışmada malignitesi olan 43 hastanın sadece 6'sında plevral sıvı glikoz düzeyinin düşük olduğunu saptamışlardır (Light & Ball Jr, 1973). Houston ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ampiyemli vakaların %98'inin plevral sıvı pH seviyeleri 7.20'den düşük, tüberküloz plörezili vakaların %100'ünün plevral sıvı pH seviyelerinin 7.20'den düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca yeni gelişmiş malign plevral efüzyonların %60'tan fazlasının plevral sıvı pH değerleri 7.40'tan büyük bulunmuştur (Houston , 1981). Panadero ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif çalışmada 77 malign plevral efüzyon vakasında plevral sıvı glikoz ve pH değerleri incelenmiş 16 vakanın plevral sıvı glikoz seviyesi 60 mg/dl'den düşük 61 vakanın ise 60 mg/dl'nin üzerinde bulunmuştur. Ayrıca 77 vakadan 18'inin plevral sıvı pH düzeyi 7.30'dan düşük, 46 vakanın ise 7.30'dan

yüksek bulunmuştur. Yüksek plevral sıvı pH ve glikoz seviyelerine sahip olan vakalarda plörede başarılı olmuştur (Panadero & Mejías, 1989). Bizim çalışmamızda ise malign grubun plevral sıvı glikoz ve pH seviyeleri benign gruptan yüksek bulundu. Malign grupta yer alan 33 vakanın 3'ünde plevral sıvı glikoz düzeyleri 60 mg/dl'nin altında bulundu. Bu hastalar primer akciğer kanserine bağlı malign plevral efüzyon gelişen hastalardı. Ayrıca malign grup plevral sıvı PaCO₂ değerleri benign gruptan düşük bulurken, PaO₂ değerleri yüksek bulundu. Malign grupta plevral sıvıda bu düşük PaCO₂ değerleri ve yüksek PaO₂ değerleri plevral sıvı pH değerlerinin yüksek olmasının nedeni olabilir. Bu sonuçlar bize, plevral sıvıda glikoz ve pH değerlendirmesinin kansere bağlı plevral efüzyon tanısında klinik yararının olabileceğini düşündürdü.

Light kriterleri transüda-eksüda ayırımında en güvenilir yol olsa da kalp yetmezliği ile oluşan plevral efüzyonların diüretik aldıktan sonra yanlışlıkla eksüda olarak değerlendirildiği belirlenmiştir. Udaya ve arkadaşlarının 100 plevral efüzyonlu olguda yaptıkları çalışmada Light kriterleri doğrulandıktan sonra vakanın transüda-eksüda ayırımında tanısal bir ikilem yaşandığında plevral sıvı albümin ve kolesterol seviyelerinin tanıyı doğrulamada güvenilir olduğunu doğrulamışlardır (Udaya, Arjun, & Potdar, 2019). Roth ve arkadaşları serum ve plevral sıvı albümin gradientinin kullanılmasının diüretikle tedavi edilen kalp yetmezliği olan hastaların efüzyonlarının transüda-eksüda ayırımında Light kriterlerine göre daha güvenilir olduğunu ileri sürmüşlerdir (Roth, O'Meara, & Cragun, 1990). Kodak ve arkadaşları yaptıkları çalışmada etiyolojik olarak transüda düşünülüp Light kriterlerine göre eksüda olarak sınıflandırılan plevral efüzyon vakalarında albümin ve kolesterol düzeylerinin tanısal doğruluk oranını artıracaklarını belirmişlerdir (Kodak, Ögüş, & Özdemir, 1999). Hamm ve

arkadaşları 70 plevral efüzyonlu olguda yaptıkları çalışmada malign efüzyonların ortalama kolesterol seviyesinin 94 mg/dl, enflamatuar enfeksiyonlarda 76 mg/dl, transüdalarda 30 mg/dl olduğunu tespit etmişler ve transüda-eksüda ayrımı için 60 mg/dl'yi sınır değer olarak kabul etmişlerdir. Bu çalışma sonuçlarında göre plevral sıvı kolesterol değerleri hem serumdan bağımsız hem de transüda-eksüda ayrımında ucuz bir yöntem olduğunu öne sürmüşlerdir (Hamm, Brohan, Bohmer, & Missmahl, 1987). Bizim çalışmamızda ise malign grup plevral sıvı albümin ve kolesterol değerlerini benign gruptan yüksek bulduk. Ayrıca plevral sıvı albümin ve kolesterol değerleri arasında da pozitif korelasyon vardı. Malign grupta plevral sıvı kolesterol değerlerinin benign gruptan yüksek olması, kanser hücrelerinin aşırı miktarda aldığı glikozu hızla çoğalan yeni hücrelerin membran yapısında kullanılmak üzere yağ asidi ve kolesterol sentezinde harcamasından kaynaklanmış olabilir. Sonuç olarak Light kriterleri için ek bir yarar sağlamasa da, plevral sıvıda albümin ve kolesterol düzeylerinin tayinin malign plevral efüzyonların ayırıcı tanısında yararlı bir parametre olarak kullanılabilir.

Sistemik inflamasyonun duyarlı ancak spesifik olmayan belirteci CRP'nin pnömoni ve malignite gibi çok sayıda pulmoner bozuklukta seviyelerinin arttığı bilinmektedir. Ancak plevral efüzyondaki rolü henüz kanıtlanmamıştır . Park ve arkadaşlarının malign ve benign plevral efüzyonlu hastalarda yaptıkları çalışmada serum ve plevral sıvı CRP düzeylerini incelemişler ve malign grupta serum ve plevral sıvı CRP düzeylerinin benign gruptan anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca serum ve plevral sıvı CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu da belirlemişlerdir (Park & vd., 2013) .Fakat Garcia-Pachon ve arkadaşları 123 eksüdatif plevral efüzyonlu olguda yaptıkları çalışmada benign efüzyonda CRP düzeyinin malign efüzyondan yüksek olduğunu saptamışlardır (Garcia-Pachon & Llorca, 2002). Bizim

çalışmamızda da malign grup serum CRP düzeyleri benign grup serum CRP düzeylerinden anlamlı düzeyde yüksekti. Plevral sıvı LDH değerleri ile de pozitif korele idi. Malign grupta CRP artışı CRP'nin malign hücreleri apoptoza götürmek için hücre membranındaki fosfolipitlere bağlanmasından dolayı olmuş olabilir. Bu sonuçlar bize plevral efüzyona neden olan malignitelerde serum CRP artışının benign nedenlerle oluşan efüzyonlardan daha fazla olduğunu gösterdi.

Çalışmamızda malign grubun serum BUN ve kreatinin değerlerinin benign grup ve kontrol grubundan düşük olduğunu bulduk. Bu durumun nedeni benign grupta yer alan konjestif kalp yetmezlikli hastaların renal fonksiyonlarının bozulmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca malign grubun serum kalsiyum değerlerini benign grup ve kontrol grubundan düşük bulduk. Malign grupta kalsiyum düşüklüğü, C- Reaktif proteinin kanser hücresi gibi hasarlı hücrenin membranındaki fosfolipitlere kalsiyum aracılığı ile bağlanmasından dolayı olmuş olabilir.

Kanser kök hücresi (KKH) olarak adlandırılan bir tümör alt kümesinin kanserin başlaması, ilerlemesi, metastazı, tümör nüksü ve tedavi direncinden sorumlu olduğu ortaya konmuştur. Bu özelliklerinden dolayı KKH'leri kanser tedavisinde potansiyel hedef olarak görülmektedir (Nguyen, Vanner, Dirks, & Eaves, 2012; Baccelli & Trumpp, 2012; Visvader & Lindeman, 2008). Tümör mikro ortamında düşük miktarlarda bulunan ve yavaş çoğalan bu hücreleri tanımlamak için CD133 gibi hücre yüzey biyobelirteçleri kullanılmaktadır. CD133 (Prominin-1) KKH'lerinin izolasyonu için kullanılmakta olan ve çok iyi karakterize edilmiş bir trans-membran glikoproteinidir. Özellikle akciğer, kolon, beyin, pankreas ve benzeri katı tümörlerde KKH'lerini tanımlamak için yaygın olarak kullanıldığı gibi plevral efüzyonlarda da kanser kök hücre yüzey biyobelirteci olarak kullanılmaktadır (Ricci-Vitiani, & vd.,

2007; Zeppernick & vd., 2008; Chen & vd., 2013). CD133 hem küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde (KHDAK) hem de küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) kanser kök hücre biyobelirteci olarak tanımlanmıştır. Eroma ve arkadaşları yaptıkları hayvan deneylerinde CD133+ hücrelerin akciğer kanserinde normal akciğer dokusuna göre sürekli yüksek olduğu göstermişlerdir. Ayrıca bu hayvanlara enjekte edilen CD133 hücrelerinin orijinal tümörle aynı fenotipte tümör oluşturduğunu da göstermişlerdir. (Eramo & vd., 2008). Kanserde CD133 'ün moleküler temelleri henüz çözülmemiş olsa da mevcut çalışmalar CD133 'ün birçok farklı kanserde özellikle sağ kalım için prognostik ve öngörücü değeri olduğunu düşündürmektedir (Grosse-Gehling & vd., 2013) .

