



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HİSTOLOJİ- EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE
MİKRODAMAR DENSİTESİNE ANJİOGENİK
FAKTÖRLERDEN ENDOGLİN, CD31 VE VEGF'NİN
ETKİSİ**

Arzu RZAYEVA

**2019
DENİZLİ**

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE
MİKRODAMAR DENSİTESİNE ANJİOGENİK FAKTÖRLERDEN
ENDOGLİN, CD31 VE VEGF'NİN ETKİSİ**

HİSTOLOJİ- EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Arzu RZAYEVA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hülya ÇETİN

Nisan, 2019
Denizli

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğini beyan ederim.

Öğrenci Adı Soyadı : Arzu RZAYEVA

İmza

ÖZET

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE MİKRODAMAR DENSİTESİNE ANJİOGENİK FAKTÖRLERDEN ENDOGLİN, CD31 VE VEGF'İN ETKİSİ

Arzu RZAYEVA
Yüksek Lisans Tezi, Histoloji ve Embriyoloji AD
Tez Yöneticisi: Prof Dr. Hülya ÇETİN

Şubat 2019, 48 Sayfa

Gün geçtikçe artmakta olan kanser görülme oranları ve kansere bağlı ölümler çağımızın ciddi global sağlık sorunlarından biridir. Kardiyovasküler hastalıklardan sonra dünyada ikinci sırada kansere bağlı ölümler görülmektedir. Akciğer kanseri tüm dünyada toplam kanser sayısı içerisinde en sık görülen kanser olup, özellikle sigara kullanımının artmasıyla beraber tüm dünyada toplum sağlığını tehdit eden, önemli bir hastalık haline gelmiştir. Küçük hücreli akciğer kanseri ise alt tiplerinin en agresif formudur. Tümörlerin gelişiminde ve metastazında anjiogenez önemli bir rol oynamaktadır. Farklı endotel belirteçleri ile hesaplanan mikrodamar yoğunluğunun (MVD) bazı tümörlerde kötü prognoz ve ileri evre ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve buradan hareketle MVD'nin metastazı öngörebileceği ileri sürülmüştür.

Bu çalışmada, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde mikrodamar dansitesine anjiogenik faktörlerden CD105, CD31, VEGF'nin etkisi doku örneklerinde immünohistokimyasal olarak, serumda CD105 seviyesi Elisa yöntemi ile tespit edilerek akciğer tümörlerinin progresyonu ile ilişkisi incelenmiştir.

CD31, CD34 ve CD105, neoanjiogenez derecesinin doğrudan bir göstergesi olarak intratümöral damarların yoğunluğunu vurgulamak için kullanılan endotelial antijenlerdir. Son zamanlarda CD105'in küçük hücreli dışı akciğer kanserinde anjiogenezin değerlendirilmesinde CD34 ve CD31'den daha üstün olduğu kanıtlanmıştır, çünkü CD105 aktive edilmiş endotelial hücreler için daha büyük bir afiniteye sahiptir. Bizim çalışmamızda da CD31 ile mikrodamar yoğunluğunun daha zor tespit edildiği gözlemlenmiştir. CD31 ekspresyonu her iki tümör tipinde nonspesifik boyanma göstermiştir. Serum CD105 seviyesinin küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastaları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Çalışmamız sonucunda dokuda yüksek CD105 ekspresyonunun daha uzun hastaliksız sağkalım süresi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde immünohistokimyasal olarak damar yoğunluğunun tespitinde CD31 ve VEGFR2 ile karşılaştırdığımızda CD105 antikorunun daha iyi sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, Anjiogenez, Endoglin, CD31, VEGFR2

Bu çalışma, PAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2017SBE003).

ABSTRACT**THE EFFECT OF ANGIOGENIC FACTORS ENDOGLIN, CD31 AND VEGF ON MICROVESSEL DENSITY IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER**

RZAYEVA, Arzu

M.Sc. Thesis in Histology and Embryology

Supervisor: Prof. Hülya ÇETİN (PhD)

February 2019, 48 Pages

Increasing rates of cancer and cancer-related deaths are one of the global severe health problems of our age. Cancer-related deaths are second in the world after cardiovascular diseases. Lung cancer is the most common cancer among the total number of cancers worldwide, and it has become a significant disease that threatens public health all over the world, especially with the increase in smoking. Small cell lung cancer is the most aggressive form of its subtypes. Angiogenesis plays a vital role in the development and metastasis of tumors. Microvessel density (MVD) calculated by different endothelial markers is associated with poor prognosis and advanced stage in some tumors, and it has been suggested that MVD may predict metastasis.

In this study, the effect of angiogenic factors CD105, CD31 and VEGF on microvessel density in non-small cell lung cancers was determined immunohistochemically in tissue samples, and CD105 levels were determined by Elisa method in serum, and the relationship between lung tumors and progression was investigated.

CD31, CD34, and CD105 are endothelial antigens used to emphasize the intensity of intratumoral vessels as a direct indicator of the degree of neoangiogenesis. Recently, CD105 has proven to be superior to CD34 and CD31 in the evaluation of angiogenesis in non-small cell lung cancer, as CD105 has a higher affinity for activated endothelial cells. In our study, it was observed that the density of microvessel was more difficult with CD31. CD31 expression showed nonspecific staining in both tumor types. Serum CD105 level was not statistically significant among non-small cell lung cancer patients and the control group. Our study showed that high CD105 expression in the tissue was associated with longer disease-free survival. In immunohistochemical non-small cell lung cancers, we suggest that CD105 antibody may provide better results in comparison with CD31 and VEGF'R2.

Keywords : Non-Small Cell Lung Cancer, Angiogenesis, Endoglin, CD31, VEGFR2

This study was supported by Pamukkale University Scientific Research Projects Coordination Unit through project numbers 2017SBE003) .

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince her konuda yanımda olan, tezimin planlanmasında, içeriğinin düzenlenmesinde, tez sonuçlarının yorumlanmasında ve tezin her aşamasında özverilerini, bilgilerini ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi değerli hocam Prof. Dr. Hülya ÇETİN'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımın ve deneylerimin yürütülmesi sırasında laboratuvar imkanlarından faydalanmamı sağlayan Tıbbi Patoloji ve Tıbbi Biyokimya anabilim dalı hocalarına, tez çalışmamın her aşamasında tecrübelerini ve bilgilerini paylaşan, deneylerimde yardımlarını esirgemeyen Pamukkale Üniversite Hatanesi Tıbbi Patoloji laboratuvarı çalışanlarına, bugünlere gelmemde en büyük destekçim ve akıl hocam, Akciğer Hastalıkları uzmanı, değerlim, Manaf ABBASOV'a ve tüm hayatım boyunca her koşulda yanımda olan canım aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1 Amaç.....	2
2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI	3
2.1. Akciğer anatomisi.....	3
2.2. Akciğer embriyolojisi.....	4
2.3. Solunum Sisteminin Histolojisi.....	8
2.3.1. Solunum Sisteminin İletici Bölümü.....	9
2.3.2. Alt Solunum Yollarının Submukozası.....	12
2.3.2. Solunum Sisteminin Respiratuar Bölümü.....	17
2.4. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi.....	20
2.4.1. Akciğer Kanseri Etiyoloji, Patogenez ve Risk Faktörleri.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
3.1. İstatiksel analiz.....	26
4. BULGULAR	27
4.1. Klinikopatolojik bulgular.....	27
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular.....	30
4.2.1. Sağkalım Analizi.....	35
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	44
7. KAYNAKLAR	44
8. ÖZGEÇMİŞ	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1 Cavum thoracis'in önden görünüşü. Cavitas pleuralis ve mediastinum.....	3
Şekil 2.2.1. Akciğer gelişiminin psödoglandüler evresi.....	5
Şekil 2.2.2. Akciğer gelişiminin kanaliküler evresi.....	6
Şekil 2.2.3. Akciğer gelişiminin sakküler evresi.....	7
Şekil 2.2.4. Akciğer gelişiminin alveolar evresi.....	8
Şekil 4.1 Adenokarsinomlu tümör dokusu H&E boyaması	32
Şekil 4.2 SCC tümör dokusu H&E boyaması	33
Şekil 4.3 Adenokarsinomlu tümör dokusunda CD105 boyaması	33
Şekil 4.4 SCC tümör dokusunda CD105 boyaması	34
Şekil 4.5 Adenokarsinomlu tümör dokusunda CD31 boyaması	34
Şekil 4.6 SCC tümör dokusunda CD31 boyaması	35
Şekil 4.7 Adenokarsinomlu tümör dokusunda VEGFR2 boyaması	35
Şekil 4.8 SCC tümör dokusunda VEGFR2 boyaması	36
Şekil 4.9 Ortalama sağkalım süresi	37
Şekil 4.10 Tümör tipi ile sağkalım süresi arasında ilişki	37
Şekil 4.11 Cinsiyet ile sağkalım arasında ilişki	38
Şekil 4.12 Tümör tipi ile hastalıksız sağkalım arasında ilişki	39

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1 Solunum sisteminin histolojik olarak sınıflandırılması	9
Tablo 2.2 Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2012 Verilerine Göre Erkeklerde En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı	20
Tablo 2.3 Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2012 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanserlerin Dağılımı	20
Tablo 3.1 Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemi	23
Tablo 3.2 Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemi T tanımlamaları	24
Tablo 3.3 Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemi N tanımlamaları	24
Tablo 3.4 Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemi M tanımlamaları	25
Tablo 4.1 Olguların Klinik Özelliklere Göre Dağılımı	27
Tablo 4.2 Olguların Histopatolojik Özelliklerine Göre Dağılımı	29
Tablo 4.3 Olguların patolojik evreye göre dağılımı	30

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
SCC	Skuamöz Hücreli Karsinom
CD105	Endoglin
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR2	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptör 2
MVD	Mikrodamar Yoğunluğu

1.Giriş

Akciğer kanseri en sık görülen, farklı histolojik görünüşleri, biyolojik davranış, klinik bulgu ve tedaviye verdiği yanıtlar ile birçok patolojik alt tipleri olan maligniteye sahip bir hastalıktır. Tüm dünyada her yıl tahmini olarak 1.2 milyon yeni olgunun görüldüğü en önemli sağlık sorunlarından biridir. Avrupa Birliği'nde her yıl 200.000 yeni akciğer kanseri vakası tanı almaktadır. Akciğer kanserleri tüm dünyada ölümlerle sonuçlanan kanserlerin başında gelir ve her yıl insidansında ve mortalitesinde belirgin bir artış gözlenmektedir. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerin % 31'i, kadınlarda ise % 25'i akciğer kanserine bağlıdır. Akciğer kanserine bağlı ölümlerin oranı kolon, meme ve prostat kanserine bağlı ölümlerin toplamından daha fazladır. Küçük hücreli akciğer kanseri ise alt tiplerinin en agresif formudur. Akciğer tümörleri içinde en sık akciğer karsinomları görülür (%90-95). Akciğer karsinomları histopatolojik olarak oldukça heterojen bir gruptur. Tek tip tümörlerin yanı sıra mikst tipte tümörler de oldukça sıktır. Skuamöz hücreli karsinom değişik derecelerde keratinizasyon ve hücrel bağlanmalar oluşturan epitelyal hücrelerin oluşturduğu malign bir tümördür. Tüm akciğer kanserleri içindeki oranı %20-35 dir. Yavaş büyüme eğiliminde olup metastazlarını geç dönemde yaparlar. Üç cm'nin altındaki tümörlerde mediastinal lenf noduna metastaz oranı %10'dur. Akciğer kanserleri içinde yer alan adenokarsinomun oranı ise %30-50 arasında olup, periferik yerleşim ön plandadır. Adenokarsinomda hematojen ve lenfojen metastaz sık görülür, mediastinal lenf nodu metastazı 3 cm ya da altındaki tümörlerde %20 oranındadır (Vallieres ve Waters 1987, Shields 2005). Anjiyogenez, tümörün büyümesini sürdüren yeni kan ve lenfatik damarların oluşturulması için önemli bir işlemdir (Jain 2001, Lima vd 2011).

Angiogenez diğer tümörlerde olduğu gibi akciğer kanserinde de çeşitli faktörlerle kontrol edilir (Jain 2001, Carmeliet ve Jain 2011). Pro anjiyogenik faktör olan VEGF perisitlerden ve myeloid hücrelerden salınır ve reseptörlerine (VEGFR1-VEGFR2) bağlanarak endotelial farklanmayı ve yeni kan damarı oluşumunu uyarır (Carmeliet 2005, Hicklin ve Ellis 2005). Kemik iliği kökenli ya da damar duvarında bekleyen endotelial progenitör hücrelerle de yeni kan damarları oluşturabilir. Tümör anjiyogenezinde diğer önemli bir faktör endoglin'dir (Koleva vd 2006). Endoglin bir hücre zarı glikoproteinidir. Tümör neovaskularitesini içeren anjiyogenik kan damarlarında ve

hücre kültüründe proliferen olan endotelial hücrelerde endoglin ekspresyonu yüksektir. Endoglin aktivin kinaza bağlanmasına bağlı olarak pro anjiogenik olur (Li vd 2003, Dallas vd 2008). Kanser dokularında yapılan araştırmalar göstermiştir ki, mikrodamar yoğunluğunu belirlemede kullanılan endoglin çeşitli kanser hastalıklarının tanısında ve tedavisinde önemli bir prognostik faktördür (Svatek vd 2008, Bernabeu vd 2009).

Dolaşımdaki serum endoglin düzeyinin farklı tümörlerde metastatik hastalığın varlığı ile korele olduğu belirtilmektedir. Endoglin diğer anjiogenik faktörlerden olan CD31 ve CD34 göre daha karakteristik bir "neovessels" belirteçidir. Vaskülojenik benzerlik ve bir endotel fenotipi kazanımı için, tümör hücreleri tarafından CD31 ve CD34 eksprese edildiği gösterilmiştir. CD31 tek zincirli tip 1 transmembran bir proteindir, komşu endotel hücreleri arasında yapıştırmacı bir rol oynar. CD31'in meme, ovaryum ve prostat tümör hücreleri tarafından fazla miktarda salındığı tespit edilmiştir (Duff vd 2003).

1.1. Amaç

Bu çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde mikrodamar dansitesine anjiogenik faktörlerden endoglin, CD31, VEGFR2'nin etkisini doku örneklerinde immünohistokimyasal olarak, serumda endoglin seviyesi Elisa yöntemi ile tespit edilerek, akciğer tümörlerinin progresyonu ile ilişkisi incelenecektir.

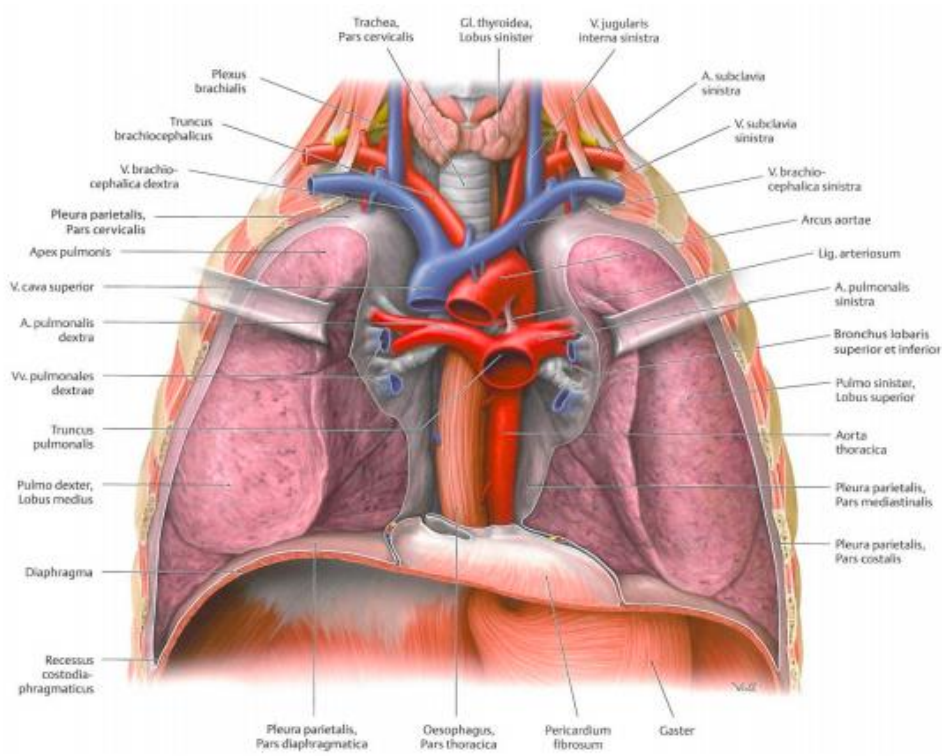
Araştırmamızda küçük hücreli dışı akciğer kanser hastalarında Endoglinin rolünü değerlendirmeyi ve bu verileri CD31 ve VEGFR2'den elde edilen sonuçlarla karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamız sonucunda elde edilen bilgiler bu alanda literatüre katkı sağlayacak, küçük hücreli dışı akciğer kanserli vakalarda endoglin ekspresyon düzeyi araştırılarak, tümör anjiogenezis sürecine katıldığı öne sürülen VEGFR2 ve CD31'in ilişkisi değerlendirilerek, hastalığın prognozu, teşhisi ve tedavi sürecine katkı sağlayacağı düşünölmektedir.

2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI

2.1. Akciğer anatomisi

Göğüs boşluğu içinde en büyük yeri işgal eden akciğerler solunum sisteminin en önemli organlarıdır. Kalbin de bulunduğu mediastinum'un her iki yanında yer alırlar (Şekil 2.1) (Arıncı ve Elhan 2001, Snell 2004).



Şekil 2.1. Cavum thoracis'in önden görünüşü. Cavitas pleuralis ve mediastinum.

Akciğerler süngerimsi elastik bir yapıya sahiptirler (Arıncı ve Elhan 2001). Akciğerlerin dış yüzleri pleura visceralis tarafından örtülmüş olduğundan düzgün ve parlaktır. Yenidoğanda akciğerler pembemsi-beyaz renklidir. Yaş ilerledikçe solunum havasındaki kir nedeniyle biraz gri renk alır ve daha sonra siyah renge dönüşür. Bu koyu renk solunum ile alınan karbon zerreciklerinin akciğerlerin dış yüzüne yakın kısımlarında birikmesiyle oluşur. Genellikle akciğerlerin arka kenarı ön kenarından daha koyu renklidir (Arıncı ve Elhan 2001).

Sağ akciğer yaklaşık 625 g sol akciğer ise 567 g kadardır. Fakat bu ağırlık akciğerlerin içindeki kan ve seröz sıvı gibi yapıların miktarına göre de değişiklik gösterebilir. Erkeklerde kadınlardan biraz daha ağır olan akciğerler erkeklerde vücut ağırlığının yaklaşık 1/37'si, kadınlarda ise 1/43'ü kadardır (Arıncı ve Elhan 2001).

Her iki akciğerin yüksekliği arka kenarda tepeden tabana kadar 25 cm kadardır ve her iki akciğerin tabanında önden arkaya çapı 15-16 cm kadardır. Sağ akciğerin tabanında dış yandan iç yana çapı 10 cm, sol akciğerin ise 7 cm kadardır. Bütün bu ölçüler sonucu her iki akciğerin simetrik olmadığı anlaşılır. Sağ akciğer lobus hepatis dexter tarafından biraz yukarı doğru itilmiş olduğundan kısa ve geniştir. Kalp tarafından facies mediastinalis'ine baskı yapıldığından sol akciğer dar ve uzuncadır (Arıncı ve Elhan 2001).

2.2. Akciğer embriyolojisi

Embriyonik dönemde başlayan akciğer gelişimi, doğumdan itibaren solunan hava ile kan arasındaki etkin gaz değişimini sağlayabilecek duruma ulaşıncaya kadar devam eder.

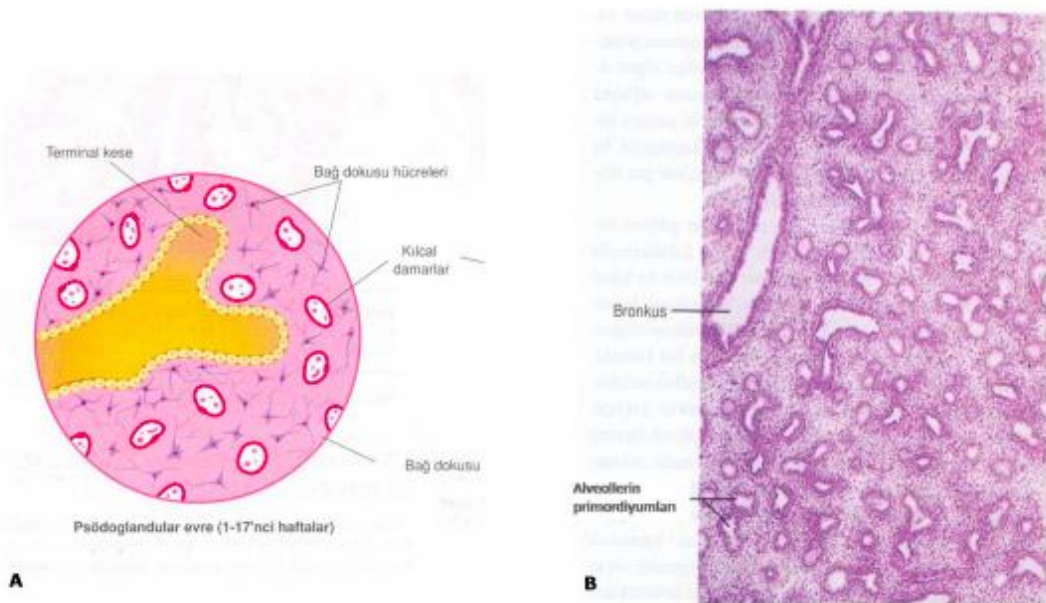
Akciğerlerin gelişimi ve olgunlaşması 5 evrede incelenmektedir:

- 1- Embriyonik (akciğer tomurcuğu)
- 2- Psödoglandüler,
- 3- Kanaliküler,
- 4- Sakküler (terminal kese evresi),
- 5- Alveolar evre

1) Gebeliğin 4. haftasında akciğer tomurcuklarının belirmesiyle embriyonik evre (akciğer tomurcuğu) başlar ve segmental bronşların oluşmasına kadar devam eder. Bu evrede splanknoplevra ve peribronşiyal mezenşim, akciğerlerin şekillenmesine önemli ölçüde etki eder. Peribronşiyal mezenşimden, primitif solunum yollarının epitelyum dışındaki yapıları ve vasküler yapılar gelişirken, splanknoplevradan plevra, septal yapılar, kıkırdak ve interalveoler bağ dokusu gelişir.

2) 6. hafta ile 16. haftalar arasındaki zaman dilimini psödoglandüler evre kapsar. Bu evrede solunum yolları dallanmalarına devam eder ve gelişmekte olan akciğerler histolojik olarak ekzokrin salgı bezlerine benzerler. Dördüncü haftadan itibaren ilkel tübüler ağaç, iletilen solunum yolları, ilkel pulmoner asinüsler, otuzuncu günde loblar ve kırk birinci günde solunum yollarında silindirik, goblet ve bazal hücreler, trakeada kıkırdak gelişir. Bu evrede hava iletilen sistem gelişmesine rağmen solunum henüz mümkün değildir. Bu yüzden bu dönemde doğan fetüs ve embriyolar yaşayamaz. Epitel

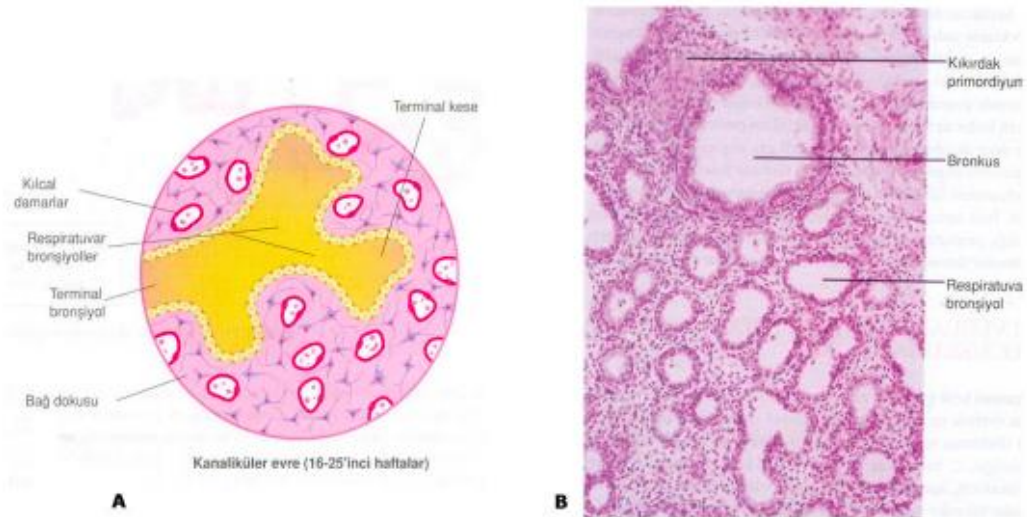
hücreleri endodermden, bağ dokusu ve kas tabakası mezenşimden gelişir. Endodermal ve mezenşimal tabakalar birbirlerini etkileyerek Tip II pnömositlerin proliferasyonunu sağlar. Kıkırdak 10. haftada ana bronşlarda, 12. haftada segmental bronşlarda gelişir. Örtü epitelinden orijin alan solid epitelyal filizlenmeler epitel altına yayılır ve 13. haftadan itibaren bronşların duvarında bezler (gland) görülür. Trakeada 14. haftada mukus mevcuttur. Sistemik dolaşım damarları akciğer çatallanmalarından önce gelişir. Akciğerin üst lobları alt loblarından 1–1,5 hafta önce gelişir. 16. haftaya kadar, gaz alış-verişiyle ilgili olanlar hariç, akciğerlerin tüm temel elemanları oluşur. Fakat solunum mümkün olmadığından, bu evrede doğan fetuslar yaşayamazlar (Moore vd 2008).



Şekil 2.2.1. Akciğer gelişiminin psödoglandüler evresini gösteren histolojik kesitin basit çizimi; B, Psödoglandular evrede (8. hafta) akciğer 'glandüler-bezsi' görünümde (Moore and Persaud 2002)

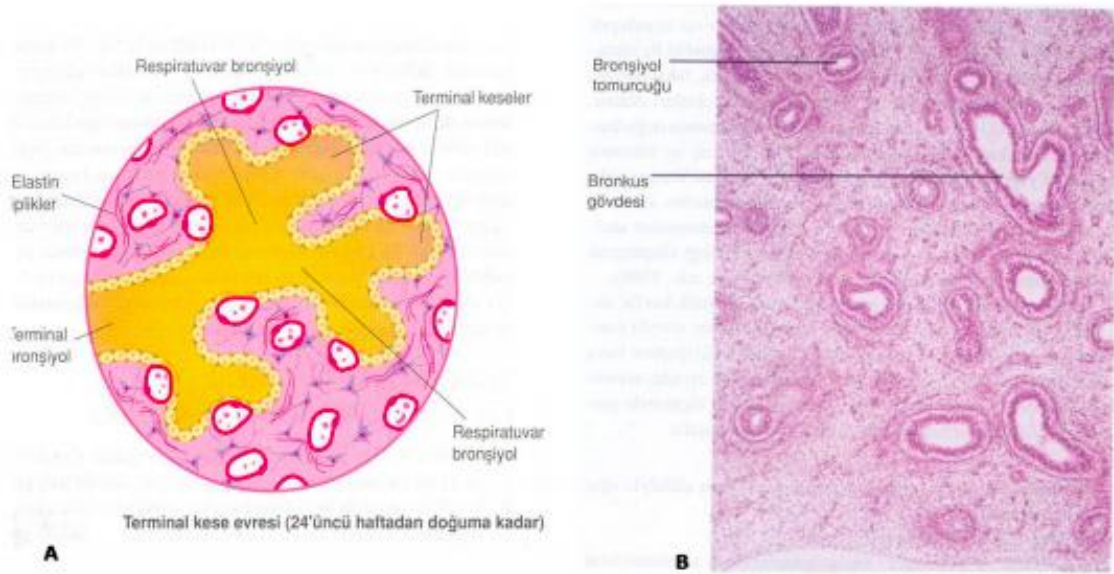
3) Akciğer gelişiminde en önemli evrelerden biri 16. haftadan 26. haftaya kadar zaman dilimini kapsayan kanaliküler evredir. Akciğerlerin kranial segmentlerinin gelişimi kaudal segmentlerinden daha hızlı olması sebebiyle psödoglandüler periyodla çakışmaktadır. Bu evrede akciğer morfolojisi çok hızlı gelişir. Bronşların ve terminal bronşiyollerin lümenleri genişler ve akciğer dokusu çok damarlı bir hale gelir. Her bir terminal bronşiyolden 24. Haftaya kadar iki veya daha fazla respiratuvar bronşiyol oluşur. Bu periyodun sonuna doğru bu kanalların içlerini döşeyen epitel hücrelerinde diferansiyasyonun, hava-kan bariyeri oluşumunun, sekresyonun başladığı görülür. Asinüsler belirir, gaz değişim bölgesi iletili kanallardan ayrılır. Distaldeki kübik hücrelerin Tip I pnömositlere değişimi başlar. Küboidal kalan hücreler Tip II pnömositlere değişirler.

Sümfaktan üretimi başlar. Kök hücre fonksiyonlarını yapmaya başlarlar. Solunum, kanaliküler evrenin sonuna doğru mümkün hale gelir. Çünkü akciğer dokusu iyice damarlanmış ve respiratuvar bronşiyollerin sonlarında alveollerin başlangıç biçimi ince duvarlı terminal keseler oluşmuştur. Bu evrenin sonlarına doğru doğan bir fetüsün yoğun bakım şartları sağlanırsa yaşatılması mümkün olsa da solunum ve diğer sistemler hala immatür olduğundan dolayı genellikle ölüm riski yüksektir (Moore vd 2008).



Şekil 2.2.2. A, Akciğer gelişiminin kanaliküler evresini gösteren histolojik kesitin basit çizimi; B, Kanaliküler evre (16. hafta). Bronşların ve terminal bronşların lümenleri büyümektedir (Moore and Persaud 2002).

4) 26. haftadan doğuma kadar olan zaman dilimini kapsayan terminal kese evresinde kese görünümünde olan periferik solunum yollarının kanal ve keseleri oluşmaya devam eder. Keseler ikiye bölündükçe gelişim devam eder ve bu keselerin epitelleri çok ince bir hale gelir. Keseler arasında interstisyum dokusu ve fibroblastlar gelişir. Kapiller ağ interstisyuma yayılır ve gelişen alveoller etrafındaki mezenşim içerisinde hızla çoğalır. Yeterli bir pulmoner vaskülaritenin gelişimi prematüre infantların yaşaması için önemlidir. Epitel ve endotel hücreleri arasındaki yakın temas, fetusun prematüre doğumunda bile hayatta kalmasına yeterli gaz alışverişini sağlayacak kan-hava bariyerini oluşturur.



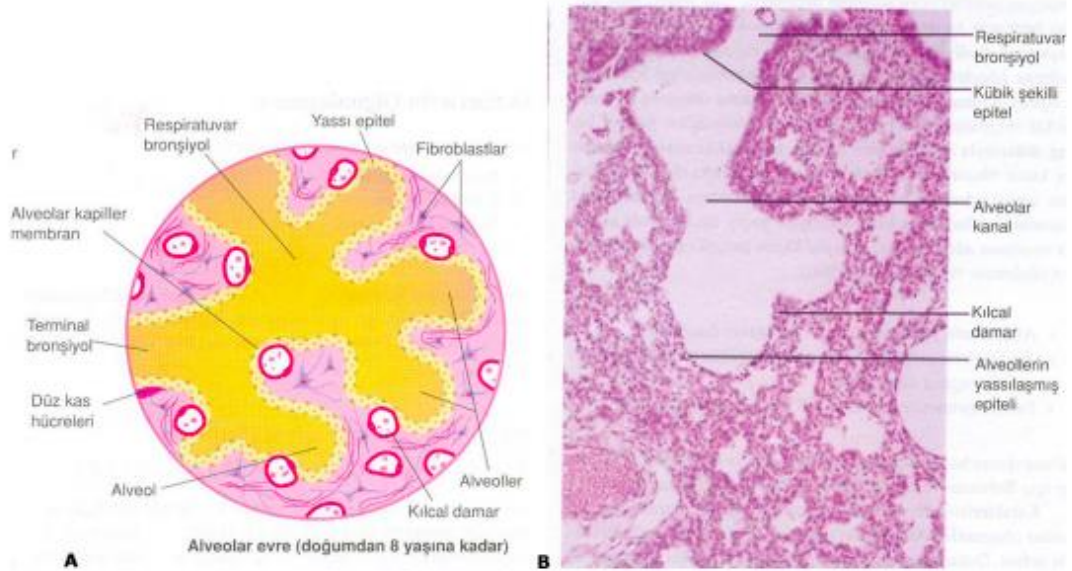
Şekil 2.2.3. A, Akciğer gelişiminin sakküler evresini gösteren histolojik kesitin basit çizimi. Alveolokapiller membran incelmeye ve bazı kılcak damarlar terminal keselere ve alveollere doğru çıkıntı yapmaya başlamıştır; B, Kanaliküler evre (18. hafta). Bronş ve terminal bronşiyol kesitlerini çevreleyen mezankimin içinde çok sayıda kan damarı gelişmektedir (Moore and Persaud 2002).