Yapılan çok sayıdaki çalışmada veriler CD133 hücrelerinin KHDAK'nde arttığını ve yüksek tümörjenik potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (Donnenberg, Landreneau, & Donnenberg, 2007; Bertolini & vd., 2009). Mizugaki ve arkadaşlarının 161 KHDAK hastasında yaptıkları çalışmada CD133 ekspresyonun kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ve çalışma sonuçlarının literatürle tutarlı olduğunu ortaya koymuşlardır (Mizugaki & vd., 2014). Wu ve arkadaşlarının 23 çalışma üzerinde yaptıkları bir meta-analizde KHDAK 'nde CD133'ün potansiyel prognostik belirteç olabileceğini ortaya koymuşlardır (Wu & vd., 2014). Yong ve arkadaşları akciğer kanserinin neden olduğu malign plevral efüzyonu olan hastalarda yaptıkları çalışmada, CD133 'ün klinik önemini araştırmışlar ve CD133 'ün ileri hastalık ve tedavi direncinin potansiyel bir belirleyicisi olabileceğini ortaya koymuşlardır (Yong & vd., 2017). Mancini ve arkadaşları yaptıkları hücre kültürü ve hayvan deneyi çalışmalarında akciğer kanserinin neden olduğu malign plevral efüzyonların katı tümörlerde olduğu gibi KKH'leri için mükemmel bir kaynak olduğunu göstermişlerdir (Mancini & vd., 2011). Ancak CD133

'ün KKH'lerini işaretlemek için kullanımı hala tartışma konusudur. Bunun nedeni olarak da normal hücreler ve kanser hücrelerinde CD133 'ün varlığını saptamak için kullanılan deneylerin birbirleriyle uyumlu olmadığı öne sürülmektedir. Bu nedenle yapılan hayvan deneyleri ve hücre kültürü çalışmaları çelişkili sonuçlar vermektedir (Glumac & LeBeau, 2018). CD133 ve kanser kök hücreleri alanında çok ilerleme sağlansa da bu çalışmalar çoğunlukla in vitro olarak gerçekleştirilmiş, klinik aşamaya gelinememiştir.

Bizim çalışmamızda da malign ve benign grubun serum CD133 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Ancak bu fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Vaka sayısının az olmasından dolayı istatistiksel gücün düşük olduğu sonucu çıkarılabilir. Malign grubun serum CD133 düzeyleri benign gruba göre yüksek bulundu. Ancak bu fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Malign grubun plevral sıvı CD133 düzeyleri de benign gruba göre düşük bulundu. Fakat bu fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Plevral sıvıda malign grupta CD133 düzeyleri artışı olmaması durumu çalışmamızda kullandığımız ELISA yönteminin spesifitesinin düşük olması ve çalışma evreninin küçük olmasından kaynaklanmış olabilir. Daha geniş çalışma grupları ile özgüllüğü yüksek yöntemlerle çalışılması durumunda daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir. Bununla birlikte CD133'ün serum ve plevral sıvı düzeyleri malign plevral efüzyonlu hastalarda prognoz takibinde kullanılabilir. Bu konuda geniş hasta gruplarını içeren kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.

Memeli hücrelerinin aerobik solunum ve enerji metabolizmalarını sürdürebilmeleri için gerekli olan oksijen seviyelerinin sağlanması gerekir. HIF-1 α oksijen homeostazı sağlanamadığında bu hücrelerin hipoksiye adaptasyonunu sağlayan moleküler mekanizmaların kilit düzenleyicisidir. Hipoksik tümör mikro ortamındaki tümör hücrelerinin hayatta kalması ve ilerlemesi için gerekli olan glikoz metabolizması,

hücre çoğalması, anjiyogenez ve metastaz gibi süreçlerin düzenlenmesinde yer alan birçok genin aktivasyonunda HIF-1 α merkezi bir rol oynar. Tümör hücrelerinin ortak bir özelliği olan HIF-1 α aktivasyonunun özellikle agresif tümörlerde daha belirgin olduğu ve kötü prognozla bağımsız bir belirteci olabileceği düşünülmektedir (Weidemann & Johnson, 2008; Talks & vd., 2000; Zhong & vd., 1999; Zagzag & vd., 2000; Semenza G. , 2000b; Powis & Kirkpatrick, 2004; Semenza G, 2001a). Kanserin birçoğunda HIF-1 α 'nın hedef genlerine etki ederek hem kanserin ilerlemesini ve yayılmasını kolaylaştırdığı hem de radyoterapi ve kemoterapinin etkinliğini azalttığı düşünülmektedir (Quintero, Mackenzie, & Brennana, 2004).

Zhong ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, 19 farklı tümör tipinden oluşan 179 tümör dokusunda ve bitişiklerindeki normal dokularda HIF-1 α ekspresyonunu araştırmışlar ve 13 tümör tipinde bitişikindeki sağlıklı normal dokuya göre aşırı HIF-1 α ekspresyonu tespit etmişlerdir. Ayrıca bu aşırı HIF-1 α ekspresyonunun karsinogenezin erken aşamalarında ortaya çıkabileceğini düşünmüşlerdir (Zhong & vd.,1999). Liao ve arkadaşları yaptıkları hayvan çalışmasında metastatik meme kanseri için transgenik farelerin meme epitelinde HIF-1 α koşullu olarak silindiğinde, tümör oluşması ve büyümesinin geciktiğini tespit etmişlerdir. Ek olarak HIF-1 α silinmesinin akciğer metastazında azalmaya neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu sonuçlar HIF-1 α aktivitesinin tümör ilerlemesi ve metastatik potansiyelin bir regülatörü olduğunu düşündürmektedir (Liao, Corle, Seagroves, & Johnson, 2007). Volm ve arkadaşları KHDAK hastalarıyla yaptıkları çalışmada aşırı HIF-1 α ekspresyonu ile apoptoz ve hasta sağ kalımı arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. HIF-1 α artışının KHDAK hastalarının hayatta kalması için bağımsız bir prognostik faktör olabileceğini düşünmüşlerdir (Volm & Koomägi , 2000).

Yapılan çalışmalar aşırı HIF-1 α ekspresyonun hipoksiden bağımsız olabileceğini göstermiştir. Zagzag ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada beyin tümör hücrelerinin normoksik koşullarda aşırı HIF-1 α ekspre ettiklerini bulmuşlar ve HIF-1 α 'nın hipoksi gibi fizyolojik bir uyarın yerine onkojenik genlerin aktivasyonu ya da tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu yolu ile olabileceğini öne sürmüşlerdir (Zagzag & vd., 2000). Krieg ve arkadaşları renal berrak hücreli karsinomada yaptıkları çalışmada HIF-1 α 'nın normal oksijen konsantrasyonlarında arttığını saptamışlardır (Krieg & vd., 2000). HIF-1 α 'nın hipoksiden bağımsız artmasının sebebinin hemoanjiyoblastoma ve renal berrak hücreli karsinoma gibi çeşitli tümörlerin gelişmesine neden olan vonHippel-Lindau genindeki mutasyonun neden olduğunu düşünülmektedir (Neumann , Lips , Hsia , & Zbar, 1995).

Ren ve arkadaşları yaptıkları meta analizde akciğer kanseri dokularındaki HIF-1 α ifadelerinin aşırı olduğunu, sağlıklı akciğer dokularında ise bu aşırı ekspresyonun negatif olduğunu saptamışlardır. Ayrıca pozitif HIF-1 α ekspresyonun tümör evresi, lenf nodu metastazı ve histolojik tip ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Ren & vd., 2013). Zhong ve arkadaşlarının yaptıkları benzer bir meta analizde yine sağlıklı akciğer dokularında aşırı HIF-1 α ekspresyonun negatif olduğu bulunmuştur (Zhong & vd., 1999).

Zhou ve arkadaşları 60 kolorektal adenokarsinoma ile 20 normal kolon dokusunda HIF-1 α ve Glut1 ekspresyonunu incelemiş ve kanserli dokularda normal dokularda göre anlamlı derecede yüksek HIF-1 α ekspresyonu tespit etmişlerdir (Zhou & Deng , 2005). Feng ve arkadaşları 80 tane KHDAK dokusu ile 26 tane bitişik sağlıklı dokuda HIF-1 α , GLUT-1, MMP-2 ekspresyonunu araştırmışlar ve kanserli dokulardaki pozitif HIF-1 α , GLUT-1, MMP-2 ekspresyonunun sağlıklı dokuya göre fazla olduğunu

bulmuşlardır (Feng , Liu , & Wang , 2007). Akciğer adenokarsinoma hücrelerini hipoksik ve normoksik koşullarda kültüre eden Feng ve arkadaşları HIF-1 α 'nın hipoksik koşullarda zamana bağlı olarak artış gösterdiğini saptamışlardır (Feng & Dong, 2007). Bizim çalışmamızda kansere bağlı gelişen plevral efüzyonlu hastalarda ve benign plevral efüzyonlu hastalarda serum HIF-1 α düzeyleri sağlıklı kontrollerden yüksekti. Bununla birlikte plevral sıvı düzeyleri arasında böyle bir fark yoktu. Malign grup ve benign grup serum ve plevral sıvı HIF-1 α düzeyleri arasında da fark yoktu. Bu durum bize yalnız ister kansere bağlı olsun isterse benign nedenlerle olsun gelişen plevral efüzyonlarda serum HIF-1 α artışının plevral efüzyona bağlı sistemik etkilerle gelişmiş olabileceğini düşündürdü. Ayrıca serum ve plevral sıvı HIF-1 α düzeylerinin malign plevral efüzyon tanısında kullanılamayacağını bununla birlikte hastalık takibinde kullanılabilecek bir belirteç olarak araştırılması gerektiğini düşündürdü.

Jiang ve arkadaşları 40 tane malign plevral efüzyonlu, 30 tüberküloz plevral efüzyonlu ve 30 sağlıklı kontrol grubunun serum ve plevral sıvı HIF-1 α düzeylerini ELISA yöntemi ile çalışmışlardır. Malign plevral efüzyonlu ve tüberküloz plevral efüzyonlu grubun serum HIF-1 α düzeyi sağlıklı kontrolünkinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır. Fakat malign ve tüberküloz efüzyonlu grup serum HIF-1 α düzeyleri arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Ek olarak malign grubun plevral sıvı HIF-1 α düzeyinin tüberküloz efüzyonlu grubun plevral sıvı düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ve HIF-1 α 'nın klinikte benign ve malign efüzyonları ayırt etmede faydalı olabileceğini düşünmüşlerdir (Jiang , Wu , Zhang , & Lv , 2013). Benzer bir çalışmada Zhang ve arkadaşları malign plevral efüzyonlu, benign plevral efüzyonlu ve sağlıklı kontrol grubunun serum ve plevral sıvı HIF-1 α düzeylerini ELISA yöntemi ile belirlemişlerdir. Malign ve

tüberküloz efüzyonlu grubun serum HIF-1 α düzeyinin sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulmuşlar, ancak iki efüzyonlu grup arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Malign grubun plevral sıvı HIF-1 α düzeyini ise tüberküloz efüzyonlu gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır (Zhang , Chen , & Lv , 2012). Bizim çalışmamızda ise malign grubun plevral sıvı HIF-1 α düzeyi benign grubun plevral sıvı HIF-1 α düzeyinden yüksek bulundu. Fakat bu fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Normal dokularda aşırı ekspresyonu tespit edilemeyen HIF-1 α , kansere bağlı plevral efüzyonun ana nedenlerinden olan akciğer, meme, mide, kolon, over gibi çeşitli karsinomalarda aşırı ekspre edilir. Bu nedenle HIF-1 α 'nın kansere bağlı gelişen plevral efüzyonların saptanması ve malignitenin prognozu için değerli bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

CD133 'ün; alınan örneklerdeki değişikliklerden, histopatolojik tiplerden, tümör evrelerinden, tedavilerden (kemoterapi/radyoterapi), tümörün boyutundan, beslenme koşulundan ve oksijen seviyelerinden etkilenebileceği ileri sürülmektedir (Wu & Wu, 2009). Yapılan çalışmalara göre CD133'ün oksijen seviyelerinden etkilendiği bilinmektedir (Platet & vd., 2007; Martin-Rendon & vd., 2007). Maeda ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hipoksik koşullarda CD133 ekspresyonunun hızlı bir biçimde arttığını göstermişlerdir (Maeda & vd., 2016). Buna ek olarak CD133'ün tetiklediği hipoksi, tümörün beslenmesi için var olan damarlarının kapasitesini aşmasına neden olsa da tümör hücrelerine radyoterapi direnci gibi bazı avantajlar sağladığı düşünülmektedir (Pouysségur, Dayan , & Mazure , 2006; Nagy, Chang, Dvorak , & Dvorak, 2009; Soeda & vd., 2009). Ayrıca tümör damarlarının anormal yapısı ve kan akışı nedeniyle damarlardan hücreler arası boşluğa sızıntı olur ve hipoksi seviyesi artar. Artan hipoksinin neden olduğu oksijen kaybını karşılamak için tümör dokusunda

kusurlu damar oluşumu artar ve sonuçta tümör dokusu büyümüş olur. CD133'ün başlattığı bu döngüde hipoksi, HIF-1 α oluşumunun artmasına neden olur (Behrooz, Syahir, & Ahmad, 2019). Bizim çalışmamızda da serum CD133 düzeyleri ile serum ve plevral sıvı HIF-1 α düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca serum HIF-1 α düzeyleri plevral sıvı albümin ve serum kreatinin düzeyleri ile pozitif ilişkilidir. Plevral efüzyonlu hastalarda serum HIF-1 α düzeyinin bu artışı; CD133 artışına neden olan kanser kök hücre artışları, enfeksiyona bağlı bağışıklık sistem hücre dizilerindeki artışlar, plevral sıvı hacim artışını artıran ve buna bağlı hipoksiyi indükleyen plevral sıvı albümin düzeylerindeki artışlar ve HIF-1 α 'nın kalp yetmezliğine bağlı renal ekskresyonun azalması nedenleriyle olmuş olabilir. Bu konuda geniş hasta gruplarını içeren ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda plevral sıvı CD133 düzeyleri ile serum ve plevral sıvı HIF-1 α düzeyleri arasında da pozitif bir ilişki bulunmuştur. Çalışmamızın bu yönü ile literatürü destekler niteliktedir. Bu sonuçlara göre CD133 ve HIF-1 α parametrelerinin birlikte kullanımının kansere bağlı plevral efüzyonlarda ve kanserde prognostik yarar sağlayabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak kanserin neden olduğu plevral efüzyon ile benign nedenlere bağlı gelişen plevral efüzyonlarda, daha büyük hasta grupları ve daha özgül yöntemler ile çalışmaların yapılması durumunda, CD133 ve HIF-1 α parametrelerinin kanserin neden olduğu plevral efüzyonlarda tanısal yeterliliğinin değerlendirilmesi, prognoz takibinde yeri olup olmadığı, tedaviye yanıtındaki klinik önemi gibi konularda daha iyi sonuçların alınabileceğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

- Abbruzzese, J., & vd. (1994). Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *Journal of Clinical Oncology*, 1272-1280.
- Abouzgheib, W., Bartter, T., Dagher, H., Pratter, M., & KlumpMD, W. (2009). A Prospective Study of the Volume of Pleural Fluid Required for Accurate Diagnosis of Malignant Pleural Effusion. *Chest*, 999-1001.
- Adams, J., & Cory, S. (2007). The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene*, 1324–1337.
- Agrelo, R., & vd. (2006). Epigenetic inactivation of the premature aging Werner syndrome gene in human cancer. *PNAS*, 8822-8827.
- Ailles, L., & Weissman, I. (2007). Cancer stem cells in solid tumors. *Current Opinion in Biotechnology*, 460-466.
- Alataş , F. (2003). Plevral sıvı analizi-2, biyokimyasal değerlendirme. T. Çavdar , & N. Ekim (Dü) içinde, Plevra Hastalıkları. *Toraks Kitapları* (s. 48-65). İstanbul: 4. baskı/Turgut yayıncılık.
- Amelio, I., Melino, G., & Knight, R. A. (2011). Cell death pathology: Cross-talk with autophagy and its clinical implications. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 277-281.

- Angelastro, J., & Lamé, M. (2010). Overexpression of CD133 Promotes Drug Resistance in C6 Glioma Cells. *Molecular Cancer Research*, 1105-1115.
- Antony, G., Bertino, E., Franklin, M., Otterson, G., & Dudek, A. (2010). Small Cell Lung Cancer in Never Smokers. *Journal of Thoracic Oncology*, 747-748.
- Aoki, T., & vd. (2000). Evolution of Peripheral Lung Adenocarcinomas CT Findings Correlated with Histology and Tumor Doubling Time. *American Journal of Roentgenology*, 763-768.
- Baccelli, I., & Trumpp, A. (2012). The evolving concept of cancer and metastasis stem cells. *Journal of Cell Biology*, 281-293.
- Baluk, P., Hashizume, H., & McDonald, D. (2005). Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer. *Current Opinion in Genetics & Development*, 102-111.
- Bassarova, A., Nesland, J., & Davidson, B. (2006). D2-40 is Not a Specific Marker for Cells of Mesothelial Origin in Serous Effusions. *The American Journal of Surgical Pathology*, 878-882.
- Beckles, M., Spiro, S., Colice, G., & Rudd, R. (2003). Initial Evaluation of the Patient With:Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and. *Chest*, 97-104.
- Behrooz, A. B., Syahir, A., & Ahmad, S. (2019). CD133: beyond a cancer stem cell biomarker. *Journal of Drug Targeting*, 257-269.
- Bertolini, G., & vd. (2009). Highly tumorigenic lung cancer CD133+ cells display stem-like features and are spared by cisplatin treatment. *PNAS*, 16281-16286.

- Bielsa, I., Martín-Juan, J., Porcel, J., & Rodríguez-Panadero, F. (2008). Diagnostic and Prognostic Implications of Pleural Adhesions in Malignant Effusions. *Journal of Thoracic Oncology*, 1251-1256.
- Bielsa, S., Valencia, H., Ruiz-González, A., Esquerda, A., & Porcel, J. (2014). Serum C-Reactive Protein as an Adjunct for Identifying Complicated Parapneumonic Effusions. *Lung*, 577–581.
- Birchmeier, W., & Behrens, J. (1994). Cadherin expression in carcinomas: role in the formation of cell junctions and the prevention of invasiveness. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 11-26.
- Blackburn, E. (2000). Telomere states and cell fates. *Nature*, 53–56.
- Blackmore, C. C., Black, W. C., Dallas, R., & Crow, H. C. (1996). Pleural fluid volume estimation: A chest radiograph prediction rule. *Academic Radiology*, 103–109.
- Brahimi-Horn, C., Mazure, N., & Pouyssegur, J. (2005). Signalling via the hypoxia-inducible factor-1 α requires multiple posttranslational modifications. *Cellular Signalling*, 1-9.
- Broadbent, V., & Light, R. (1994). Disorders of the pleura: General principles and diagnostic approach. N. J. Murray JF içinde, *Textbook of Respiratory Medicine* (s. 2145-63). Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Burrows, C., Mathews, W., & Colt, H. (2000). Predicting Survival in Patients With Recurrent Symptomatic Malignant Pleural Effusions: An Assessment of the

Prognostic Values of Physiologic, Morphologic, and Quality of Life Measures of Extent of Disease. *Chest*, 73-78.

Calin, G., & vd. (2004). Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *PNAS*, 2999-3004.

Can, A. (2008). A concise review on the classification and nomenclature of stem cells. *Turk J Hematol* , 57-59.

Cand, S. R., Fernández, C., Martín, C., Paya, J. S., & Hernández, L. (2001). Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure. *The American Journal of Medicine*, 681-686.

Carlos Escudero Bueno, C. E., Clemente, M., & Castro, B. (1990). Cytologic and Bacteriologic Analysis of Fluid and Pleural Biopsy Specimens With Cope's Needle Study of 414 Patients. *Archives of Internal Medicine*, 1190-1194.