26. haftaya kadar, terminal keseler Tip I pnömositler dediğimiz gaz alışverişini gerçekleştiren endodermal menşeli yassı epitel hücreleri ile döşenmiş olur. Bu evrede yassı epitel hücreleri arasında dağılmış, Tip II pnömositler dediğimiz yuvarlak salgı yapan epitel hücreleri vardır ki bunlar da fosfolipid ve protein karışımı olan pulmoner sürfaktan salgırlar. Pulmoner sürfaktan doğumdan önce alveollerin iç duvarını kaplayan, alveollerin hava ile temas eden yüzeyindeki yüzey gerilimini azaltma kabiliyetine sahip bir fosfolipit kompleksidir. Böylece doğumda akciğerlerin genişlemesini kolaylaştırır ve alveollerin bütünlüğünü devam ettirir (Moore vd 2008).

Tip 1 pnömositler farklılaşmaya başlarken, sürfaktan üretimine yanıt olarak tip 2 pnömositlerin öncüleri görülür (Inselman 1981, DiFiore vd 1994). Akciğer gelişiminin sakküler fazında ise alveolar matürasyon devam eder. Bu dönem, gestasyonun 24. haftasından doğuma kadar olan süreyi kapsar. Bu dönem boyunca hava yollarının farklılaşması yanında, sürfaktan sentez yeteneği de gelişmeye devam eder. Matür alveoller doğumdan kısa bir süre sonra görülmeye başlar. Alveollerin gelişimi ve çoğalmaları doğumdan sonra da devam ederek sekiz yaşına kadar sürer (Inselman 1981).

Akciğerlerin basıya uğraması sonucu, gelişimi engelleneceğinden, Konjenital diyafram hernili hastalardaki en önemli patoloji ve mortalitedeki başlıca neden, pulmoner hipoplazi ve sonrasında gelişen pulmoner hipertansiyondur (DiFiore vd 1994). Gelişen persistant

pulmoner hipertansiyonun fizyopatolojisinde, pulmoner arter ve akciğerin periferik arterlerinin musküler tabakalarında meydana gelen kalınlaşmanın rol oynadığı gösterilmiştir (Yamataka ve Puri 1997). Ancak mevcut damarsal anomalilerin nedeni henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.



Şekil 2.2.4. A, Akciğer gelişiminin alveolar evresini gösteren histolojik kesitin basit çizimi; Alveolokapiller membran incedir ve bazı kılcal damarların terminal keselere doğru çıkıntı yaptığı belgindir; B, Terminal Kese Evresi (24.hafta). Respiratuvar bronşiyollerinin uçlarında gelişmiş olan ince duvarlı terminal keseler (primordial alveoller) oluşur. Kılcal damar sayısı artmış ve alveollere iyice yaklaşmıştır (Moore and Persaud 2002).

2.1.1. SOLUNUM SİSTEMİNİN HİSTOLOJİSİ

Solunum sistemi akciğerlere havayı ulaştıran yollar ve bir çift akciğerden oluşur. İçerisinde hava yolları, alveol olarak adlandırılan küçük hava boşluklarına kadar, gittikçe daralan daha küçük hava yollarına dallanır. Hücre metabolizmasında hayati öneme sahip olan oksijen akciğerlerden alınır, kan dolaşımı ile hücrelere taşınır. Hücre metabolizmasında zararlı bir ürün olarak ortaya çıkan karbondioksit yine kan dolaşımı ile vücuttan uzaklaştırılmak için akciğerlere taşınır. Solunan hava, gaz değişimine uygun hale gelmesi için sistemde ısıtılır, nemlendirilir ve temizlenir. Gaz değişimi alveollerde gerçekleşir. Buna ek olarak larinks içinden hava geçişi ile ses oluşturulur (Ross vd 2006, Eşrefoğlu 2009).

Solunum sistemi farklı işlevleri olan üç temel bölgeye sahiptir; Vücudun dışından

akciğerlere hava taşıyan yollardan oluşan iletici kısım, hava ile kan arasındaki karbondioksit ve oksijen gazlarının değişiminin gerçekleştiği solunum kısmı ve göğüs kafesinin inspirasyon ve ekspirasyon hareketleri tarafından idare edilen ventilasyon kısmı (Cormack 1984, Ross vd 2006, Özbek 2010).

Histolojik olarak ise solunum sistemi iletici ve respiratuar (solunum) bölümlere ayrılıp Tablo 1'de belirtilen yapıları içerir.

Tablo 2.1 Solunum sisteminin histolojik olarak sınıflandırılması.

SOLUNUM SİSTEMİ	
İLETİCİ BÖLÜM	SOLUNUM BÖLÜMÜ
Nazal Kavite Nazofarinks Orofarink Larinks Trakea Bronşlar Bronşiyoller Terminal Bronşiyoller	Respiratuar Bronşiyoller Alveol kanalı (Duktus alveolaris) Alveol kesesi (Sakkus alveolaris) Alveoller

2.1.2. Solunum Sisteminin İletici Bölümü

Gaz değişiminin gerçekleşmediği iletici bölüm, akciğerlerde gaz değişiminin gerçekleştiği solunum bölümüne ilerleyen hava yollarından oluşmaktadır. İletici bölümler, akciğerlerin hem içinde hem de dışında yer almaktadırlar. Havanın akciğerlere taşınmasında kanal oluşturmak, solunan havayı ısıtmak, nemlendirmek, yabancı maddeleri tutarak havayı temizlemekle görevlidir.

İletici bölüm elemanları enine kesitlerde içten dışa doğru mukoza, submukoza, muscularis ve adventisya olarak adlandırılan dört tabakadan oluşur. Bu tabakalar üst ve alt solunum yollarında farklılıklar gösterebileceği gibi sadece alt solunum yollarının proksimal ve distalinde yani iletici ve solunum bölümlerinde farklılıklar gösterebilir (Eşrefoğlu 2009, Junqueira vd 2009, Ovalle vd 2009).

Üst solunum yollarından nazal vestibulum, orofarinks, larinkste vokal kordların yüzeyi, epiglottisin apeks ve üst yüzeyi çok katlı keratinsiz yassı epitel; nazal kaviteler, paranazal sinüsler, nazofarinks, larinks, epiglottisin alt yüzü, trakea ve bronşiyollere kadar devam eden bronş mukozası yalancı çok katlı kinosilyalı prizmatik epitel (respiratuar epitel) ile örtülüdür. Bronşiyollerin yüzeyi ise tek katlı silli prizmatik epitel ile döşeliyken alveoller tek katlı yassı epitel ile döşelidir.

Bronşiyollere kadar olan bölümde respiratuar epitel (yalancı çok katlı kinosilyalı prizmatik epitel) içinde 6 hücre tipi bulunur (Gartner 2005, Ross vd 2006, Kierszenbaum 2006, Özbek 2010).

1. Kinosilyalı silindirik (prizmatik) hücre: Apikal yüzlerinde her birinde 200–300 silyası olan dakikada yaklaşık 1000 vuruş yaparak mukusun taşınmasında majör role sahip silindirik yapıdaki hücrelerdir. Silya diplerinde bol miktarda mitokondri, iyi gelişmiş golgi aygıtı ile bu bölgede lizozom ve lameller yapılar görülür. Silya boyları trakeada 6 µm bronşlarda 4 µm kadardır. Silyalar karakteristik aksonemalardan yapıldır. Periferde 9, merkezde 2 santral tübül vardır. Tübüller dynein kolları ile birbirlerine bağlıdır. Yapıdaki herhangi bir bozukluk, immotil silya veya mukosilier taşınma mekanizmasının bozulması gibi silier mekanizmanın normal çalışma düzenini bozar. Bu hücreler rezerv bazal hücrelerin veya mukus hücrelerinin en son olgun şekilleri olarak düşünülürler (Fawcett 1994, Ross 2006, Kierszenbaum 2006, Özbek 2010).

2. Mukus (goblet) hücresi: Goblet hücreleri, mukus içeren salgı veziküllerinin çok olması nedeniyle açık renkli olarak görülen, mukusu sentezleyip salgılayan hücrelerdir. Salgılama işlevi sürekli olduğundan apikali geniş, bazali dar bir kadeh biçimindedir. Musin salgısı Hematoksilen–Eozin ile boyanmaz ve bundan dolayı teka kısmı boş görülür. Bronşiyollerin, özellikle de terminal ve respiratuar bronşiyollerin yüzeyini örten tek katlı silli prizmatik epitel içinde goblet hücreleri bulunmaz. Mukus hücrelerinin sayısı kronik bronşit, sigara ve SO₂ inhalasyonunda artar. Kronik irritasyona maruz kaldıklarında metaplazik değişime uğrarlar ve zamanla bunlardan bronş adenokarsinomları gelişir (Fawcett 1994, Ross vd 2006).

3. Seröz (küçük granüllü) hücre: Morfolojik olarak submukoza gland seröz hücrelerine benzemektedirler, elektron yoğun granüller içerirler. Endoplazmik retikulumları boldur. Granülleri 600 nm çaptadır. Bazılarında non-mukoid lipid yapılı sekresyon görülür. Sekresyon sigaraya etkisiyle müköze döner (Gartner ve Hiatt 2005, Ross vd 2006).

4. Difüz nöroendokrin sistem hücresi (DNES hücresi, APUD hücre, Arjirofil hücre, Enterokromafin hücre, Enteroendokrin hücre): Genelde bazalde yerleşen küçük hücrelerdir. Açık (bez lümenine ulaşan) ve kapalı (bez lümenine ulaşamayan) tipleri vardır. Açık tiplerin lümenine uzanan ve lümendeki salgının içeriğini algılayan sitoplazmik uzantıları vardır. Sitoplazmalarında küçük, membranla çevrili salgı granülleri bulunur.

Hematoksilen–Eozin boyama ile boyanmaz. Gümüşlü boyalarla veya immunohistokimyasal tekniklerle gösterilebilirler. Gümüşle boyandığı için arjentaforin ya da arjirofil hücreler de denir. Nöral kristadan köken alırlar. Tek veya kümeler halinde olabilirler. Sindirim ve solunum sisteminde görülen bu hücreler parakrin ve endokrin etki gösterirler (Gartner ve Hiatt 2005, Ross vd 2006).

5. Bazal hücre: Keratin için immunreaktif monofilaman bandlar içerirler. Mukus ve prizmatik hücrelerin kök hücreleri olarak düşünölmüşlerdir. Normal şartlarda % 1' lik bir mitotik aktiviteye sahipken sigara, hipoksi, iritan ajanlara maruziyet gibi etkenler bölünmelerini artırır (Özbek 2010).

6. Migratuar hücreler: Genelde epitel altındaki bağ dokusundan göç eden, hem respiratuar epitelde hem de çok katlı yassı epitel içinde bulunabilen immun hücrelerdir. Bunlar makrofaj, dendritik hücre, mast hücresi, lenfosit ve polimorf lökositler olabilir. Görevleri allerjeni hava yollarından uzaklaştırmak olan lenfositler, tek tek veya gruplar halinde bulunurlar. T veya B lenfositler, hatta CD3, CD4, CD8 gibi alt popölasyonları kronik bronşit olgularında hava yollarında çok miktarda bulunmaktadırlar. Dendritik hücreler, yüzey epiteli ve bölgesel lenf nodlarına yakın alanlarda sıklırlar. Astım inflamasyonunda rolleri oldukları sanılmaktadır. Mast hücreleri, hava yollarında yaklaşık % 2 oranında intraepitelyal veya subepitelyal alanlarda görülürler. Atopik inflamasyonda rolleri vardır. Solunum yollarını döşeyen respiratuar epitel içinde bulunmayan, ancak terminal ve respiratuar bronşiyollerin yüzeyini örten tek katlı silli kübik epitelde yer alan bir başka hücre türü de Clara hücreleridir (silsiz bronşiyoler hücre). Bronşiyolün uzunluğu boyunca Clara hücre sayısı artarken silyumlu hücreler azalır (Fawcett 1994, Gartner ve Hiatt 2005, Özbek 2010).

Bazal Membran

Epitel ile altındaki bağ dokusu arasında bulunan dar, hücresiz (asellüler) yapıdır. Bazal membran PAS (+) boyanır ve ışık mikroskobu ile görülebilir. Bazal membranın elektron mikroskop görüntülerinde iki tabakadan oluştuğu görülür (Özbek 2010).

1) Bazal Lamina: Epitelyal hücreler tarafından yapılır. Elektron mikroskop görüntülerinde iki bölgeden oluştuğu görülür.

Lamina lusida: Epitelin hemen altında, 50 nm kalınlığındadır. Laminin, entaktin ve integrinlerden yapılmıştır.

Lamina densa: Lamina lusidanın altında 50 nm kalınlığındadır. Tip IV kollajenden oluşan örgümsü yapıdadır.

2) Lamina Retikülaris: Bazal lamina ile alttaki bağ dokusu arasındadır, bağ dokusu hücrelerince yapılır. Hem bazal laminaya hem de altındaki bağ dokusuna bağlıdır. Fibroblastlar tarafından yapılan başlıca Tip III (retiküler lif), Tip VII kollajenden oluşur. Ayrıca Tip I ve Tip IV kollajen de bulunur. Kalınlığı, üzerinde uzanan epitelin maruz

kaldığı friksiyonel etkilerin derecesiyle orantılı olarak değişir. Örneğin deride çok kalın iken akciğer alveollerinde çok incedir.

2.2. Alt Solunum Yollarının Submukozası

Trakeanın submukozası içinde 16–20 adet hyalin tipte kıkırdak halka mevcuttur. Bu kıkırdak halkaların görevleri yapıya destek sağlamak ve lümeni açık tutmaktır. Bu halkaların her biri C harfi ya da at nalı şeklinde olup, açık uçları trakeanın yemek borusuna bakan yüzünde yer alır. Ayrıca bronşiyollere kadar olan bölümlerde submukoza içinde, tübüloalveolar tipte ekzokrin bezler görülür. Bunlar havayolu yüzeyindeki mukusunun büyük bir kısmını salgılayan, miktarları türlere göre değişen, trakeada 4000 kadar olduğu sanılan yapılardır. Seröz ve müköz olmak üzere iki tip hücre içerirler. Seröz salgı hücrelerinin büyük yuvarlak bir nükleusu, granüllü endoplazma retikulumunun yoğun olarak bulunduğu bir bazal bölgesi ve asidofil boyanan salgı granüllerinin yer aldığı bir apikal bölgesi vardır. Salgı granülleri enzim öncülerini içerir. Hem asidik hem de nötral mukus salgılayan müköz hücreler daha soluk boyanır, nükleus yassı ve bazalde yerleşmiştir. Bez asinüslerinin çevresinde, salgıyı bezden atmak için kolaylık sağlayan miyoepitelyal hücreler vardır, ayrıca sinir sonlanmaları bulunur. Sinir telleri sempatik ve parasempatik kökenlidirler. Salgı, kanallar yoluyla yüzeye boşaltılır. Kronik bronşit ve astımda bezlerin miktarı, mukus salgısı ve hücre hiperplazisi ile hipertrofisi artar (Kelly vd 1984, Ross vd 2006).

Submukozada fibroelastik ligament ve kas demetleri de bulunmaktadır. Bunlar, kontraksiyonla lümenin daraltıldığı öksürük refleksinde kullanılır; böylece dışarı verilen havanın hızı artırılır ve hava yolu temiz tutulur.

Bağ dokusunun diğer nonsellüler elemanları değişik bölgelerde farklı oranlarda görülürler. Trakeanın distal ucunda ana bronşun akciğerlere girdiği bölge sıkı bağ dokusudur. Buraya pulmoner kök denir (Kierszenbaum 2006).

Bronşların submukozası trakeaya benzerdir. Ancak, kıkırdaklar parçalıdır. Lamina propriasında birbirini çaprazlayan düz kas demetleri görülür. İletici bölümün sonuna doğru kas miktarları artar. Benzer şekilde elastik lifler, lenfositler, lenf nodülleri nodüler çatallanma yerlerinde daha sıkıdır (Ross vd 2006).

Bronşiyollerde kıkırdak ve bez yoktur, çapları 1 mm'den küçüktür. Epitel giderek tek katlı prizmatik ya da kübiğe değişir. Terminal bronşiyoller Clara hücrelerini de içeren tek katlı kübik epitelle örtülüdür, submukozasında elastik lif ve düz kastan zengin yapılar seçilir. Kaslar vagus ve sempatik sistemin kontrolündedirler. Fizyolojik vagusun uyarısı

yapıların çapını daraltırken, sempatik uyarı ters etki gösterir. Submukozada ayrıca nöroepitelyal cisimler görülür. Bu cisim kümelerinde kolinerjik sinir sonlanmaları bulunur. Miktarları 80–100 adettir ve salgıları lokal etki gösteren kemoreseptörlerdir (Fawcett 1994, Ross vd 2006, Kierszenbaum 2006).

Bronşiyal adventisyası, ince bir bağ dokusundan yapıldır. Yapısı iletiçi bölüm ile aynıdır.