Chernow, B., & Sahn , S. (1977). Carcinomatous involvement of the pleura. *The American Journal of Medicine*, 695–702.

Chaffer, C., & Weinberg, R. (2011). A Perspective on Cancer Cell Metastasis. *Science*, 1559-1564.

Chakko, S., Caldwell , S., & Sforza , P. (1989). Treatment of Congestive Heart Failure: Its Effect on Pleural Fluid Chemistry. *Chest*, 798-802.

- Chambers, A., & Lynn M. Matrisian, L. (1997). Changing Views of the Role of Matrix Metalloproteinases in Metastasis. *Journal of the National Cancer Institute*, 1260–1270.
- Chen, S.-F., & vd. (2013). Pulmonary Adenocarcinoma in Malignant Pleural Effusion Enriches Cancer Stem Cell Properties during Metastatic Cascade. *Plos One*, e54659.
- Chernow, B., & Sahn, S. (1977). Carcinomatous involvement of the pleura: An analysis of 96 patients. *The American Journal of Medicine*, 695-702.
- Cho, R., & Clarke, M. (2008). Recent advances in cancer stem cells. *Current Opinion in Genetics & Development*, 48-53.
- Collins, K., & Mitchell, J. (2002). Telomerase in the human organism. *Oncogene*, pages 564–579.
- Collins, TR., & Sahn, SA. (1987). Thoracentesis complications patient experience and diagnostic value. *Chest*, 817-822.
- Corbeil, D., Karbanová, J., Fargeas, C., & Jászai, J. (2013). Prominin-1 (CD133): Molecular and Cellular Features Across Species. D. Corbeil (Dü.), *Advances in Experimental Medicine and Biology* (s. 3-24). New York: Springer Science+Business Media.
- Coussens, L., & Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature*, 860 - 867.

- Crino, L., Weder, W., Meerbeek, J., & Felip, E. (2010). Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 103-115.
- Curto, M., Cole, B. K., Lallemant, D., Liu, C.-H., & McClatchey, A. I. (2007). Contact-dependent inhibition of EGFR signaling by Nf2/Merlin. *Journal of Cell Biology*, 893 - 903.
- Damdinsuren, B., & vd. (2006). TGF- β 1-induced cell growth arrest and partial differentiation is related to the suppression of Id1 in human hepatoma cells. *Oncology Reports*, 401-408.
- Davidson, B. (2004). Malignant effusions: From diagnosis to biology. *Diagnostic Cytopathology*, 246-254.
- Déry, M.-A., Michaud, M., & Richard, D. (2005). Hypoxia-inducible factor 1: regulation by hypoxic and non-hypoxic activators. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 535-540.
- Desai, R., & Wilson, A. (2000). Pleura and pleural disorders. P. Armstrong, P. Wilson, DeeP, & D. Hansell (Dü) içinde, *Imaging of diseases of the chest* (s. 727-787). London: 3rd ed. Mosby.
- DeSano, J., & Xu, L. (2009). MicroRNA Regulation of Cancer Stem Cells and Therapeutic Implications. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 682-692.

- Diacon, A., & vd. (2003). Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *European Respiratory Journal*, 589-591.
- Diehn, M., & Clarke, M. (2006). Cancer Stem Cells and Radiotherapy: New Insights Into Tumor Radioresistance. *Journal of the National Cancer Institute*, 1755–1757.
- Dikensoy , Ö. (2011). Plevra hastalıkları ile ilgili deneysel hayvan modelleri. H. Bayram , F. Deveci , Ö. Dikensoy , & V. Kara (Dü) içinde, *Toraks Kitapları. Göğüs hastalıklarında İn Vivo ve İn Vitro Araştırma Yöntemleri* (s. 323-330). Ankara: Toraks Derneği Yayınları.
- Dirks , P. (2010). Cancer stem cells Invitation to a second round. *Nature*, 40–41.
- Donnenberg, V., Landreneau, R., & Donnenberg, A. (2007). Tumorigenic stem and progenitor cells: Implications for the therapeutic index of anti-cancer agents. *Journal of Controlled Release*, 385-391.
- Drent, M., Cobben, N., Henderson, R., Wouters, E., & Dieijen-Visser, M. (1996). Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation. *European Respiratory*, 1736–1742.
- Duffy, M., Maguire, T., Hill, A., McDermott , E., & O'Higgins , N. (2000). Metalloproteinases: role in breast carcinogenesis, invasion and metastasis. *Breast Cancer Research*, 252–257.
- Dvorak, H., Nagy, J., Dvorak, J., & Dvorak, A. (1988). Identification and characterization of the blood vessels of solid tumors that are leaky to circulating macromolecules. *The American Journal of Pathology*, 95–109.

Dünya ve Türkiye’de Kanser . (2012, 04 02). <https://www.saglik.gov.tr> :

<https://www.saglik.gov.tr> adresinden alındı.

Eberhard, A., & vd. (2000). Heterogeneity of Angiogenesis and Blood Vessel Maturation in Human Tumors: Implications for Antiangiogenic Tumor Therapies. *Cancer Research*, 1388–1393.

Eramo, A., & vd. (2008). Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population. *Cell Death & Differentiation*, 504–514.

Erdamar, H., Hacıevliyagil Kazancı, F., & Gök, S. (2015). Biochemical Changes in Cancer. *Journal of Clinical and Analytical Medicine* , 2.

Ergelen, R., & Çimşit, N. (2013). Akciğer Tümörleri. *Türk Toraks Derneği*, 178-188.

Eyüboğlu, Ö. F. (2003). Plevra fizyolojisi ve plevral efüzyon patogenezi. T. Çavdar , & N. Ekim (Dü) içinde, *Plevra Hastalıkları*. Toraks kitapları, sayı 4. (s. 4-15). İstanbul: Turgut yayıncılık.

Estrella, V., & vd. (2013). Acidity Generated by the Tumor Microenvironment Drives Local Invasion. *Cancer Research*, 1524–1535.

Feitelson, M. A., & vd. (2015). Sustained proliferation in cancer: Mechanisms and novel therapeutic targets. *Seminars in Cancer Biology*, 25-54.

Feng , C., Liu , H., & Wang , Z. (2007). Expression and significance of HIF-1 α , GLUT-1 and MMP-2 in patients with non-small cell lung cancer. *Jiangsu Medical Journal*, 213003.

- Feng, C., & Dong, N. (2007). Effect of hypoxia on HIF-1 α , GLUT-1, and MMP-2 in human lung adenocarcinoma cells. *Tumor*, 445-448.
- Ferlay, J. (2014). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 359-386.
- Fidler , I. (2003). The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nature Reviews Cancer* , 453–458.
- Fortier, L. (2005). Stem Cells: Classifications, Controversies, and Clinical Applications. *Veterinary Surgery* , 415-423.
- Garcia-Pachon, E., & Llorca, I. (2002). Diagnostic value of C-reactive protein in exudative pleural effusions. *European Journal of Internal Medicine*, 246-249.
- Giaccia, A. J., & Kastan, M. B. (1998). The complexity of p53 modulation: emerging patterns from divergent signals. *Genes Development*, 2973-2983.
- Girouard, S., & Murphy, G. (2011). Melanoma stem cells: not rare, but well done. *Laboratory Investigation* , 647–664.
- Glumac, P., & LeBeau, A. (2018). The role of CD133 in cancer: a concise review. *Clinical and Translational Medicine* , 2-14.
- Goldstraw, P., & vd. (2007). The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *Journal of Thoracic Oncology*, 706–714.

- Gotsman, I., Fridlender, Z., Meirovitz, A., Dratva, D., & Muszkat, M. (2001). The evaluation of pleural effusions in patients with heart failure. *The American Journal of Medicine*, 375–378.
- Grivennikov, S., Greten, F., & Karin, M. (2010). Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*, 883-899.
- Grosse-Gehling , P., & vd. (2013). CD133 as a biomarker for putative cancer stem cells in solid tumours: limitations, problems and challenges. *The Journal of Pathology*, 355-378.
- Gumbiner, B. (2000). Regulation of Cadherin Adhesive Activity. *Journal of Cell Biology*, 399-404.
- Hamm, H., Brohan, U., Bohmer, R., & Missmahl, H.-P. (1987). Cholesterol in Pleural Effusions: A Diagnostic Aid. *Chest* , 296-302.
- Hanahan, D., & Folkman, J. (1996). Patterns and Emerging Mechanisms of the Angiogenic Switch during Tumorigenesis. *Cell*, 353–364.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The Hallmarks of Cancer. *Cell*, 57-70.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 646-674.
- Hazan, R., Phillips, G., Qiao, R., Norton, L., & Aaronson, S. (2000). Exogenous Expression of N-Cadherin in Breast Cancer Cells Induces Cell Migration, Invasion, and Metastasis. *The Journal of Cell Biology*, 779–790.

- Heiden, M., Cantley, L., & Thompson, C. (2009). Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Science*, 1029-1033.
- Hickey, M., & Simon, M. (2006). Regulation of Angiogenesis by Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factors. *Current Topics in Developmental Biology*, 217-257.
- Hiratsuka, S., Watanabe, A., Aburatani, H., & Maru, Y. (2006). Tumour-mediated upregulation of chemoattractants and recruitment of myeloid cells predetermines lung metastasis. *Nature Cell Biology*, 1369–1375.
- Hobbs, S., & vd. (1998). Regulation of transport pathways in tumor vessels: Role of tumor type and microenvironment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 4607-4612.
- Hooper, C., Lee, Y., & Maskell, N. (2010). Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*, 4-17.
- Hou, Y., Zou, Q., Ge, R., Shen, F., & Wang, Y. (2012). The critical role of CD133+CD44+/high tumor cells in hematogenous metastasis of liver cancers. *Cell Research*, 259–272.
- Houston, M. (1981). Pleural effusion: diagnostic value of measurements of PO₂, PCO₂, and pH. *Southern Medical Journal*, 585-589.
- Höpfl, G., Ogunshola, O., & Grassmann, M. (2004). HIFs and tumors—causes and consequences. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 608-623.

Hsu, P., & Sabatini, D. (2008). Cancer Cell Metabolism: Warburg and Beyond. *Cell*, 703-707.

<https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>. (2015, 12 23).

www.cancer.gov: <https://www.cancer.gov> adresinden alındı

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. (2018, 9 12).

<https://www.who.int>. adresinden alındı

Huang, D., & vd. (1999). Activation of Fas by FasL induces apoptosis by a mechanism that cannot be blocked by Bcl-2 or Bcl-xL. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 14871-14876.

Huang, L., Gu, J., Schau, M., & Bunn, H. (1998). Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α is mediated by an O₂-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway. *PNAS*, 7987-7992.

Jiang , Z., Wu , Y., Zhang , X., & Lv , X. (2013). Expression and significance analysis of HIF-1 α in malignant pleural effusion. *International Journal of Laboratory Medicine*, R730.4.

Jones, J. (2002). The pleura in health and disease. *Lung*, 397-413.

Kalaycıoğlu, O. (1997). Plevra Hastalıkları. N. N. (Ed) içinde, *Solunum Sistemi ve Hastalıkları* (s. 632-650). Ankara: Antıp A.Ş. Yayınları.

Kalaycıoğlu , O. (2001). Plevra Hastalıkları. N. Numanoğlu (Dü.) içinde, *Solunum Sistemi ve Hastalıkları* (s. 632-650). Ankara: Antıp A.Ş.

- Kara, F., İlter, H., Kesinkılıç, B., Türkyılmaz, M., & Hacıkamiloğlu, E. (2018). Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı.
- Karin , M. (2006). Nuclear factor- κ B in cancer development and progression. *Nature*, 431–436.
- Kayacan, O. (2001). Plevra Hastalıkları. N. N.(Ed) içinde, Solunum Sistemi ve Hastalıkları (s. 632-650). Ankara: Antıp Aş Yayınları.
- Ke, Q., & Costa, M. (2006). Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1). *Molecular Pharmacology*, 1469–1480.
- Kjeldsberg , C., & Knight , J. (1993). Pleural and pericardial fluids. *Body fluids* (s. 159-221). içinde Chicago: American Society of Clinical Pathologists.
- Kodak, A., Ögüş, A. C., & Özdemir, T. (1999). Plevral Sıvılarda Transüda -Eksüda Ayrımında Kolesterol Değerleri ile Serum -Plevral Sıvı Albumin Gradientinin Light Kriterleri ile Karşılaştırılması. *Solunum*, 100-104.
- Koh, M., & Powis, G. (2012). Passing the baton: the HIF switch. *Trends in Biochemical Sciences*, 364-372.
- Kolschmann, S., Ballin, A., & Gillissen, A. (2005). Clinical Efficacy and Safety of Thoracoscopic Talc Pleurodesis in Malignant Pleural Effusions. *CHEST* , 1431–1435.
- Krech, R., Davis, J., Walsh, D., & Curtis, E. (1992). Symptoms of lung cancer. *Palliative Medicine*, 309-315.

- Krieg, M., & von (2000). Up-regulation of hypoxia-inducible factors HIF-1 α and HIF-2 α under normoxic conditions in renal carcinoma cells by von Hippel-Lindau tumor suppressor gene loss of function. *Oncogene*, 5435–5443.
- Lai-Fook, S.J. (2004). Pleural mechanics and fluid exchange. *Physiological Reviews*, 385-410.
- Lange, T. (2002). Protection of mammalian telomeres. *Oncogene*, 532–540.
- Lapidot, T., & von (1994). A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature*, 645–648.
- Lawrence A. Loeb, L. (1991). Mutator Phenotype May Be Required for Multistage Carcinogenesis. *Cancer Research*, 3075-3079.
- Lawson, J., Blatch, G., & Edkins, A. (2009). Cancer stem cells in breast cancer and metastasis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 241–254.
- Lee, Y., Davies, R., & Light, R. (2007). Diagnosing Pleural Effusion Moving Beyond Transudate-Exudate Separation. *Chest*, 942–943.
- Levine, A. J. (1997). p53, the Cellular Gatekeeper for Growth and Division. *Cell*, 323-331.
- Levine, B., & Kroemer, G. (2008). Autophagy in the Pathogenesis of Disease. *Cell*, 27-42.
- Levy, A., Levy, N., Wegner, S., & Goldberg, M. (1995). Transcriptional Regulation of the Rat Vascular Endothelial Growth Factor Gene by Hypoxia. *The Journal of Biological Chemistry*, 13333-13340.

Li, H., Ko, H., & Whitlock Jr, J. (1996). Induction of Phosphoglycerate Kinase 1 Gene Expression by Hypoxia ROLES OF ARNT AND HIF1 α . The Journal of Biological Chemistry, 21262-21267.

Li, L., Bennet, S., & Wang, L. (2012). Role of E-cadherin and other cell adhesion molecules in survival and differentiation of human pluripotent stem cells. Cell Adhesion & Migration, 59-73.

Li, Z. (2013). CD133: a stem cell biomarker and beyond. Experimental Hematology & Oncology, 2-17.

Liao, D., Corle, C., Seagroves, T., & Johnson, R. (2007). Hypoxia-Inducible Factor-1 α Is a Key Regulator of Metastasis in a Transgenic Model of Cancer Initiation and Progression. Cancer Research, 563-572.

Liang, Q.-L., Shi, H.-Z., Wang, K., Qin, S.-M., & Qin, X.-J. (2008). Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: A meta-analysis. Respiratory Medicine, 744-754.

Light, R. (1992). Pleural diseases. Disease-a-Month, 266-331.

Light, R. (1995). Clinical manifestations and useful tests. R. Light (Dü.) içinde, Pleural Disease (s. 36-74). Baltimore: Williams & Wilkins.

Light, R. (1997). Diagnostic principles in pleural disease. European Respiratory, 476-481.

Light, R. (1995). Physiology of the pleural space. L. R. (Ed) içinde, Pleural Diseases (s. Bölüm 2: 7-17). Maryland: Williams & Wilkins.

Light , R. (2001). Clinical manifestations and useful tests. Pleural Diseases (s. 42-86). içinde Philadelphia: 4ed. Lippincott Williams and Wilkins.

Light , R. (2001). Tuberculous pleural effusions. R. Light (Dü.) içinde, Pleural Diseases (s. 182-195). Philadelphia: Williams Wilkins.

Light, R. (2002). Pleural Effusion. The New England Journal of Medicine, 1971-197

Light, R. (2007). Parapneumonic Effusions and Empyema. R. Light (Dü.) içinde, pleural Disease (s. 170-210). Philadelphia: Williams and Wilkins.

Light , R. (2007). Pleural effusion secondary to diseases of the heart. Pleural Diseases (s. 265-267). içinde Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Light, R., Erozan, Y., & Ball Jr, W. (1973). Cells in Pleural Fluid: Their Value in Differential Diagnosis. JAMA Internal Medicine, 854-860.

Light, R. W., Macgregor, M., Luchsinger, P. C., & Ball JR, W. C. (1972). Pleural Effusions: The Diagnostic Separation of Transudates and Exudates. Annals of Internal Medicine , 507-513.

Light , W. (2001). PleuralDiseases. (4ed, Dü.) Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins.

Light, R., & Ball Jr, W. (1973). Glucose and Amylase in Pleural Effusions. JAMA, 257-260.

Liotta , L., & Kohn , E. (2004). Cancer and the homeless cell. Nature, 973–974.

Loeb, L. (1994). Microsatellite Instability: Marker of a Mutator Phenotype in Cancer. Cancer Research, 5059-5063.

- Maeda , K., & vd. (2016). CD133 Modulate HIF-1 α Expression under Hypoxia in EMT Phenotype Pancreatic Cancer Stem-Like Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, e1025.
- Mancini, R., & vd. (2011). Spheres Derived from Lung Adenocarcinoma Pleural Effusions: Molecular Characterization and Tumor Engraftment. *PLOS ONE*, e21320.
- Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., & Balkwill, F. (2008). Cancer-related inflammation. *Nature*, 436–444.
- Martin-Rendon , E., & vd. (2007). Transcriptional Profiling of Human Cord Blood CD133+ and Cultured Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Response to Hypoxia. *Stem Cells*, 1003-1012.
- Masson, N., Willam, C., Maxwell, P., Pugh, C., & Ratcliffe, P. (2001). Independent function of two destruction domains in hypoxia-inducible factor- α chains activated by prolyl hydroxylation. *EMBO JOURNAL*, 5197-5206.
- Maxwell, P., & Salnikow , K. (2004). HIF-1, An Oxygen and Metal Responsive Transcription Factor. *Cancer Biology & Therapy* , 29-35 .
- Metintaş , M., & vd. (1997). Comparative analysis of biochemical parameters for differentiation of pleural exudates from transudates Light's criteria, cholesterol, bilirubin albumin gradient, alkaline phosphatase, creatine kinase, and uric acid. *Clinica Chimica Acta*, 149-162.
- Metintaş, M., & vd. (2016). Göğüs Hastalıkları Uzmanları için Plevra Hastalıkları Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Derneği*, 6-7.