Lenfoid Doku

Üç yapısal lenfoid doku izlenir:

1. Lenf nodülleri, kapsülsüz, mukoza epiteli ile temas kurmayan, hayatın ilk yıllarında daha bol olan yapılardır. Periferik hava yolları ve plevrada bulunmazlar.

2. Bronş ile ilişkili lenfoid doku; barsak Peyer plakları gibi, bronşa iştirak eden lenfosit, plasma hücresi vs. hücrelerinden zengin, bifürkasyon yerlerinde daha bol olan lenfo-epitelyal yapılardır. Ayrıca venül endotelleri çevresinde, parafoliküler bölgelerde de boldurlar.

3. Lenforetiküler kümeler; plazma hücresi ve eozinofil de içeren küçük lenfosit kümeleridir. Bronş, lobüller arası septumlarda, alveoler doku ve plevrada bulunabilirler. Respiratuvar bronşiyol ve ona eşlik eden arterin çevresinde kümeler yapabilirler. Bu alanlarda partikül yüklü makrofajlar da görülür. Makrofajlar buralarda uyarılır (Gartner ve Hiatt 2005, Junqueira vd 2009).

Nazal Kavite

Solunum sisteminin iletiçi kısmının ilk yapıları olan nazal kaviteler kemik ve kıkırdak septumlarla birbirinden ayrılan bir çift odacıktan oluşmaktadır. Odacıklar üç bölgeye ayrılırlar:

Nazal Vestibül, Nostrillerin hemen içinde bulunur, nazal kavitenin genişlemiş kısmıdır. Burnun dış yüzeyindeki keratinize çok katlı yassı epitel, vestibülde keratin tabakasını kaybederek devam eder. Epitelin altındaki bağ dokusunda çok sayıda yağ ve ter bezleri ile havadaki iri toz taneciklerini tutan vibressa denilen kısa burun kılları vardır (Junqueira vd 2009, Ovalle vd 2009).

Respiratuvar bölge (solunum bölgesi) nazal kavitelerin en geniş parçasıdır. Genelde solunum epiteli ile döşeli olmakla beraber, üst konkanın tavanı özelleşmiş koku epiteli (olfaktor epitel) ile döşelidir. Alttaki lamina propriada seröz ve müköz bezler vardır. Solunum epiteli çok sayıda goblet hücresine sahiptir, bunun aksine ise olfaktor epitelde mukus salgısı yapan hücreler yoktur (Ross vd 2006, Junqueira vd 2009, Ovalle vd 2009). Solunum epiteli, kinosilyalı silindirik hücreler, goblet hücreleri, bazal hücreler, fırçamsı hücreler ve küçük granüllü hücreler içerir. Silli silindirik hücreler mukusu nazofarinkse doğru süpürür ve yüzeydeki kinosilyumların tek yönlü hareketi sayesinde havadaki

partiküllü materyal sistemin daha alt bölümlerine geçmeden dışarı atılır. Bazal membran üzerine oturan goblet hücreleri apikalde biriken mukus içeriği nedeniyle rutin incelemede soluk görünüm sergiler. Salgıladıkları mukus sayesinde epitel yüzeyini yumuşatır ve korur. Bazal hücreler ise diğer tüm hücre tiplerine dönüşebilen kök hücrelerdir. Apikal yüzeyde uzun mikrovillusları olan hücreler fırçamsı hücreler olarak adlandırılır. Fırçamsı hücreler bazal yüzleri ile çok sayıda afferent sinir lifi ile temas kuran duyu resptörleri olarak kabul edilir. Küçük granüllü hücreler nöral kristadan köken alırlar. Diffüz nöroendokrin sisteme (DNES) dahildirler. Salgıladıkları ajanlar ile parakrin etki göstererek diğer hücrelerin fonksiyonunu kontrol ederler (Ross vd 2006, Eşrefoğlu 2009).

Olfaktor bölge her bir nazal kavitenin apeksinde bulunur ve özelleşmiş olfaktor mukoza ile döşelidir. Olfaktor mukoza 2 tabakadan oluşmaktadır:

Lamina Epitelyalis: Goblet hücresi içermeyen yalancı çok katlı prizmatik epiteldir. Epitelin altında belirgin bir bazal membrana rastlanmaz. Olfaktor epitelde olfaktor hücre, destek hücresi, bazal hücre ve fırçamsı hücreler olmak üzere dört farklı tip hücre gözlenir.

1) Olfaktor hücreler, sinir hücrelerinde nadir görülen kendini yenileyebilme özelliğine sahiptir. Yaklaşık bir aylık yaşam sürelerini tamamladıktan sonra yenilenirler. Epitelin tüm kalınlığı boyunca uzanan uzun boylu prizmatik, koku algılanmasından sorumlu bipolar nöronlardır.

2) Destek hücreler, bazal kısımdan apikal kısma kadar uzanan uzun ince silindirik hücrelerdir. Olfaktör hücrelere mekanik ve metabolik destek sağlar. Yüzeylerinde çok sayıda mikrovillus bulunur. Komşu hücreler ile aralarında adherens türü bağlantılar vardır.

3) Bazal hücreler olağanüstü çoğalma yeteneğine sahip küçük koni şekilli hücrelerdir. Organel açısından fakirdirler. Olfaktor ve destek hücrelerine farklılaşabilen kök hücrelerdir.

4) Fırçamsı hücreler kokunun alınmasında yardımcıdır. Apikal yüzlerinde küçük mikrovilluslar içerir. Bazal kısmında trigeminal sinirin dalları ile ilişki içerisindedir (Ross vd 2006, Eşrefoğlu 2009).

Lamina Propria: Gevşek bağ dokusu niteliğinde olup kapiller pleksus, ven pleksusu ve lenf damarlarından zengindir. Lenf damarları beyindeki subaraknoid aralığa fila olfaktorya içinde seyreden kapillerler aracılığı ile bağlanmıştır. Bundan dolayı nazal mukoza enfeksiyonları meninkslere yayılabilir. Lamina propriada seröz Bowman bezleri

vardır. Bunların duktusları nöral mukozaya açılır. Sürekli salgı yaparlar ve olfaktor hücrelerin apikal yüzlerini temizlerler ve yeni uyarılar için koku reseptörünü açık tutarlar (Özbek 2010).

Farinks

Nazal ve oral kaviteleri larinkse ve özofagusla bağlar. Konuşma için bir rezonans odası görevi yapmakla beraber, yiyecekler ve hava için bir geçit oluşturmaktadır. Farinks sırasıyla nazofarinks ve orofarinks olmakla iki bölgeye ayrılır. Nazofarinksin duvarında diffuz lenfoid doku ve lenf nodülleri yer almaktadır. Farinksin posteriyor ve süperiyor duvarları arasındaki birleşme noktasında faringeal tonsil olarak adlandırdığımız lenf düğümleri topluluğu bulunmaktadır (Ross vd 2006).

Larinks

Gırtlak adı da verilen 4–5 cm boyundaki larinks, orofarinks ve trakea arasındaki bir geçittir. Larinks çok katlı yassı ve yalancı çok katlı silyumlu prizmatik epitel ile döşelidir. İki önemli fonksiyona sahip solunum sisteminin kompleks tübüler bölgesidir. Bu bölge düzensiz şekilli hiyalin ve elastik kıkırdak plaklarından oluşmaktadır. Solunan havanın iletilmesinin yanı sıra sesleri üreten organ olarak da hizmet etmektedir. Lamina propriada bulunan gırtlak kıkırdaklarından tiroid, krikoid ve aritenoidin alt kısımları hiyalin kıkırdak; epiglottis, küneiform, kornikulat ve aritenoidin uçları ise elastik kıkırdaklardır.

Epiglottis dil kökünün altında larinksin kenarından yutağa uzanır. Üst yüzü ve apeksi çok katlı yassı epitelle, larinkse bakan alt yüzü ise respiratuar epitelle döşelidir. Yutkunma sırasında epiglottis, larinks ağzını kapatarak yiyeceklerin soluk borusuna girişini engeller.

Epiglottisten aşağıda larinksin mukozası lümenine doğru bir çift katlantı yapar. Solunum epiteli ile döşeli üstteki katlantılar plika vestibularislerdir. Altteki vokal katlantılar (vokal kord, ses telleri) ise çok katlı yassı epitelle örtülüdür.

Larinks üç bölgeye ayrılır:

- 1) Vestibulum laryngis: Larinksin girişi ile plika vestibularisler arasında kalan kısımdır (supraglottis).
- 2) Ventriculus laryngis: Üstte plika vestibularisler ve altta plika vokalisler arasında kalan yanlara doğru genişleme yapmış kısımdır (glottis).
- 3) Cavitas infraglottica: Plika vokalislerin altında kalan larinks boşluğudur. Soluk borusunun boşluğu ile devam eder (subglottis) (Ross vd 2006, Özbek 2010).

Trakea

İletici bölümün büyük bir kısmını oluşturan kısa, esnek, yaklaşık 2.5 cm çapında ve 10 cm uzunluğunda bir hava tüpüdür. Duvarı dört tabakadan oluşmuştur:

Mukoza, yalancı çok katlı silyumlu prizmatik epitel ve elastik fiber bakımından zengin bir lamina propriyadan oluşmaktadır.

Submukoza, lamina propriyadan hafifçe daha yoğun bir bağ dokusundan oluşmaktadır. Çok sayıda müköz ve seromüköz bez içerir. Kan ve lenf damarlarından zengindir.

Kıkırdak tabakası, C şeklinde hyalin kıkırdaklardan oluşmaktadır. Kıkırdak halkalar trakea lümeninin kapanmamasını sağlar ve böylece akciğerlere havanın serbest geçişine olanak verir.

Adventisya, trakeayı komşu yapılara bağlayan bağ dokusundan oluşmaktadır.

Bronşlar

Trakea iki dala ayrılarak ana bronşları oluşturur. Bunlar akciğerlerin hilusuna girer, aşağı ve dışa doğru ilerleyerek dallanır ve lobar bronşlara ayrılır. Solda iki lobar bronş, sağda üç lobar bronş vardır. Bunlar, her bir akciğerde bronkopulmoner segmentlerin içinde yer alan segmental bronşlara bölünür.

Bronş duvarı beş tabakadan oluşur; mukoza, muskularis, submukoza, kıkırdak tabakası ve adventisya şeklindedir. Bronşların mukozası yapısal olarak trakea mukozasına benzer. Epitel başlıca yalancı çok katlı epitel ve goblet hücreleri olmak üzere trakeadaki diğer hücreleri de içerir. Bronşlardaki kıkırdakların şekli trakea ile kıyaslandığında daha düzensiz bir yapıya sahiptir. Bronş çapı azaldıkça kıkırdak halkaların yerini hyalin kıkırdak plakaları alır. Lümene bakan tarafta kıkırdağa komşu olan mukoza elastik liflerden zengindir ve çok sayıda seröz ve müköz bezleri içerir. Lamina propriada lenfoid nodüller bulunur. Bunlara bronşların dallanma noktasında da rastlanır. Adventisya, orta düzeyde sıkı bağ dokusudur ve pulmoner arter ve akciğer parenkimi gibi komşu yapılarla devamlılık gösterir.

Bronşiyoller

Çapı 1 mm yada daha az olan hava iletici kanallardır. Duvarlarında kıkırdak ve bez bulunmaz. Epitel silyalı prizmatik hücrelerden ve Clara hücresi olarak adlandırılan silyasız sekretuar hücrelerden oluşur. Büyük çaplı bronşiyoller silli yalancı çok katlı epitele sahipken, çapları küçüldükçe tek katlı silli prizmatik epitele dönüşürler. Epitelinin altında elastik liflerden zengin ince lamina propria vardır. Bronşiyol duvarının en belirgin tabakası lamina proprianın altında sirküler seyreden düz kas tabakasıdır.

Terminal Bronşiyoller

En küçük iletici bronşiyoller olan terminal bronşiyoller Clara hücrelerinin silyumlu hücrelerin arasına dağıldığı tek katlı kübik epitelle döşelidir. Alttaki düz kas hücrelerinin kontraksiyonu nedeniyle, epitel lümene doğru kıvrımlar yapar. Clara hücreleri, terminal bronşiyol epitelindeki hücre popülasyonunun % 80'ini oluşturmaktadır. Lümene doğru bombeleşmiş olan apikal yüzlerinde kinosilyum yoktur, tek tük mikrovilluslar bulunabilir. Clara hücreleri bronşiyol yüzeyini oksitleyici artıklardan koruyan, bronşiyol yüzey gerilimini azaltan bir protein olan CC16'yı (Clara Cell Protein) salgılar; sitokrom p-450

aktivitesi ve karsinogenezis de dahil pek çok olayda aktivite gösterdikleri sanılmaktadır (Kelly 1984, Eşrefoğlu 2009, Özbek 2010).

2.2.1. Solunum Sisteminin Solunum (Respiratuar) Bölümü

Respiratuar Bronşiyoller

Hem hava iletiminde hem gaz değişiminde yer almakla solunum sisteminde bir geçiş bölgesini oluşturmaktadırlar. Tek katlı epitelilli kübik epitel hücreleri ve Clara hücrelerini içerir. Distale doğru gittikçe Clara hücrelerinin sayısı artar. Distalde duktus alveolaris ile devam eder. Respiratuar bronşiyollerin lümeninden seyrek olarak ince duvarlı keseler olan alveoller uzanmaktadır. Alveollerin açıldığı bölümde bronşiyol epitel, tek katlı yassı epitel hücreleriyle devam eder. Epitel ince bir bazal membran üzerine oturur. Altta kollajen ve elastik lifleri içeren ince bağ dokusu bulunur. Bronşiyollerden alveollere hava giriş-çıkışı ile gaz değişimine olanak sağlanır. Terminal bronşiyoller ile respiratuar bronşiyoller arasındaki fark, terminal bronşiyolün duvarının alveollerle ilişkili olmamasıdır (Kierszenbaum 2006, Ovalle vd 2009).

Alveoller

Respiratuar bronşiyoller alveoler kanallar ile devam eder. Bu kanallar alveoler keseler ile sonlanır. Alveoler kanal, tek katlı yassı epitel içinde Tip I ve Tip II alveoler hücrelerden oluşur. Üzerine oturdukları bazal membran elastik ve kollajen lifler içerir. Alveoler kanallar alveol keseleri ile ilişkili atriumlara açılırlar. Her atriumdan 2 veya daha fazla alveol kesesi çıkar. Keseleri çevreleyen elastik ve retiküler lifler karışık bir ağ oluşturur. Elastik lifler soluk alma sırasında genişlemeyi, soluk verirken pasif olarak büzülmeyi sağlarken, retiküler lifler kapillerleri ve alveoler septumları aşırı genişlemeye karşı zarar görmekten korur. Alveol keseleri, alveol gruplarıyla çevrelenmiş boşluklardır. Alveoller, alveol keselerine açılırlar. Alveoller, gaz değişimi bölgeleridir. Her bir yetişkin akciğerinde 150-250 milyon alveol bulunmaktadır. Komşu alveoller arasında interalveoler septum bulunmaktadır. İnteralveoler septumun her iki tarafında ince tek katlı yassı epitel, iki epitel doku arasında ise kapillerleri, fibroblastları, elastik ve kollajen lifleri ve makrofajları bulunduran bağ dokusu (interstisyum) yer alır.. Alveollerdeki hava ile kapillerlerdeki eritrositler üç kompartmandan oluşan bir kan-hava bariyeri ile birbirinden ayrılır. Kan-hava bariyerini oluşturan yapılar; tek katlı yassı alveol epitel, kapiller endotelini oluşturan tek katlı yassı hücreler ve bu iki epitel örtüsüne ait kaynaşmış

ortak bazal membrandır (Eşrefoğlu 2009, Özbek 2010).

İnteralveoler septumda genel olarak 5 çeşit hücreye rastlanır:

- Tip I alveoler hücre (Tip I pnömosit) ,
- Tip II alveoler hücre (Tip II pnömosit, septal hücre),
- Endotel hücresi,
- İnterstisyel bağ dokusu hücresi,
- Makrofajlardır.

Tip I alveoler hücreler, tip I pnömositler olarak da bilinmekte olan oldukça ince ve yassı hücrelerdir. Alveol yüzeyinin büyük kısmını döşerler. Difüzyon anında, bu hücrelerin organelleri hücre sitoplazmasının bir kenarına çekilirler ve kalınlıkları 25 nm'ye kadar iner. Tip I alveoler hücreler bölünme yeteneğine sahip değildirler. Makromoleküller ve çok ince partiküller alveolden interstisyuma pinositoz ile geçer (Ross vd 2006).