- Metintaş, M. (2008). Akciğer Hastalıkları Temel Bilgiler. Türk Toraks Derneği Okulu Kitabı. 127-183
- Micke, P., & vd. (2002). Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer/what limits limited disease? . Lung Cancer, 271-276.
- Miserocchi, G. (1997). Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. European Respiratory, 219-225.
- Miquel, C., & vd. (2005). Role of bax Mutations in Apoptosis in Colorectal Cancers With Microsatellite Instability . American Journal of Clinical Pathology, 562–570.
- Mizugaki, H., & vd. (2014). CD133 expression: a potential prognostic marker for non-small cell lung cancers. International Journal of Clinical Oncology , 254–259.
- Mizushima, N. (2007). Autophagy: process and function. Genes & Development, 2861-2873.
- Mountain, C. (1986). A New International Staging System for Lung Cancer. Chest, 225S–233S.
- Murray, R. K., Jacob, M., & Varghese, J. (2015). Kanser:Genel Bir Bakış. Harper'ın Biyokimyası (H. Koçdor, Çev.,). İstanbul, Arnavutköy, Türkiye: Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti. 696
- Murthy, S., & Sudish , C. (2015). Surgical Perspectives on Management of Malignant Pleural Effusions. Clinical Pulmonary Medicine, 74-78.

- Nagy, J., Chang, S.-H., Dvorak, A., & Dvorak, H. (2009). Why are tumour blood vessels abnormal and why is it important to know? *British Journal of Cancer*, 865–869.
- Nagy, J., Chang, S.-H., Shih, S.-C., Dvorak, A., & Dvorak, H. (2010). Heterogeneity of the Tumor Vasculature. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 321–331.
- Nasreen, N., & vd. (2002). Low Molecular Weight Hyaluronan Induces Malignant Mesothelioma Cell (MMC) Proliferation and Haptotaxis: Role of CD44 Receptor in MMC Proliferation and Haptotaxis. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, 71–78.
- Nasreen, N., & vd. (2003). Pleural Mesothelial Cell (PMC) Defense Mechanisms Against Malignancy. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, 155–161.
- National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. (2011). *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. Washington: National Academies Press (US).
- Negrini, S., Gorgoulis, V., & Halazonetis, T. (2010). Genomic instability — an evolving hallmark of cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 220–228.
- Neumann, H., Lips, C., Hsia, Y., & Zbar, B. (1995). Von Hippel-Lindau Syndrome. *Brain Pathology*, 181–193.
- Nguyen, L., Vanner, R., Dirks, P., & Eaves, C. (2012). Cancer stem cells: an evolving concept. *Nature Reviews Cancer*, 133–143.

- Nikolova, T., & vd. (2007). WNT-conditioned media differentially affect the proliferation and differentiation of cord blood-derived CD133+ cells in vitro. *Differentiation*, 100-111.
- Noguchi , M., & vd. (1995). Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer*, 2844-2852.
- Nowell, P. C. (1976). The clonal evolution of tumor cell populations. *Science Translational Medicine*, 23-28.
- Okada, T., Lopez-Lago, M., & Giancotti, F. G. (2005). Merlin/NF-2 mediates contact inhibition of growth by suppressing recruitment of Rac to the plasma membrane. *Journal of Cell Biology*, 361-371.
- Okudela, K., & vd. (2012). Expression of the potential cancer stem cell markers, CD133, CD44, ALDH1, and β -catenin, in primary lung adenocarcinoma—their prognostic significance. *Pathology International*, 792-801.
- Panadero, F., & Mejías, J. (1989). Low Glucose and pH Levels in Malignant Pleural Effusions: Diagnostic Significance and Prognostic Value in Respect to Pleurodesis. *American Review of Respiratory Disease*, 663-667.
- Park, D.-S., & vd. (2013). Diagnostic Value and Prognostic Significance of Pleural C-Reactive Protein in Lung Cancer Patients with Malignant Pleural Effusions. *Yonsei Medical Journal*, 396-402.
- Pettersson, T., & Riska, H. (1981). Diagnostic Value of Total and Differential Leukocyte Counts in Pleural Effusions. *Acta Medica Scandinavica*, 129-135.

- Platet, N., & vd. (2007). Influence of oxygen tension on CD133 phenotype in human glioma cell cultures. *Cancer Letters*, 286-290.
- Plevra Hastalıkları. (2003). O. Gözü, & O. Köktürk (Dü) içinde, *Toraks Kitapları* (s. 76-137). Ankara: Toraks Derneği Yayınları.
- Pouysségur, J., Dayan, F., & Mazure, N. (2006). Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression. *Nature*, 437–443.
- Powis, G., & Kirkpatrick, L. (2004). Hypoxia inducible factor-1 α as a cancer drug target. *Molecular Cancer Therapeutics*, 647 - 654.
- Quintero, M., Mackenzie, N., & Brennana, P. (2004). Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) in cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, 465-468.
- Rahman, M., & vd. (2011). *The Cancer Stem Cell Hypothesis: Failures and Pitfalls*. Neurosurgery/Oxford Academic, 531–545.
- Rahman, N., & Davies, R. (2008). Effusions from infections: parapneumonic effusion and empyema. R. Light, & Y. Lee (Dü) içinde, *Textbook of Pleural Diseases* (s. 341-62). London: Hodder Arnold.
- Ren, W., & vd. (2013). The expression of hypoxia-inducible factor-1 α and its clinical significance in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Swiss Medical Weekly*, w13855.
- Reya, T., & Clevers, H. (2005). Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature*, 843-850.

- Reya, T., Morrison, S., Clarke, M., & Weissman, I. (2001). Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*, 105–111.
- Ricci-Vitiani, L., & vd. (2007). Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature*, 111–115.
- Roberts, M., Neville, E., Berrisford, R., Antunes, G., & Ali, N. (2010). Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*, 32-40.
- Rodriguez-Panadero, F., Naranjo, F., & Mejias, J. (1989). Pleural metastatic tumours and effusions. Frequency and pathogenic mechanisms in a post-mortem series. *European Respiratory Journal*, 366–369.
- Rosen, J., & Jordan, C. (2009). The Increasing Complexity of the Cancer Stem Cell Paradigm. *Science*, 1670-1673.
- Roth, B., O'Meara, T., & Cragun, H. (1990). The Serum-Effusion Albumin Gradient in the Evaluation of Pleural Effusions. *Chest*, 546-549.
- Ruddon, R. W. (2007). *Characteristics of Human Cancer*. New York: Oxford University Press.
- Ruskin, J., Gurney, J., Thorse, M., & Goodman, L. (1987). Detection of pleural effusions on supine chest radiographs. *American Journal of Roentgenology*, 681-683.
- Sagui, A., Wyrick, K., & Hallgren, J. (2014). Diagnostic Approach to Pleural Effusion. *American Family Physician*, 99-104.

- Sahn, S. A., & Good, J. T. (1988). Pleural Fluid pH in Malignant Effusions: Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Implications. *Annals of Internal Medicine*, 345-349.
- Sahn, S., & Heffner, J. (2008). Pleural fluid analysis. R. Light, & Y. Lee (Dü) içinde, *Textbook of pleural diseases* (s. 209-226). London: 2nd edn. Arnold Press.
- Sahn, S. (1987). Pleural Fluid Analysis: Narrowing the Differential Diagnosis. *Seminars in Respiratory Medicine*, 22-29.
- Sahn, S. (1988). The Pleura. *American Review of Respiratory Disease*, 184-234.
- Salk, J., Fox, E., & Loeb, L. (2010). Mutational Heterogeneity in Human Cancers: Origin and Consequences. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 51-75.
- Semenza, G. (2000). Expression of Hypoxia-inducible Factor 1: Mechanisms and Consequences. *Biochemical Pharmacology*, 47-53.
- Semenza, G. (2000). HIF-1 and human disease: one highly involved factor. *Genes & development*, 1983 - 1991.
- Semenza, G. (2001). HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing. *Current Opinion in Cell Biology*, 167-171.
- Semenza, G. (2001). Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology. *Trends in Molecular Medicine*, 345-350.
- Semenza, G. (2010). HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism. *Current Opinion in Genetics & Development*, 51-56.

- Semenza, G., Neufeldt, M., Chi, S., & Antonarakis, S. (1991). Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. PNAS, 5680-5684.
- Sezer, M. (2009). Plevra mekaniği ve Semptomatoloji. Türk Toraks Dergisi, 3-7.
- Silver, D., & Lathia, J. (2017). Revealing the glioma cancer stem cell interactome, one niche at a time. Pathology, 468–480.
- Shay, J., & Wright, W. (2000). Hayflick, his limit, and cellular ageing. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 72–76.
- Shi, C., & vd. (2010). CD44+CD133+ population exhibits cancer stem cell-like characteristics in human gallbladder carcinoma. Cancer Biology & Therapy, 1182-1190.
- Soeda, A., & vd. (2009). Hypoxia promotes expansion of the CD133-positive glioma stem cells through activation of HIF-1 α . Oncogene, 3949–3959.
- Spano, D., Heck, C., De Antonellis, P., Christofori, G., & Zollo, M. (2012). Molecular networks that regulate cancer metastasis. Seminars in Cancer Biology, 234-249.
- Sriram, P., & vd. (2002). Adherence of Ovarian Cancer Cells Induces Pleural Mesothelial Cell (PMC) Permeability. Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics, 79-85.
- Stantic, M., Dong, L.-F., Zabalova, R., Prokopova, K., & Neuzil, J. (2008). Cancer cells with high expression of CD133 exert FLIP upregulation and resistance to TRAIL-induced apoptosis. BioFactors, 231-235.