Tip II alveoler hücreler, tip I alveoler hücrelerin arasına dağılmış kübik şekilli ve salgı yapan hücrelerdir. Tip II pnömosit veya septal hücre olarak de adlandırılan bu hücreler iyi gelişmiş endoplazmik retikulum, Golgi aygıtı ve mitokondriye sahiptirler. Tip II alveoler hücreler sürfaktan üretirler. Sürfaktanın organeller arası salgılanma zinciri aşağıdaki gibidir:

Endoplazmik retikulum

↓

Golgi aygıtı (vakuoler paketlenme ile sitoplazmaya geçiş)

↓

Hücre sitoplazmasından dışarı atılma

Sürfaktan, alveoler yüzey gerilimini azaltan ve yabancı maddelerin temizlenmesine aktif olarak katılan dipalmitol lesitin yapısında yüzey-aktif ajandır. Sürfaktan olmasaydı alveoller soluk alıp verme esnasında kapanırlardı. Ayrıca sürfaktanın bakterisid etkisi de vardır. Tip II alveoler hücreler sürfaktan salgılanmanın yanı sıra Tip I alveoler hücreler için progenitor hücrelerdir. Akciğer hasarı sonrasında prolifer olurlar ve alveol içerisindeki her iki hücre tipinin yenilenmesini sağlarlar (Ross vd 2006).

Kapillerler ve Endotel Hücresi: Kapillerler bir bazal membran üzerine oturan endotel hücreleri ile döşelidir. Endotel hücreleri Tip I alveol hücreleri gibi ince olup, penceresiz ve kesintisiz kapillerleri döşerler. Organeller merkezi yerleşimli nükleusun etrafında

toplanır; ince olan periferik bölgeler difüzyona elverişlidir. Sitoplazmalarında bol pinositik veziküller görülür. Endotel hücreleri arasındaki bağlantılar düşük mol ağırlıklı maddelerin geçişine izin verirler. Kapillerlerin dış yüzü, kontraktıl hücreler olan perisitler ile çevrilidir. Endotel hücreleri pek çok metabolik olayda rol alır. Bradikinin, angiotensin, 1,5-hidroksitriptamin, epinefrin, prostaglandin E ve F ile prostasiklin metabolizmasında rol alırlar (Fawcett 1994).

İnterstisyel hücre: İnterstisyumun en önemli hücresi fibroblastlardır. Kollajen, elastik lif ve glikozaminoglikan sentez ederler. İnterstisyumdaki parankimal kitlenin % 15'i Tip I ve III kollajendir. Tip I kollajen iletici solunum yolları ve plevrada, Tip III kollajen alveollerin retiküler liflerinde yoğunlaşmıştır.

Alveoler Makrofajlar (toz hücreleri): kandaki monositlerden farklılaşarak interstisyum ve alveoler alana göç eden, kemik iliği orijinli hücrelerdir. Çoğunlukla interalveoler septumda yer alırlar ve alveol yüzeyinde görülürler. Kalp yetmezliğinde alveoller aşırı derecede kan ile dolduğunda eritrositler alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilir. Alveoler makrofaj sitoplazmasında lizozom, fagozom ve fagolizozom boldur. Makrofajlar yaklaşık 7 günlük bir ömre sahiptirler.

Alveol Epitelinin Yenilenmesi: NO₂, SO₂, toksik gazlar vs. gibi maddeler alveolleri döşeyen Tip I ve II pnömositlerde hasara neden olurlar. Bu durumlarda Tip II alveoler hücreler Tip I'leri sentezlerler. Diğer taraftan kollajen ve elastik lifler akciğerlerin biyomekanik özelliklerine dayanıklılık ve elastikiyet sağlarlar. Bu iki lif içeriğinde izlenen değişiklikler, amfizem gibi respiratuar hastalıklara neden olur. Amfizemde alveol duvarı hasar görür, solunum bölümleri azalır (Gartner vd 2005).

2.2.1.2 Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi

Gün geçtikçe artmakta olan kanser görülme oranları ve kansere bağlı ölümler çağımızın global sağlık sorunlarından biridir. Kardiyovasküler hastalıklardan sonra dünyada ikinci sırada kansere bağlı ölümler görülmektedir (Türkyılmaz vd. 2018). Kanser, kontrolsüz hücre çoğalması ile karakterize edilen bir hastalık sınıfıdır ve bu kontrolsüz hücre çoğalması akciğerlerin birinde veya her ikisinde başladığında akciğer kanseri meydana gelir. Bu anormal hücreler sağlıklı, normal akciğer dokusu haline gelmek yerine bölünmeye devam eder ve tümör olarak adlandırılan yumru veya doku kitlelerini oluştururlar. Tümörler akciğerin, kan akımı aracılığıyla tüm vücuda oksijen

sağlamak olan başlıca fonksiyonunu engeller. Tümör bir noktada kalırsa ve sınırlı büyüme gösterirse, genellikle iyi huylu (benign) kabul edilir. Daha tehlikeli veya kötü huylu (malign) tümörler, kanser hücreleri kan veya lenf sistemi yoluyla vücudun diğer bölümlerine göç ettiğinde oluşur. Tümörün vücudun diğer bölümlerine yayılmasına metastaz adı verilir. Metastaz yapmış bir kanser, tedavi edilmesi çok zor ve ciddi bir rahatsızlıktır. Akciğer kanserinde tümörün kaynağı akciğer dokusu ise, “primer akciğer kanseri”, tümör vücudun başka bir yerinden kaynaklanıp akciğerlere metastaz yaparak gelirse “sekonder akciğer kanseri” olarak adlandırılır. Tanı ve tedavi açısından bu iki tip hastalık farklı kanserler olarak kabul edilir.

Akciğer kanseri insidans ve mortalitesi bölgeler arasında geniş varyasyonlar göstermektedir. Son 20 yılda Amerika kıtasında bu vakaya bağlı ölümler azalmakta iken, Asya kıtasında akciğer kanser nedeniyle ölümlerin arttığı bildirilmiştir (Zhou vd 2011). Dünya genelinde KHDAK histopatolojik alt tiplerinin görülme sıklığı farklılık göstermektedir. Amerikada bu konuda yapılan çalışmalarda adenokarsinom en sık görülen histopatolojik tip iken, Avrupa ve gelişmekte olan bir çok ülkede ise en sık skuamöz hücreli kanser görülmektedir. Cinsiyet açısından bakıldığında da kadınlarda en sık adenokarsinom görüldüğü rapor edilmiştir (Zhou vd 2011, Kefeli vd 2015).

KHDAK her biri farklı tedavi seçeneklerine sahip dört farklı tipe daha ayrılabilir:

- **Adenokarsinom:** Akciğerlerin mukus üreten bezlerinde oluşur ve akciğerin merkezinden çok dış kısımlarına yakın bölgelerinde ortaya çıkmaktadır.
- **Skuamöz hücreli karsinom** veya epidermoid karsinom: Akciğerlerde sıklıkla merkeze daha yakın olan bronşiyollerin duvarlarında ortaya çıkmaktadır.
- **Bronkoalveoler karsinom:** Bu akciğer kanseri tipi, akciğerlerin hava keseciklerinin yanında oluşan, adenokarsinomun nadir görülen bir tipidir.
- **Farklılaşmamış büyük hücreli kanser:** Hızlı ilerleyen bir kanser tipi olan farklılaşmamış büyük hücreli kanser akciğerlerin herhangi bir noktasında gelişebilir.

Ülkemizde kanser kayıtçılığının 1992 yılında başlamış olmasına rağmen, aktif merkezlerin verilerinden oluşturulmuş olan insidans raporu ilk kez 2002 serisi ile yayınlanmıştır. Bu verilere göre Türkiye kanser insidansı, erkeklerde dünya insidansının üzerinde seyrederken kadınlarda bir miktar daha düşüktür. Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika gibi gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelere oranla kanser açısından hem kadınlarda hem de erkeklerde daha düşük bir hızda olduğu görülmektedir (Ferlay vd 2013, Türkyılmaz vd 2018).

Tablo 2.2 Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2012 Verilerine Göre Erkeklerde En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı

	Türkiye*	Dünya	IARC'a üye 24	AB (28 ülke)	ABD
1	Akciğer	Akciğer	Prostat	Prostat	Prostat
2	Prostat	Prostat	Akciğer	Akciğer	Akciğer
3	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal
4	Mesane	Mide	Mide	Mesane	Mesane
5	Mide	Karaciğer	Mesane	Böbrek	Böbrek

* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2015

Tablo 2.3 Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2012 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanserlerin Dağılımı

	Türkiye*	Dünya	IARC'a üye 24	AB (28 ülke)	ABD
1	Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
2	Tiroit	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Akciğer
3	Kolorektal	Uterus serviksi	Akciğer	Akciğer	Kolorektal
4	Uterus korpusu	Akciğer	Uterus serviksi	Uterus korpusu	Tiroit
5	Akciğer	Uterus korpusu	Uterus korpusu	Uterus serviksi	Uterus

* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2015

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık kansere bağlı ölüm nedenidir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen akciğer kanseri tipidir. Cerrahi tekniklerdeki ilerlemelere, yeni kemoterapik ilaçlara, sınıflama ve evrelemelerdeki yapılan düzenlemelere rağmen 5 yıllık sağkalım 1974-76'lı yıllarda yaklaşık olarak %12 civarındayken, günümüzde ancak %15 düzeylerine ulaşabilmiş olup ileri evre vakalarda ise bu oran %10'un altındadır (Hotta vd 2007, Jemal vd 2011).

KHDAK'leri arasında en sık görülen histolojik alt tipler ise skuamoz hücreli karsinom ve adenokarsinomdur. Küçük hücreli dışı akciğer karsinom akciğer kanser vakalarının %80 ile %85'ini oluşturmaktadır olup tanı esnasında vakaların yaklaşık olarak 2/3'ü ileri evredir. KHDAK' de semptomlar ve bulgular geç tespit edilmesinden dolayı geç dönemde tanı konmaktadır. Vakaların %70'i tanı anında cerrahi şansına sahip olamamaktadır. Dünya genelinde yapılan çalışmalarda olguların %30-40'luk kısmı lokal ileri evrede tanı konmaktadır (Jemal vd 2011).

2.2.2. Etiyoloji, Patogenez ve Risk Faktörleri

Akciğer kanseri ile sigara ilişkisi, tüm kanserler arasında en net şekilde belirlenmiş olanıdır. Akciğer kanserinin tüm histolojik alt tiplerinin sigara ile ilişkisi bilinmekte olup, akciğer kanser insidansı ve histolojik alt tipi sigara kullanımındaki farklılıklara bağlı olarak toplumlar ve cinsler arasında değişiklik göstermektedir. Son yıllarda filtreli sigara kullanımı ve düşük katran içeren sigaraların kullanılması nedeniyle akciğer kanserinin alt tiplerinde değişiklik görülmüştür. Filtreli sigara kullanımı ile birlikte büyük partiküllerin santral hava yollarında depolanmasının azalması nedeniyle skuamöz hücreli karsinomun azaldığı, bunun aksine küçük partiküllerin akciğer periferine kadar kolayca ulaşarak küçük hava yollarında birikmesiyle adenokarsinomun sıklığında artma olduğu iddia edilmektedir (Tan 2008). Ayrıca hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda nitrat bileşenlerinin akciğer adenokarsinom oluşumunu artırdığı tespit edilmiştir. Bilindiği üzere düşük katranlı ve filtreli sigaralarda nitrat bileşenleri daha fazla bulunmaktadır (Zheng vd 1994).

Asbestozis de akciğer kanseri riskini arttıran etmenlerden biri olarak bilinir. Asbeste maruz kalan ancak sigara içmeyen kişilerde akciğer kanseri riski 5 kat artmakta iken, asbeste maruz kalan ve sigara içen kişilerde bu risk 50-90 kat artmaktadır. Asbest maruziyetine bağlı akciğer kanseri gelişmesi için 10-30 yıl gibi oldukça uzun bir latent periyod gerekmektedir (Kumar vd 2005).

Tezimizin hipotezleri:

1. Endoglin iyi bir anjiyogenik belirteçtir.
2. Serum endoglin seviyesi KHDAK vakalarında bir belirteç olabilir.
3. CD31 bir transmembran proteini olması nedeni ile immunohistokimyasal yöntemlerle daha zayıf boyanması beklenmektedir.
4. Farklı kanser vakalarında VEGFR2 yoğunluğu farklılık gösterebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

2012-2018 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında tanı almış, evreleri I-IV arasında değişen preoperatif antikanser tedavisi almamış, 36 SCC ve 36 adenokarsinom olmak üzere toplam 72 akciğer karsinomu olgusu retrospektif olarak incelendi. Olguların 46'sına (%63,9) lobektomi, 23'üne (%31,9) wedge rezeksiyon, 3'üne (%4,2) pnömonektomi operasyonu uygulanmıştı. Kayıtlardan olgulara ait standart nüfus bilgileri, tümörün preoperatif evresi, tedavi biçimi, takip süreleri ve hastalığın sonuçları (hastaliksız sağkalım verileri, nüks, kanser ilişkili ölüm verileri) ile ilişkili bilgiler elde edildi. Her hastaya ait rezeksiyon materyallerinin histolojik kesitlerinde akciğer karsinomu tanısı, tümörün differansiyasyonu; lenf nodu diseksiyon materyallerinde metastatik lenf nodu varlığı yeniden gözden geçirilerek değerlendirildi.

2015 "International Association for the Study of Lung Cancer" (8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer) kriterlerine göre tümör evrelemesi yapıldı.

Tablo 3.1 Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemi

	N0	N1	N2	N3	M1 a	M1 b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

Tablo 3.2 Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemi T tanımlamaları

Primer tümör	Tanımlamalar
Tx	Balgam veya bronşiyal yıkamalarda malign hücrelerin varlığının gösterildiği, ancak görüntüleme veya bronkoskopi ile tümörün gösterilemediği durumdur.
T0	Primer tümör bulgusu yok.
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 3 cm'dir. Tümör akciğer parankimi veya visseral plevra ile çevrilidir. Bronkoskopide lob bronşundan daha proksimale invazyon yoktur.
T1 (mi)	Minimal invaziv adenokarsinom.
T1a	Tümörün en büyük çapı ≤ 1 cm
T1b	Tümör > 1 cm fakat ≤ 2 cm
T1c	Tümör > 2 cm fakat ≤ 3 cm
T2	Tümör > 3 cm fakat ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip tümör: <ul style="list-style-type: none"> • Ana karina invazyonu olmaksızın, karinadan herhangi bir mesafede ana bronşu tutan tümör • Visseral plevra invazyonu • Bir akciğerin tamamını veya bir kısmını tutan ve hiler bölgeye uzanım gösteren obstrüktif pnömoni veya atelektazi
T2a	Tümör > 3 cm fakat ≤ 4 cm
T2b	Tümör > 4 cm fakat ≤ 5 cm
T3	Tümör > 5 cm fakat ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan herhangi birisine direkt invazyon: <ul style="list-style-type: none"> • Göğüs duvarı (Parietal plevra invazyonu ve superior sulcus tümörleri dahil), frenik sinir ve parietal perikard invazyonu. • Primer tümör ile aynı lobta tümör nodülü(leri).
T4	Tümör > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan herhangi birisine direkt invazyon: <ul style="list-style-type: none"> • Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebral gövde ve ana karina • Aynı akciğerde fakat farklı lobta bulunan tümör nodülü(leri).

Tablo 3.3 Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemi N tanımlamaları

N	Tanımlamalar
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel lenf nod metastazı yok.
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf nodlarının ve/veya intrapulmoner lenf nodlarının tutulumu.
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz.
N3	Karşı taraf mediastinal, karşı taraf hiler, aynı taraf veya karşı taraf skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz.

Tablo 3.4 Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemi M tanımlamaları

M	Metastaz bölgeleri
M1a	Plevral/perikardiyal malign sıvı Karşı akciğer/bilateral tümör nodülleri Plevral/perikardiyal nodüller Multipl M1a kriterleri
M1b	Tek organ metastazı (örneğin; beyin, karaciğer, kemik, adrenal met.)
M1c	Tek organda multipl metastazlar Multipl organda multipl metastaz

Tümör dokusunu en iyi yansıtan birer örnek belirlendi. Seçilen parafin bloklardan pozitif yüklü lamlara her olgu için 2 adet H&E ve endoglin, CD31, VEGFR2 antikoları çalışılmak üzere üçer adet 3 mikronluk kesitler alındı. Alınan doku örnekleri deparafinizasyon için 50° C'de bir gece etüvde bekletildi. Daha sonra otomatik olarak VENTANA, Benchmark XT cihazı yardımı ile boyandı. Otomatik boyama yapılan kesitlere, Anti- CD105 antikoru (BioGenex), predilue olarak elimize ulaşmıştı, CD31 antikoru (CELL MARQUE+ RabMAb Technology from Abcam EP78), 1/250'lik bir dilüsyon kullanılarak, VEGFR2 antikoru (Invitrogen), 1/250'lik bir dilüsyon kullanılarak, immunohistokimyasal boyama yapıldı. Antikolar ile inkübasyon süreleri endoglin için 1 saat, CD31 ve VEGFR2 için 48 dakika uygulandı. Arka plan boyaması için hemotoksilen ve blue reagent kullanıldı. Boyama işleminden sonra yıkama yapıp, sırasıyla alkol ve ksilen serilerinden geçirildikten sonra entellanla kapatıldı.

Ayrıca Şubat 2017 - Eylül 2018 arasındaki dönemde Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne müracaat ederek primer kanser tanısı alan hastalardan onay alınarak ameliyat öncesi serumlarına ulaşıldı ve serum endoglin seviyesi Elisa yöntemi ile saptanarak akciğer tümörlerinin progresyonu ile ilişkisi incelendi.

ELİSA ÖLÇÜM PROSEDÜRÜ:

1. Kit prospektüsüne uygun olarak reaktifler, örnekler ve standartlar hazırlandı;
2. Örnekler ve standartlar hazırlanmış olan elisa solüsyonlarına ilave edildi;
3. 60 dk 37° C'de inkübe edildi;
4. Plaklar 5 defa yıkandı;
5. Kromojen solüsyonu A ve B eklendi;
6. Renk değişiminin gerçekleşmesi için 10 dk 37° C'de inkübasyona bırakıldı;
7. Inkübasyon sonrasında stop solüsyonu eklendi;
8. 10 dk içerisinde optik dansiteleri ölçüldü (450 nm-de);

9. Standartlardan elde edilmiş olan kolibrasyon eğrisi kullanılarak hasta sonuçları saptandı.

Yöntem:

Sandwich Assay İmmunoassay

YLBİONT CAT no: YLA0768HU (Human endoglin ELİSA KİT)

Saptama (ölçüm) aralığı: 0,2 ng/ml- 60 ng/ml

Sensitivite: 0,11ng/ml

Ölçüm dalga boyu: 450nm

3.1. İstatiksel analiz

Çalışmamızdaki İstatistiksel Veriler SPSS 24.0 paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelenmiştir. Sağkalım analizlerinde, Kaplan Meier eğrileri kullanılarak bağımsız grupların sağkalım farklılıkları için Logrank yöntemi kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Klinikopatolojik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 72 hastanın yaşları 35 - 83 arasında olup, ortalama yaş 65.8 ± 10 olarak saptandı. Hastaların 61'i erkek, 11'i kadındı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Olguların Klinik Özelliklere Göre Dağılımı

Klinikopatolojik Özellikler	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Yaş:		
<65	30	41,8
>65	42	58,2
Cinsiyet:		
Erkek	61	84,7
Kadın	11	15,3
Lokalizasyon:		
Sağ	42	58,3
Sol	30	41,7
Uzak Metastaz:		
Var	22	30,6
Yok	50	69,4

Lokal Nüks:		
Var	20	27,8
Yok	52	72,2
Hasta Sağkalımı:		
Yaşiyor	50	69,4
Eks	22	30,6

Histolojik olarak olguların 36'sı (%50) SCC, 36'sı (%50) adenokarsinom morfolojisinde idi. SCC grubundaki 36 hastanın yaşları 42 ile 80 arasında ve ortalama 66.16 ± 9.28 idi. Adenokarsinom grubundaki 36 hastanın yaşları ise 35 ile 83 arasında ve ortalama 65.36 ± 9.28 idi. SCC grubundaki hastaların 35'i erkek (%97,2), 1'i kadındı (%2,8). Adenokarsinom grubundaki hastaların 26'sı erkek (%72,2), 10'u (%27,8) kadındı. İstatistiksel olarak tümör tipi ile cinsiyet arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0.05$).

Olguların 42'sinde (% 58,3) tümör sağ akciğerde, 30'unda (%41,7) sol akciğerde saptandı (Tablo 4.1). Olguların 46'sına (%63,9) lobektomi, 23'üne (%31,9) wedge rezeksiyon, 3'üne (%4,2) pnömonektomi operasyonu uygulanmıştı.

Tüm olguların klinik izlem bilgilerine ulaşıldı. Bu 72 olgunun klinik izlem süreleri minimum 2 ay, maksimum 72 ay olup, izlenen hastaların %69,4'ünün izlem süresi sonunda hayatta olduğu, %30,6'sının hayatını kaybettiği görüldü (Tablo 4.1). Hastaların 20'sinde (%27,8) tümörün nüks ettiği saptandı.

İstatistiksel olarak tümör tipi ile yaş grupları, tümörün hangi akciğerde lokalize olduğu, nüks ve uzak organ metastazı arasında anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$) (Tablo 4.1).

Olgular histopatolojik özelliklerine göre incelendiğinde, 20'si (%27,8) lenf nodu metastazı, 39'u (%54,2) anjiyolenfatik invazyon; 29'u (%40,3) plevral invazyon içermekteydi (Tablo 4.2). İstatistiksel olarak değerlendirdiğimizde histopatolojik özellikler ile cinsiyet arasındaki fark anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Tablo 4.2 Olguların Histopatolojik Özelliklerine Göre Dağılımı

Histopatolojik Özellikler	Hasta Sayısı	%(Yüzde)
Tümör Çapı:		
<3	40	55,6
>3	32	44,4
Lenf Nodu Metastazı:		
Var	20	27,8
Yok	52	72,2
Anjiyolenfatik İnvazyon:		
Var	39	54,2
Yok	33	45,8
Plevral İnvazyon:		
Var	29	40,3
Yok	43	59,7

2015 “İnternational Association for the Study of Lung Cancer” (8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer) kriterlerine göre olguların evrelere göre dağılımı: Evre IA1 4 hasta (%5,6), evre IA2 10 hasta (%13,9), evre IA3 17 hasta (%23,6), evre IB 8 hasta (%11,1), evre IIA 2 hasta (%2,8), evre IIB 21 hasta (%29,2), evre IIIA 9 hasta (%12,5), evre IVB 1 hasta (%1,4). Olguların evrelere göre dağılımı ile tümörün tipi, cinsiyet, yaş grupları, tümörün hangi organda lokalize olduğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p > 0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Olguların patolojik evreye göre dağılımı

AJCSS Evre	Hasta Sayısı	%(Yüzde)
Evre IA1	4	5,6
Evre IA2	10	13,9
Evre IA3	17	23,6
Evre IB	8	11,1
Evre IIA	2	2,8
Evre IIB	21	29,2
Evre IIIA	9	12,5
Evre IVB	1	1,4

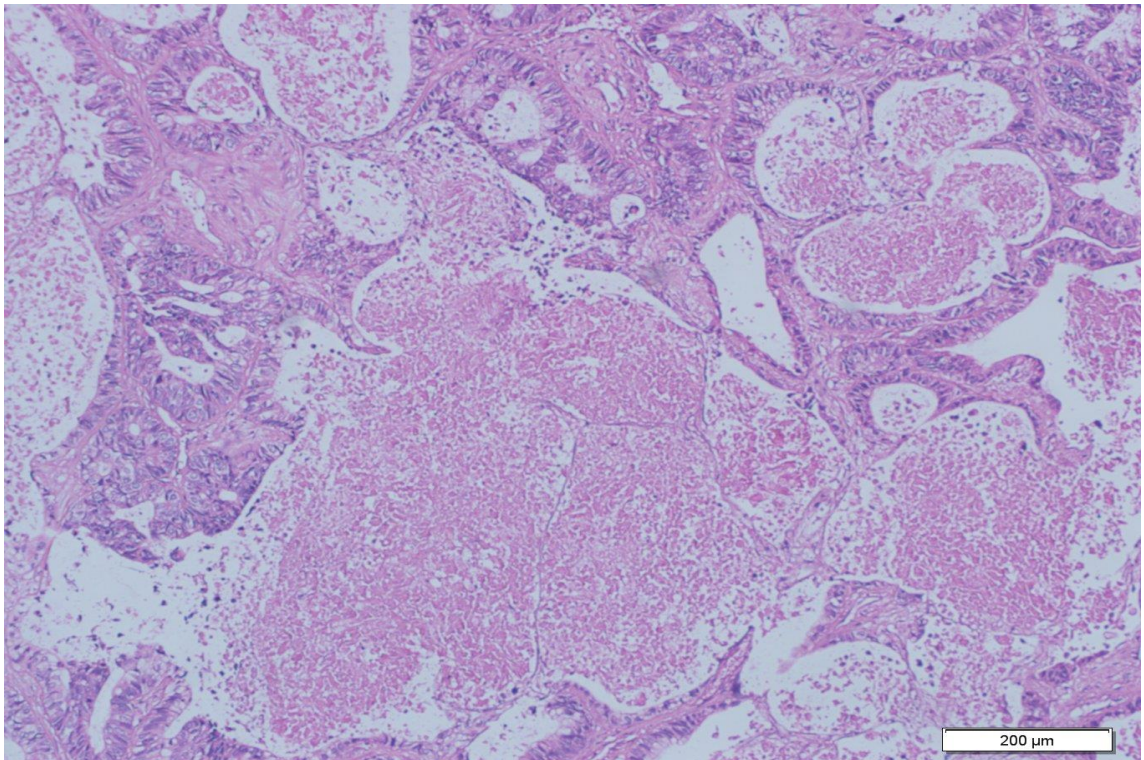
Serum endoglin seviyeleri hasta grubunda (ortalama yaş 62.12±7.61) 12.42 ± 10.6 iken kontrol grubunda (ortalama yaş 52.23±13.47) 12.61 ± 13.12 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar serum endoglin seviyesinin küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastaları ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir.

4.2 İmmünohistokimyasal Bulgular

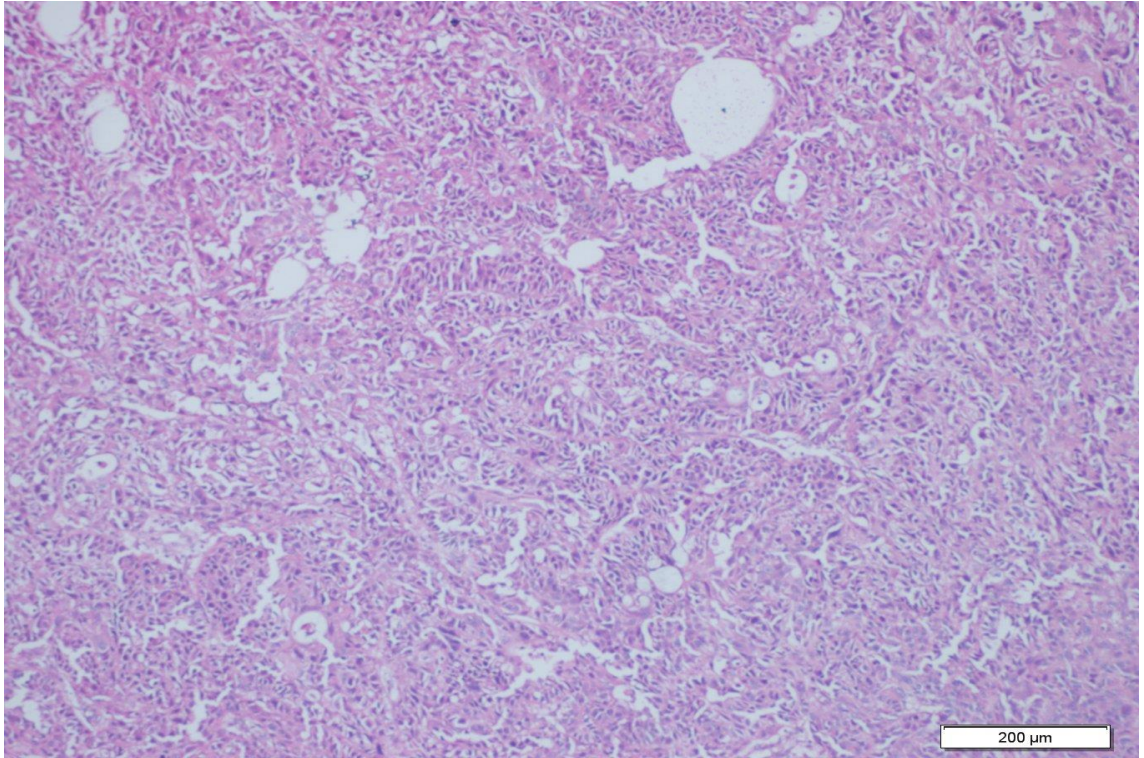
Hastalara ait dokularda tümörlü olan alanlar H&E boyama ile tespit edildi (Şekil 4.1, Şekil 4.2). İmmünohistokimyasal olarak boyadığımız tümör kesitleri Olympus BX51 ışık mikroskobu kullanılarak, küçük büyütmelelerde (40x ve 100x) tarandı, neovaskülarizasyonun olduğu 3 farklı alan seçildi. 400X büyütmede tümör hücrelerinden ve diğer bağ dokusu elemanlarından ayrı duran, kırmızı boyalı tek bir endotel hücresi ya da birbiriyle bağlantılı endotel hücre kümeleri, lümen oluşturup oluşturmadığına bakılmaksızın, sayılabilen bir mikrodamar olarak kabul edildi. Kas tabakası olan damarlar, yeni damar olarak kabul edilmediğinden sayıma dahil edilmedi. Damar sayılan 3 alanın ortalama damar sayısı hesaplandı ve bu sayı, mikrodamar yoğunluğu olarak kaydedildi.

İmmünohistokimyasal olarak damar yoğunluğunun tespit edilmesi için kullanılan ve hücre zarı glikoproteini olan CD105 ekspresyonu SCC tip karsinomda damar sayısı ortalama olarak 11.33 ± 4.01 , adenokarsinomda ise 9.56 ± 2.66 tespit edilmiş (Şekil 4.3, Şekil 4.4) ve tümör tipleri birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). CD31 ekspresyonu ise her iki tümör tipinde nonspesifik boyanma göstermiştir. CD31 ekspresyonu adenokarsinomlu tümör dokularında (Şekil 4.5) ortalama damar sayısı bakımından daha yüksek iken (16.5 ± 4.99), SCC tip karsinomla (Şekil 4.6) karşılaştırıldığında (15.28 ± 5.62) istatistiksel anlamlılık mevcut değildi.

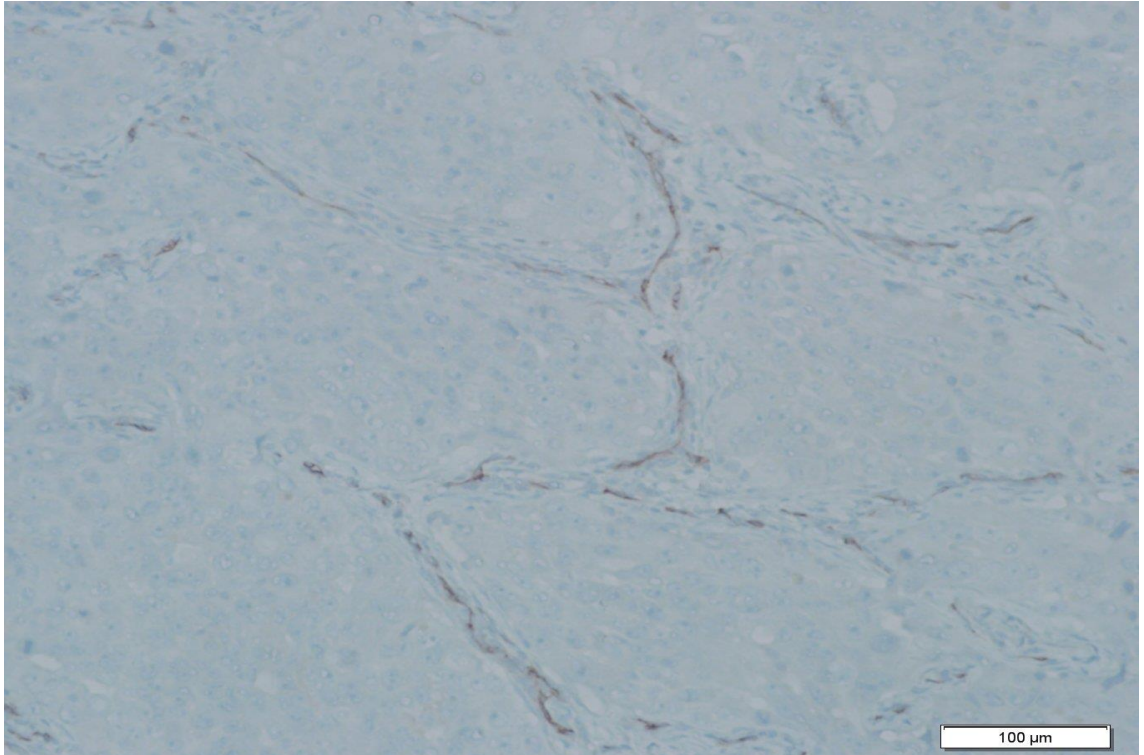
Kesitlerde VEGFR2 damar duvarında pozitiflik göstermiştir. VEGFR2 pozitifliği adenokarsinom hastalarının 13'ünde tümörlü alanda tespit edilmiş olup, yoğunluğu $\%8.33 \pm 19.09$ 'dur (Şekil 4.7). SCC tip hastalarda ise yalnızca 6 hastanın tümörlü alanında VEGFR2 pozitifliği tespit edilmiş, yoğunluğu $\%0.97 \pm 3.69$ olarak bulunmuştur (Şekil 4.8). İstatistiksel olarak iki farklı tümör tipinde anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).