- Strankinga, W., Nauta, J., Straub, J., & Stam, J. (1987). Adenosine deaminase activity in tuberculous pleural effusions: A diagnostic test. *Tubercle*, 137-140.
- Strasser, A., Harris, A. W., Huang, D. C., Krammer, P. H., & Cory, S. (1995). Bcl-2 and Fas/APO-1 regulate distinct pathways to lymphocyte apoptosis. *The Embo Journal*, 6136-6147.
- Sun Turgay, A., Sarı, D., & Çeber Türkistanlı, E. (2005). Knowledge, attitudes, risk factors, and early detection of cancer. *Elsevier Preventive Medicine*.
- Talks, K., & vd. (2000). The Expression and Distribution of the Hypoxia-Inducible Factors HIF-1 α and HIF-2 α in Normal Human Tissues, Cancers, and Tumor-Associated Macrophages. *The American Journal of Pathology*, 411-421.
- Tang, N., & vd. (2004). Loss of HIF-1 α in endothelial cells disrupts a hypoxia-driven VEGF autocrine loop necessary for tumorigenesis. *Cancer Cell*, 485-495.
- Thiery, J., Acloque, H., Huang, R., & Nieto, M. (2009). Epithelial-Mesenchymal Transitions in Development and Disease. *Cell*, 871-890.
- Thomas, R., & Lee, Y. (2013). Causes and Management of Common Benign Pleural Effusions. *Thoracic Surgery Clinics*, 25–42.
- Thomas , S., Davidson, L., & McKean, M. (2011). An investigation of adequate volume for the diagnosis of malignancy in pleural fluids. *Cytopathology*, 179-184.
- Tokgöz, F., & vd. (2014). Retrospective Analysis of 240 Cases with Pleural Effusion. *Eurasian J Pulmonol* , 78-83.

- Tomita, K., & vd. (2000). Cadherin Switching in Human Prostate Cancer Progression. *Cancer Research*, 3650–3654.
- Topçu, S. (2012). Bening ve Malign Plevral Effüzyonlar ve Tedavi Prensipleri. A. Özdülger (Dü.) içinde, *Toraks Kitapları/ Göğüs CerrahiSi Stajyer Kitabı* (s. 212-222). Ankara: Türk Toraks Derneği.
- Travis, W. (2011). Pathology of lung cancer. *Clinics in Chest Medicine*, 669-692.
- Udaya, S., Arjun, R., & Potdar, P. (2019). Validation of Light's Criteria in Pleural Effusion. *International Journal of | Science and Research*, 12-13.
- Vaupel, P., Kallinowski, F., & Okunieff, P. (1989). Blood Flow, Oxygen and Nutrient Supply, and Metabolic Microenvironment of Human Tumors: A Review. *Cancer Research*, 6449–6465.
- Vavetsi, R., & vd. (2009). The diagnostic role of glycosaminoglycans in pleural effusions: A pilot study. *BMC Pulmonary Medicine* volume, 1-7.
- Venkitaraman, A. R. (2002). Cancer Susceptibility and the Functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell*, 171-182.
- Villena, V., López-Encuentra, A., García-Luján, R., Echave-Sustaeta, J., & Álvarez Martínez, C. J. (2004). Clinical Implications of Appearance of Pleural Fluid at Thoracentesis. *Chest*, 156-159.
- Visvader, J., & Lindeman, G. (2008). Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nature Reviews Cancer*, 755–768.

- Volm , M., & Koomägi , R. (2000). Hypoxia-inducible factor (HIF-1) and its relationship to apoptosis and proliferation in lung cancer. *Anticancer Research*, 1527-1533.
- Wakamatsu, Y., & vd. (2012). Expression of cancer stem cell markers ALDH1, CD44 and CD133 in primary tumor and lymph node metastasis of gastric cancer. *Pathology International* , 112-119.
- Wakeam, E., & vd. (2017). Surgery Versus Chemotherapy and Radiotherapy For Early and Locally Advanced Small Cell Lung Cancer: A Propensity-Matched Analysis of Survival. *Lung Cancer*, 78–88.
- Walters , S., & vd. (2012). Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004–2007. *Thorax-BMJ*, 551–564.
- Wan, J., & vd. (2011). HIF-1 α effects on angiogenic potential in human small cell lung carcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 77.
- Wang, D., & vd. (2012). CD133(+)/CD44(+)/Oct4(+)/Nestin(+) stem-like cells isolated from Panc-1 cell line may contribute to multi-resistance and metastasis of pancreatic cancer. *Acta Histochemica*, 349-356.
- Wang, G., Jiang, B., Rue, E., & Semenza, G. (1995). Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *PNAS*, 5510-5514.
- Wang, G., & Semenza, G. (1995). Purification and Characterization of Hypoxia-inducible Factor 1 . *The Journal of Biological Chemistry*, 1230-1237.

- Wang, Z., & vd. (2004). Malignant Pleural Mesothelioma: Evaluation with CT, MR Imaging, and PET. *RadioGraphics*, 105-119.
- Warburg, O. (1925). The Metabolism of Carcinoma Cells. *Cancer Research*, 148-163.
- Weidemann , A., & Johnson, R. (2008). Biology of HIF-1 α . *Cell Death & Differentiation* , 621–627.
- Weigmann, A., Corbeil, D., Hellwig, A., & Huttner, W. (1997). Prominin, a novel microvilli-specific polytopic membrane protein of the apical surface of epithelial cells, is targeted to plasmalemmal protrusions of non-epithelial cells. *PNAS*, 12425-12430.
- White, E., & DiPaola, R. S. (2009). The Double-Edged Sword of Autophagy Modulation in Cancer. *Clinical Cancer Research*, 5308–5316.
- Wright, Shaw, G., Gruidl, & Michael E. (2000). Early detection and prevention of lung cancer. *Current Opinion in Oncology*, 143-148.
- Woo, T., & vd. (2011). Prognostic value of CD133 expression in stage I lung adenocarcinomas. *Int J Clin Exp Pathol*, 32-42.
- Wu , H., & vd. (2014). Is CD133 Expression a Prognostic Biomarker of Non-Small-Cell Lung Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, e100168.
- Wu, Y., & Wu, P. (2009). CD133 as a Marker for Cancer Stem Cells: Progresses and Concerns. *Stem Cells and Development*, 1127-1134.

- Yang, C.-F., & vd. (2016). Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* , 1057-1064.
- Yin, S., & vd. (2007). CD133 positive hepatocellular carcinoma cells possess high capacity for tumorigenicity. *International Journal of Cancer*, 1444-1450.
- Yong , C., & vd. (2017). Clinical significance of tumor cells and CD133+ cells from malignant pleural effusion in patients with lung cancer. *Precision Radiation Oncology*, 58-63.
- Yu, Z., Pestell, T., Lisanti, M., & Pestell, R. (2012). Cancer Stem Cells. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2144–2151.
- Yu, Z., & vd. (2010). microRNA, Cell Cycle, and Human Breast Cancer. *The American Journal of Pathology*, 1058-1064.
- Zagzag, D., & vd. (2000). Expression of hypoxia-inducible factor 1 α in brain tumors Association with angiogenesis, invasion, and progression. *American Cancer Society*, 2606-2618.
- Zeppernick, F., & vd. (2008). Stem Cell Marker CD133 Affects Clinical Outcome in Glioma Patients. *Clinical Cancer Research*, 123-130.
- Zhang , X.-q., Chen , X.-h., & LV , X.-y. (2012). Research the Expression of GLUT-1 and HIF-1 α in Malignant Pleural Effusion. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, R730.5.

- Zhang, S.-s., & vd. (2012). CD133+CXCR4+ colon cancer cells exhibit metastatic potential and predict poor prognosis of patients. *BMC Medicine* hacim, 10-85.
- Zhang, Y., & vd. (2010). Secreted Monocytic miR-150 Enhances Targeted Endothelial Cell Migration. *Molecular Cell*, 133-144.
- Zhong, H., & vd. (1999). Overexpression of Hypoxia-inducible Factor 1 α in Common Human Cancers and Their Metastases. *Cancer Research*, 5830–5835.
- Zhou , Y.-L., & Deng , C.-S. (2005). Correlations of Expressions of Glut1 and HIF-1 α to Cellular Proliferation of Colorectal Adenocarcinoma. *Chinese Journal of Cancer*, 685-689.
- Zobalova, R., & vd. (2008). CD133-positive cells are resistant to TRAIL due to up-regulation of FLIP. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 567-571.
- Zong, W.-X., & Thompson, C. (2006). Necrotic death as a cell fate. *Genes & Development*, 1-15.
- (2017). <https://www.toraks.org.tr>: <https://www.toraks.org.tr> adresinden alındı

7. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Hatice Zerrin ELİBOL

Doğum Tarihi: 08.12.1991

Öğrenim Durumu: LİSANS

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	FAZIL BOYNER SAĞLIK YÜKSEK OKULU	KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ	2009- 2013
Y. Lisans	TIP FAKÜLTESİ/ TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI	GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ	2016-

Yüksek Lisans Tez Başlığı (özetinde) ve Tez Danışmanları:

Tez adı: Kanserin Neden Olduğu Plevral Efüzyonda CD133 (Prominin-1) ve HIF1- α (Hipoksi ile İndüklenen Faktör 1 Alpha) Düzeylerinin Klinik Öneminin Değerlendirilmesi

Danışman: Köksal DEVECİ

Görevler:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Hemşire	Tokat Devlet Hastanesi	2015- Halen devam etmekteyim

8. EKLER

EK-1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmacının/Hekimin Açıklaması

Akciğerde sıvı birikmesi tanısında akciğer sıvısında yeni bir belirtecin (CD133 ve HIF-1 α) klinik önemini değerlendirmek amacıyla bir bilimsel araştırma yapmayı planlamaktayız. Yapılması planlan araştırmanın ismi “Kanserin neden olduğu plevral efüzyonda CD133 (Prominin-1) ve HIF-1 α Hipoksi-indüklenebilir faktör α) düzeylerinin klinik öneminin değerlendirilmesi”dir.

Akciğerde sıvı birikmesi tanısı konan ve bu amaçla akciğerinden sıvı alınıp (torasentezle plevral sıvı alınması) klinik takibi yapılan hastalar üzerinde uygulanacak olan bu çalışmaya, tıbbi durumunuz bu koşullara uyduğu için sizi de davet ediyoruz. Ancak hemen belirtilmelidir ki araştırmaya katılıp katılmamak gönüllülük esasına dayalıdır. Bu bilimsel çalışmaya katılma kararını tamamen hür iradeniz ile vermelisiniz. Bu kararı verirken hiç kimse tarafından size telkin ve baskıda bulunulamaz.