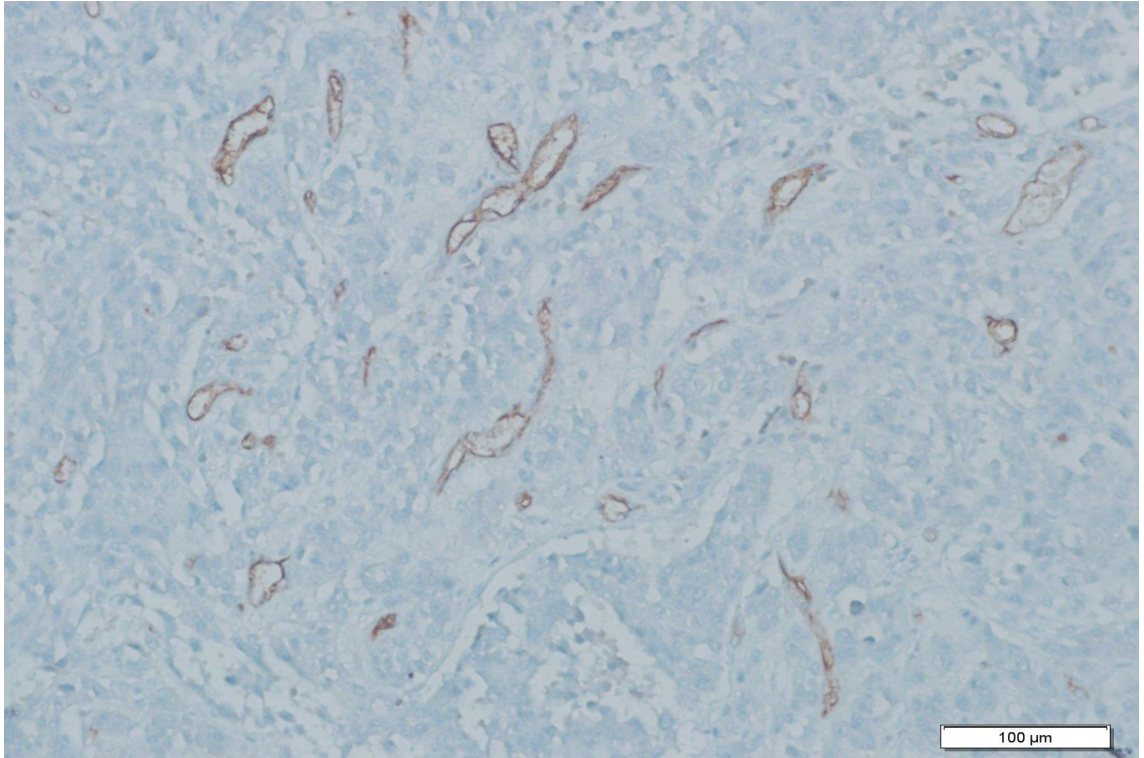
Şekil 4.1 Adenokarsinomlu tümör dokusu H&E boyaması



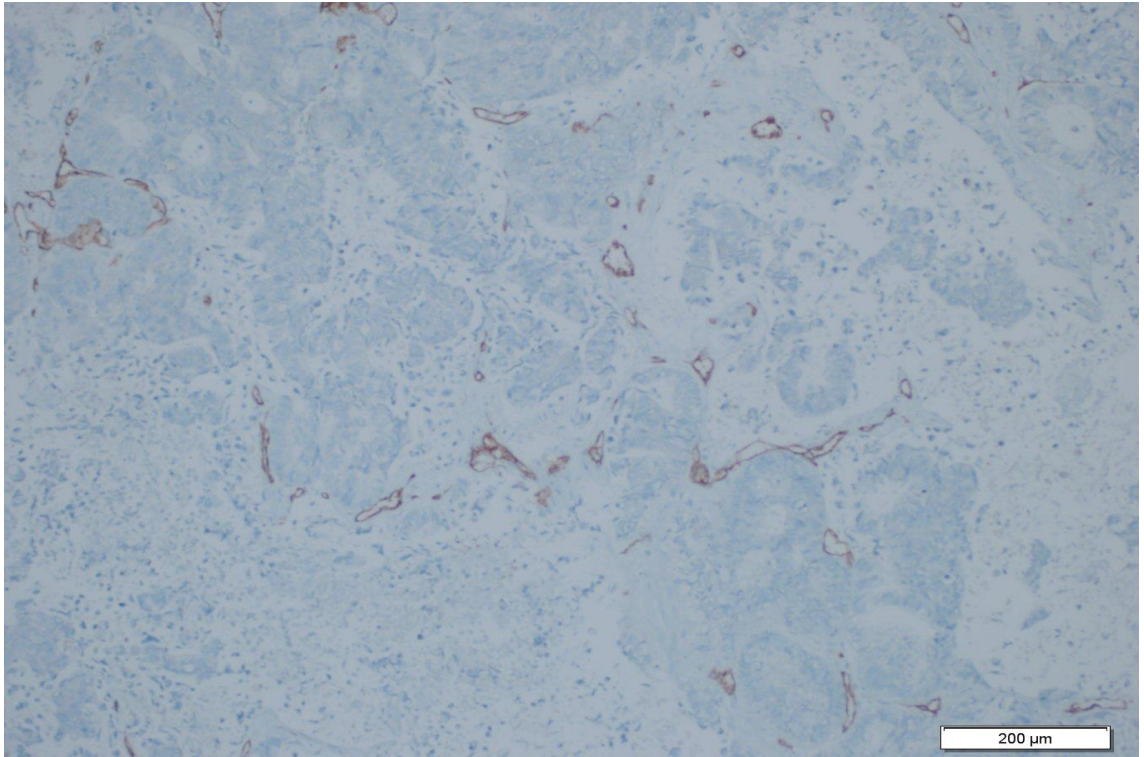
Şekil 4.2 SCC tümör dokusu H&E boyaması



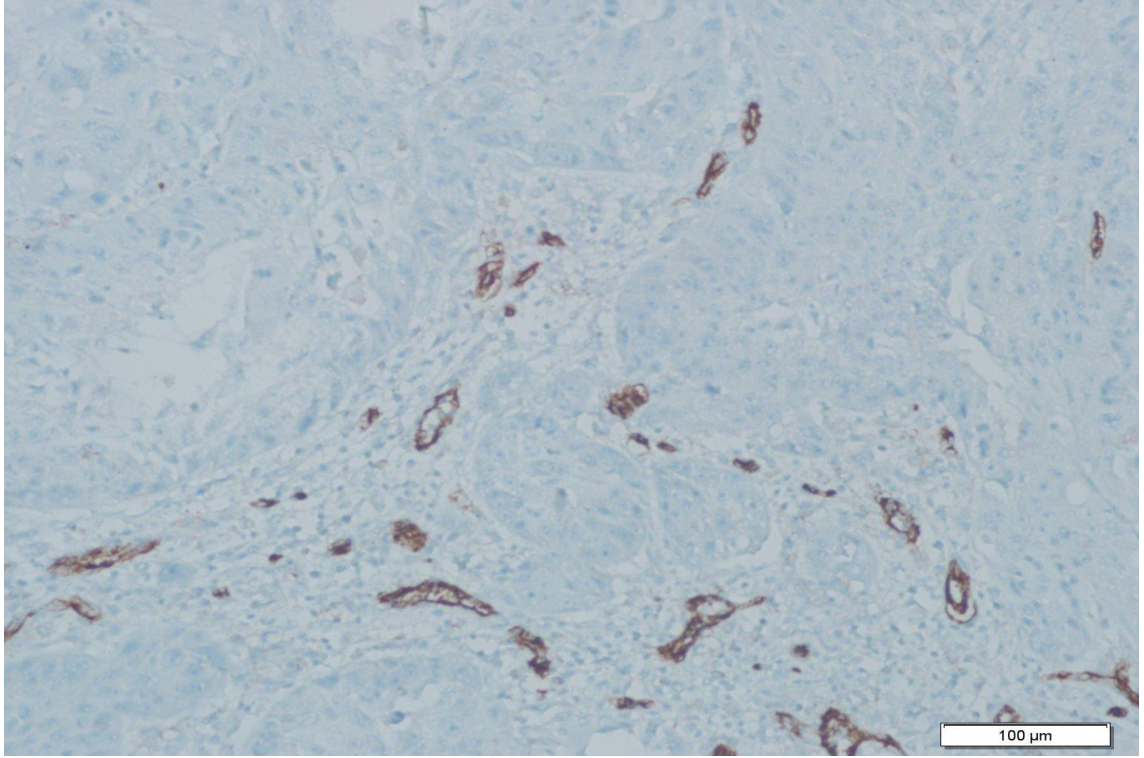
Şekil 4.3 Adenokarsinomlu tümör dokusunda CD105 boyaması



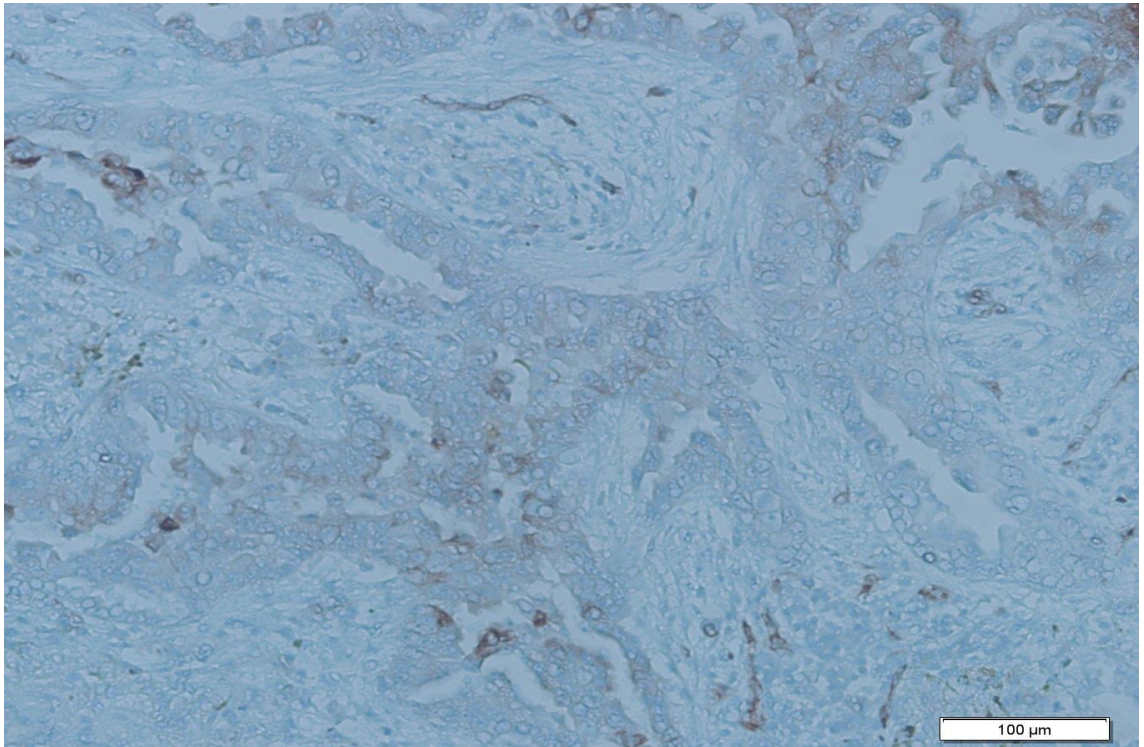
Şekil 4.4 SCC tümör dokusunda CD105 boyaması



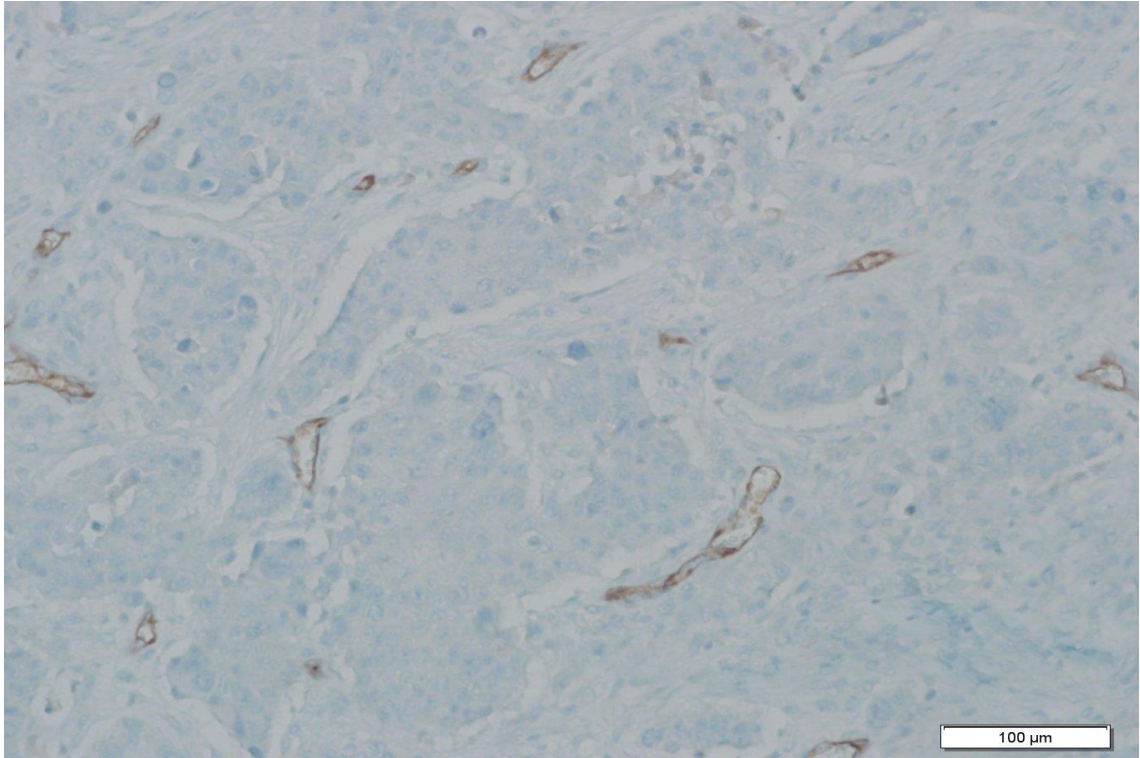
Şekil 4.5 Adenokarsinomlu tümör dokusunda CD31 boyaması