Kararınızdan önce söz konusu bilimsel araştırma ve bu araştırmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda yapılacak işlemler hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra bu bilimsel araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bilimsel çalışma hakkında bilgiler

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni, akciğerde sıvı birikmesi tanısı konularak akciğer sıvınızın alınmış olmasıdır. Bu araştırma Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı iş birliği ile gerçekleştirilecektir. Arşivlenmiş torasentez sıvısı ve kan örnekleri kullanılacaktır.

Toplanan hasta akciğer sıvısı ve kan örneklerinde tanıda yeni bir belirteç (CD133 ve HIF-1 α) varlığı araştırılacak (ELISA ve rutin yöntemler) ve istatistiksel analizler yapılacaktır.

Çalışma için sizden kan alınacak mı?*

Eğer araştırmayı kabul ederseniz sizden söz konusu çalışma için ilave kan alınmayacaktır. Bu çalışmaya davet edilmenize neden olan tıbbi durumunuz nedeniyle sizden rutin tetkik işlemleri nedeniyle alınacak ya da alınmış olan kandan artan kalan miktar üzerinde söz konusu analizler gerçekleştirilecektir. Hiçbir şekilde sizden bilimsel çalışma için kan alınmayacaktır.

Çalışma kapsamında bilinmesi gereken durumlar ve araştırmacılar ile gönüllülerin uyması gereken kurallar

Araştırmaya katılmanız durumunda;

1. Sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.
2. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme yapılmayacaktır.
3. Hekim ile aranızda kalması gereken size ait bilgilerin gizliliğine büyük özen ve saygı gösterilecektir.
4. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz çok büyük bir hassasiyetle korunacaktır.
5. Çalışma sırasında meydana gelebilecek sağlınız ile ilgili ve diğer olumsuzlukların sorumlusu araştırmacılara aittir.
6. Gönüllü olarak katıldığınız çalışmanın herhangi bir aşamasında araştırmadan ayrılabilirsiniz. Ancak ayrılmadan önce araştırmacılara bu durumu bildirmeniz önemlidir.
7. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz durumunda tedavinizde ve klinik izlemlerinizde hiçbir değişiklik olmayacak, her zaman olduğu gibi aynı özen ve ihtimam ile hastalığınızın tedavisi sürdürülecektir.

Katılımcının (Gönüllü) / Hastanın Beyanı

Sayın Dr. Köksal DEVECİ tarafından, Gazi Osmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı iş birliği ile bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafıma aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam, hekim ile aramda kalması gereken, bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı gösterileceği, araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı kesin ve net bir şekilde belirtilmiştir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Benden herhangi bir ücret talep edilmeyeceği ve bana da herhangi bir ödeme yapılmayacağı net ve kesin bir şekilde ifade edilmiştir.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğum bildirilmiştir. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının da bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun, araştırma sürecinde araştırma ile ilgili ortaya çıkabilecek sağlık durumuyla ilgili olumsuzluklarda sorumluluk araştırmacılara ait olup parasal bir yük altına girmeyeceğim.

Araştırma sırasında araştırma ile ilgili bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; günün herhangi bir saatinde Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Dr. Köksal DEVECİ ‘ye 0505 757 0305 numaralı telefondan ulaşarak danışabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı herhangi bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (gönüllü) olarak yer alma kararını tamamen hür iradem ile almış bulunuyorum. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllük içerisinde kabul ediyorum.

Tarih

Katılımcı (Gönüllü)

Adı, Soyadı :
Adres :
Telefon :
İmza :

Görüşme Tanığı

Adı, Soyadı :
Adres :
Telefon :
İmza :

Katılımcı (Gönüllü) ile Görüşen Araştırmacı

Adı, Soyadı, Unvanı :
Adres :
Telefon :
İmza :

(Tüm sayfaları imzalı bu formun bir kopyası katılımcıya verilecektir)

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU KONTROL GRUBU

Araştırmacının/Hekimin Açıklaması

Akciğerde sıvı birikmesi tanısında akciğer sıvısında yeni bir belirtecin (CD133 ve HIF-1 α) klinik önemini değerlendirmek amacıyla bir bilimsel araştırma yapmayı planlamaktayız. Yapılması planlan araştırmanın ismi “Kanserin neden olduğu plevral efüzyonda CD133 (Prominin-1) ve HIF-1 α (Hipoksi-indüklenebilir faktör α) düzeylerinin klinik öneminin değerlendirilmesi”dir.

Akciğerde sıvı birikmesi tanısı konan ve bu amaçla akciğerinden sıvı alınıp (torasentezle plevral sıvı alınması) klinik takibi yapılan hastalar üzerinde uygulanacak olan bu çalışmada kontrol grubunda (kansere hastası olmayan grup) olmaya tıbbi durumunuz uyduğu için sizi de davet ediyoruz. Ancak hemen belirtilmelidir ki araştırmaya katılıp katılmamak gönüllülük esasına dayalıdır. Bu bilimsel çalışmaya katılma kararını tamamen hür iradeniz ile vermelisiniz. Bu kararı verirken hiç kimse tarafından size telkin ve baskıda bulunulamaz.

Kararınızdan önce söz konusu bilimsel araştırma ve bu araştırmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda yapılacak işlemler hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra bu bilimsel araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bilimsel çalışma hakkında bilgiler

Araştırmaya davet edilmenizden nedeni, akciğerde sıvı birikmesi ön tanısı konularak akciğer sıvısının alınmış olmasıdır. Bu araştırma Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı iş birliği ile gerçekleştirilecektir. Arşivlenmiş kan örnekleri kullanılacaktır.

Toplanan hasta akciğer sıvısı ve kan örneklerinde tanıda yeni bir belirteç (CD133 ve HIF-1 α) varlığı araştırılacak (ELISA ve rutin yöntemler) ve istatistiksel analizler yapılacaktır.

Çalışma için sizden kan alınacak mı?*

Eğer araştırmayı kabul ederseniz sizden söz konusu çalışma için ilave kan alınmayacaktır. Bu çalışmaya davet edilmenize neden olan tıbbi durumunuz nedeniyle sizden rutin tetkik işlemleri nedeniyle alınacak ya da alınmış olan kandan artan kalan miktar üzerinde söz konusu analizler gerçekleştirilecektir. Hiçbir şekilde sizden bilimsel çalışma için kan ve akciğer sıvısı alınmayacaktır.

Çalışma kapsamında bilinmesi gereken durumlar ve araştırmacılar ile gönüllülerin uyması gereken kurallar

- Araştırmaya katılmanız durumunda;
8. Sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.
 9. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme yapılmayacaktır.
 10. Hekim ile aranızda kalması gereken size ait bilgilerin gizliliğine büyük özen ve saygı gösterilecektir.
 11. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz çok büyük bir hassasiyetle korunacaktır.
 12. Çalışma sırasında meydana gelebilecek sağlığınız ile ilgili ve diğer olumsuzlukların sorumluluğu araştırmacılara aittir.
 13. Gönüllü olarak katıldığınız çalışmanın herhangi bir aşamasında araştırmadan ayrılabilirsiniz. Ancak ayrılmadan önce araştırmacılara bu durumu bildirmeniz önemlidir.
 14. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz durumunda tedavinizde ve klinik izlemelerinizde hiçbir değişiklik olmayacak, her zaman olduğu gibi aynı özen ve ihtimam ile hastalığınızın tedavisi sürdürülecektir.

Katılımcının (Gönüllü) / Hastanın Beyanı

Sayın Dr. Köksal DEVECİ tarafından, Gazi Osmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı iş birliği ile bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafıma aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam, hekim ile aramda kalması gereken, bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı gösterileceği, araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı kesin ve net bir şekilde belirtilmiştir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Benden herhangi bir ücret talep edilmeyeceği ve bana da herhangi bir ödeme yapılmayacağı net ve kesin bir şekilde ifade edilmiştir.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğum bildirilmiştir. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının da bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun, araştırma sürecinde araştırma ile ilgili ortaya çıkabilecek sağlık durumuyla ilgili olumsuzluklarda sorumluluk araştırmacılara ait olup parasal bir yük altına girmeyeceğim.

Araştırma sırasında araştırma ile ilgili bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; günün herhangi bir saatinde Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Dr. Köksal DEVECİ'ye 0505 757 0305 numaralı telefondan ulaşarak danışabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı herhangi bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (gönüllü) olarak yer alma kararını tamamen hür iradem ile almış bulunuyorum. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllük içerisinde kabul ediyorum.

Tarih

Katılımcı (Gönüllü)

Adı, Soyadı :
Adres :
Telefon :
İmza :

Görüşme Tanığı

Adı, Soyadı :
Adres :
Telefon :
İmza :

Katılımcı (Gönüllü) ile Görüşen Araştırmacı

Adı, Soyadı, Ünvanı :
Adres :
Telefon :
İmza :

(Tüm sayfaları imzalı bu formun bir kopyası katılımcıya verilecektir)

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 83116987 - 083
Konu : Etik Kurul Kararı
Toplantı Tarihi : 08.01.2019
Toplantı No : 2019/01
Proje No : 19-KAEK-005

06.02.2019

Sayın, Doç.Dr. Köksal DEVECİ

Etik Kurulumuzun 08.01.2019 tarihli toplantısında görüşülen 19-KAEK-005 kayıt numaralı **“Kanserin Neden Olduğu Plevral Efüzyonda CD133 (Prominin-1) ve HIF-1 α (Hipoksi-İndüklenebilir Faktör 1 α) Düzeylerinin Klinik Öneminin Değerlendirilmesi”** başlıklı çalışmanız gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Doç.Dr. Faruk KUTLUTÜRK
Başkan