Şekil 4.6 SCC tümör dokusunda CD31 boyaması



Şekil 4.7 Adenokarsinomlu tümör dokusunda VEGFR2 boyaması

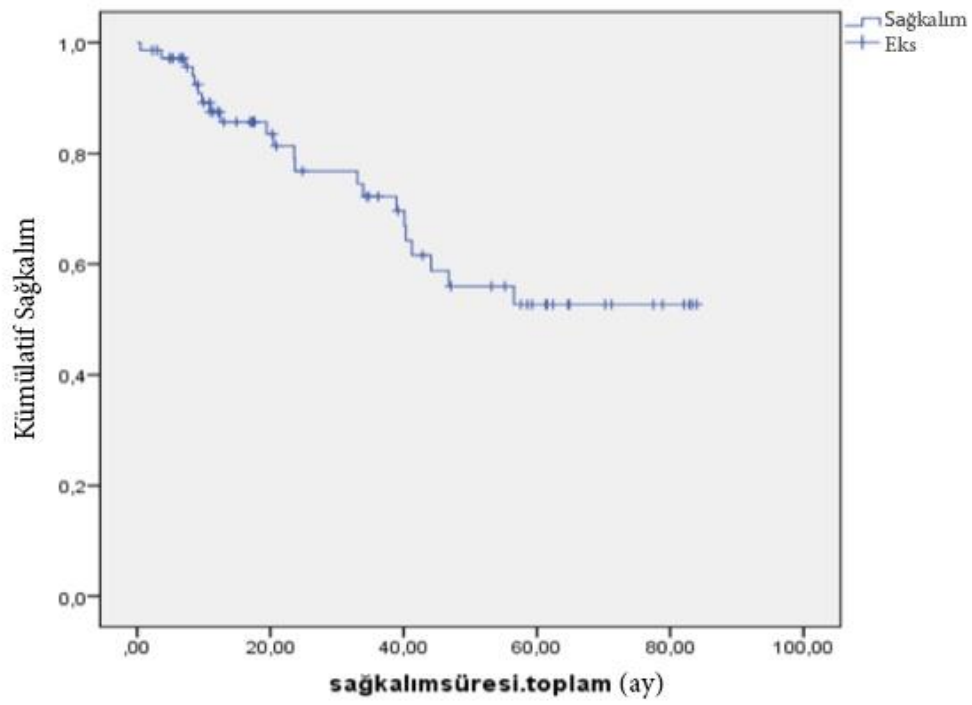


Şekil 4.8 SCC tümör dokusunda VEGFR2 boyaması

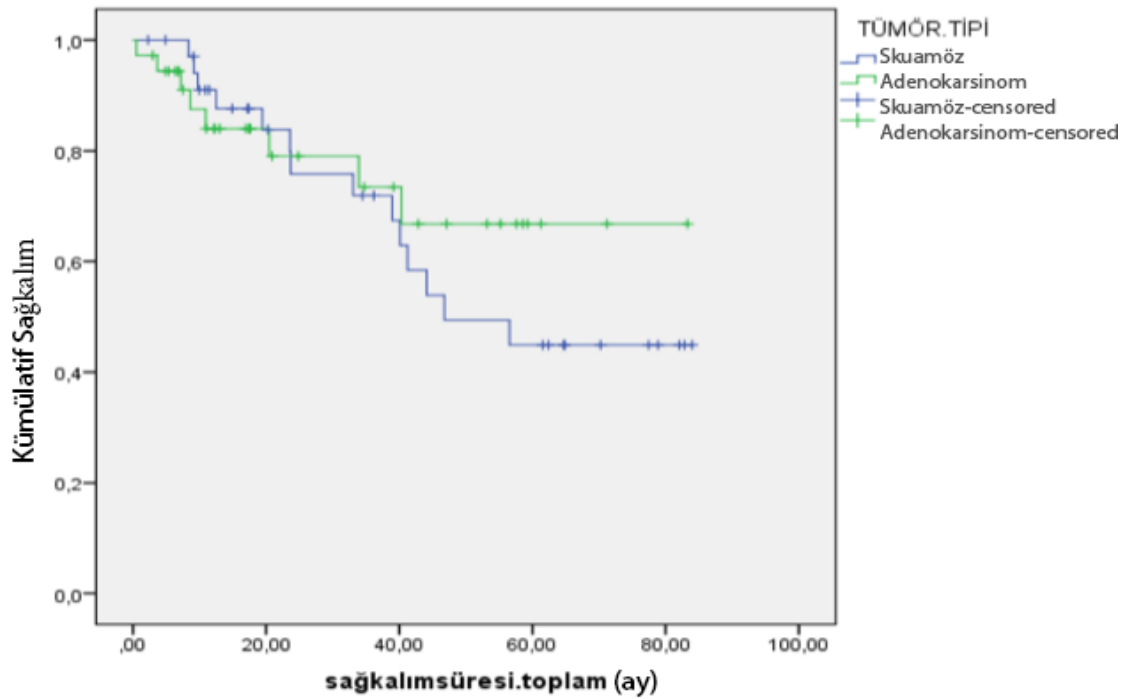
4.2.1 Sağkalım Analizi

Klinik izlem bilgilerine ulaşılan 72 olgunun %69,4'ünün izlem süresi sonunda hayatta olduğu, %30,6'sının hayatını kaybettiği görüldü. Hastalardan 64 tanesi izlem sonunda hayattaydı. Sağkalım süresinin hesap edilmesi için akciğere cerrahi müdahale yapılan gün ilk gün, ölüm ya da son kontrol günü son gün kabul edildi. Ortalama sağ kalım süresi 57.56 ± 4.3 aydı (Şekil 4.9).

SCC grubundaki 36 hastanın 14 tanesi (%38.9) izlem sonunda hayatını kaybetti. SCC'ler için ortalama sağkalım süresi 54.9 ± 5.6 aydı. Adenokarsinom grubundaki 36 hastanın 8 tanesi (%22.2) izlem sonunda hayatını kaybetti. Adenokarsinomlar için ortalama sağkalım süresi 62.25 ± 6.3 aydı. Tümör tipi ile ortalama sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.05$) (Şekil 4.10).



Şekil 4.9 Ortalama sağkalım süresi

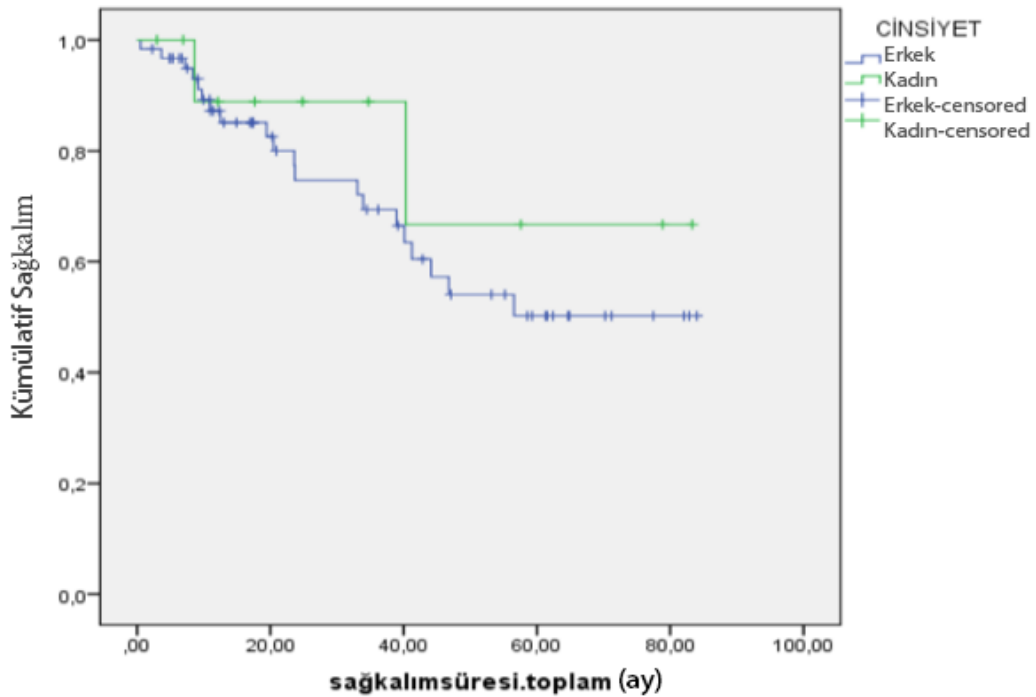


Şekil 4.10 Tümör tipi ile sağkalım süresi arasında ilişki

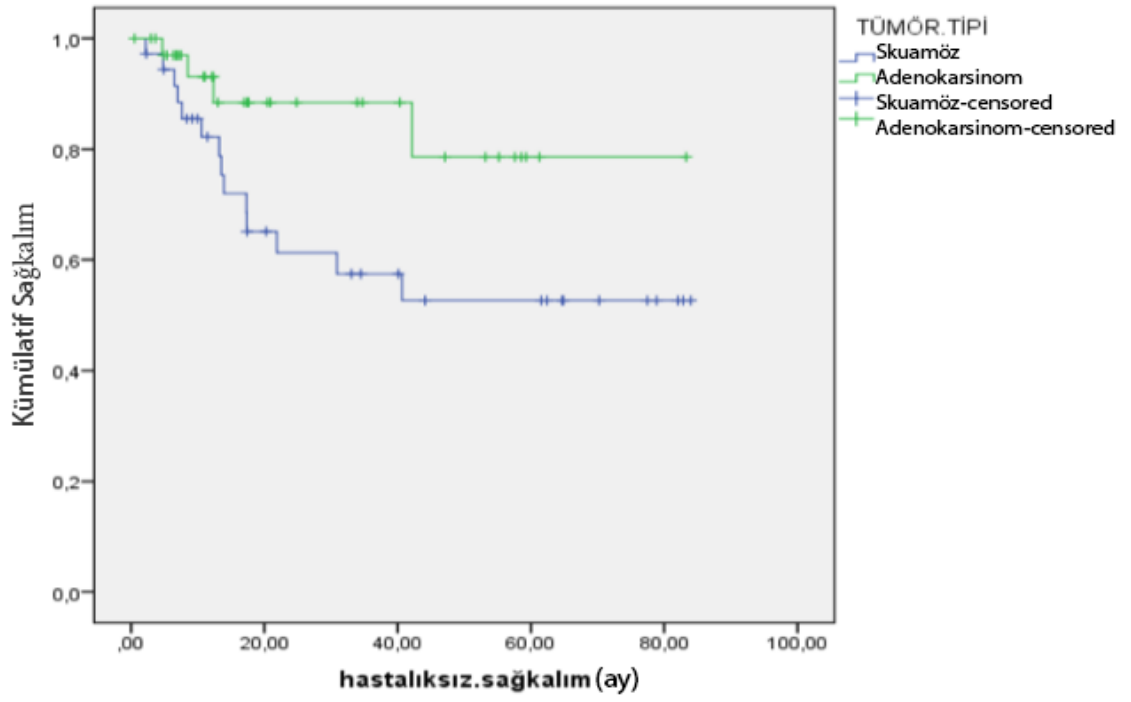
Bunun dışında tümör tipi, tümör çapı, hasta yaşı, cinsiyet, tümörün hangi akciğerde lokalize olduğu, lenf nodu metastazı ve anjiolenfatik invazyon ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunamadı (Şekil 4.11).

İmmunohistokimyasal belirteçler ile hastalısız sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde endoglin, CD31 ve VEGFR2 ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı sonuç göstermedi ($p>0.05$). Tümör tipi ile hastalısız sağkalım arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$) (Şekil 4.12). Skuamöz tipli hasta grupları daha uzun hastalısız sağkalım süresi gösterdi.

İstatistiksel olarak endoglin, CD31, VEGFR2 ve hastalısız sağkalım arasında anlamlı sonuca ulaşılamasa da klinik olarak endoglin değerinin yüksek olduğu hasta gruplarının hastalısız sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu görüldü.



Şekil 4.11 Cinsiyet ile sağkalım arasında ilişki



Şekil 4.12 Tümör tipi ile hastaliksiz sağkalım arasında ilişki

5. TARTIŞMA

Günümüzde bulaşıcı olmayan hastalıklar (dolaşım sistemi hastalıkları, diyabet, kronik hava yolu hastalıkları, kanser ve benzeri) dünyada çok sık görülen, öldüren ve engelliliğe neden olan hastalıklar haline gelmişlerdir. Kanser de, ülkemizde ve dünyada ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada her altı ölümden birinin, ülkemizde ise her beş ölümden birinin nedeni kanser olarak bilinmektedir.

Gelecekte; dünya nüfusunun artışı, nüfusun yaşlanması ve kanser risk etmenlerindeki artışla birlikte kanser oranında artış beklenmektedir. Bu artışı durdurmak, sağlıklı yaşam davranışlarını benimsemekle ve kanıta dayalı önleme stratejilerini uygulamakla mümkün olabilir (Türkyılmaz vd 2018).

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen malign tümördür. Akciğer tümörleri içinde %90-95 oranla en sık akciğer karsinomları görülür. İnsidans cinsiyete göre değişiklik gösterir. Dünya sağlık örgütüne göre en sık görülen karsinom olan skuamöz hücreli karsinom erkeklerde %44'lük bir dilimi kapsarken, kadınlarda ancak %25'lik bir dilim oluşturur. Adenokarsinomlarda ise oran tersine dönerek, erkeklerde %28'lik bir oranda kalırken, kadınlarda skuamöz hücreli karsinomları geçerek %42'lere ulaşır (Travis vd 2004). Literatürdeki bazı bilgilere göre bu oranlar değişiklik gösterir ve her iki cinste adenokarsinom en sık görülen akciğer kanseri olarak belirtilir (Moran 2006).

Türkiye'de 2004'te yapılan bir çalışmaya göre, skuamöz hücreli karsinom %41.1 ile en sık görülen akciğer kanseri tipini oluştururken, adenokarsinom ise %25.6 ile 2. sırada yer alır (Sulu vd 2007). Türkiye'de yine 1992-1998 yıllarını kapsayan 3431 olgu içeren geniş bir seride yapılan bir çalışmada, kadın hasta sayısında (%6.8'den %8,5'a

yükselme) ve adenokarsinom sıklığında artış olduğu rapor edilmiştir (Yılmaz vd 2001). Bir başka merkezin 1972-2002 yılları arasında akciğer kanseri tanısı konulan 1834 hastayı içeren bir çalışmada, en sık primer akciğer kanseri histolojik tipi %32.1 oranı ile skuamöz hücreli karsinomdur. Ancak cinsiyet göz önünde bulundurulduğunda, kadınlarda %14 ile en sık adenokarsinom, erkeklerde %36.1 ile en sık skuamöz hücreli karsinom görüldüğü rapor edilmiştir (Bozkurt vd 2004).

Bizim çalışmamızda adenokarsinom ve skuamöz tip karsinomlarda erkekler hastaların %84.72'sini (61 kişi) oluşturduğu ve kadınlara oranla istatistiksel bakımdan anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Hastalarımızın toplam 11 kişisi kadınlardan oluşmakta ve 10 kadında adenokarsinom, 1 kadında skuamöz tip karsinom tespit edilmiştir. Kadınlarda adenokarsinom tip akciğer kanserinin skuamöz tip karsinoma göre daha fazla olduğu görülmüştür. Hastaların yaş ortalamalarına bakıldığında çalışmamızdaki iki farklı tümör tipinde birbirine çok yakın (skuamöz: 66.33 ± 9.43 ve adenokarsinom: 65.36 ± 11.79) olduğu bulunmuş ve istatistiksel bakımdan anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

Solid tümörlerin gelişiminde ve metastazında angiogenez önemli bir rol oynamaktadır. Farklı endotel belirteçleri ile hesaplanan mikrodamar yoğunluğunun bazı tümörlerde kötü prognoz ve ileri evre ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve buradan hareketle MVD'nin metastazı öngörebileceği ileri sürülmüştür (Bochner vd 1995).

İnsan endotel hücrelerinin proliferasyonunda en uygun belirteçlerinden olan endoglin bir hücre yüzey glikoproteini olup, transforming büyüme faktörü beta-1 (TGF-beta1) ve/ veya TGF-beta3'ün bağlanmasında rol oynayan bir reseptördür. Endoglin aktive endotel hücrelerine bağlanmayı tercih eder ve bunlar da tümör anjiyogenezinde görev alır (Liotta vd 1976). Birkaç çalışmada endoglinin damar oluşumunda yer aldığını ve bu şekilde birçok tümör tipinde kan damarlarının anormal gelişmesinin güçlü bir belirteçi olduğu ifade edilmektedir (Folkman 1990).

Sandlund ve ark. insan böbrek tümörlerinde yaptıkları bir çalışmada, endoglin ekspresyonunun belirgin bir şekilde TNM evresi, nükleer grade ve prognozla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Sandlund vd 2006). Raporladıkları çalışmalarına göre endoglin ekspresyonu yoğun olan tümörlerin evresi ve grade'i düşük olmaktadır ve bu hastaların prognozu iyi seyretmektedir. Yoğun endoglin ekspresyonu ve iyi prognoz Yagasaki ve ark.nın renal hücreli karsinom çalışmalarında da gösterilmiştir (Yagasaki vd 2003). Daha önce yapılan araştırmalara MVD'nin prognoz ve metastazı öngörmede potansiyeli olduğu belirtilmiştir (Folkman 1990).

CD31, CD34 ve CD105, neoanjiogenez derecesinin doğrudan bir göstergesi olarak intratümöral damarların yoğunluğunu vurgulamak için kullanılan endotelial antijenlerdir. Son zamanlarda endoglinin küçük hücreli dışı akciğer kanserinde anjiyogenezin değerlendirilmesinde CD34 ve CD31'den daha üstün olduğu kanıtlanmıştır, çünkü CD105 aktive edilmiş endotelial hücreler için daha büyük bir afiniteye sahiptir (Mineo vd 2004). Glioblastomlu hastalar üzerinde yapılan çalışmada da benzer sonuca ulaşılmış, CD105 ve CD31 ile yapılan değerlendirme sonucunda CD105' in Glioblastoma'daki anjiyogenezin değerlendirilmesinde spesifik ve hassas bir belirteç olduğu söylenmiştir (Moghaddam vd 2015).

Bizim çalışmamızda da CD31 non spesifik boyanma göstermesinden dolayı, mikro damar yoğunluğunun tespit edilebilmesini zorlaştırmıştır. Her iki tümör tipinde de non spesifik boyanma göstermiştir.

Bu sonuca göre, CD105'in skuamöz ve adenokarsinom tipli KHDAK'lı hastalarda anjiogenezin değerlendirilmesinde daha iyi bir belirteç olduğunu söyleyebiliriz.

Balaban ve ark. 2015'te renal hücreli karsinom (RHK) üzerinde yaptıkları çalışmada Endoglin boyanma yoğunluğu ile metastaz , fuhrman grade ve tümör evresi arasında istatistiksel bir ilişki bulunmadığını; aynı şekilde endoglin ile boyanma yoğunluğu ile toplam sağkalım arasında bir ilişkiye rastlamadıklarını söylemiş ve bundan dolayı bu belirteç ile RHK'nın prognozu ve evresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkiyi işaret edecek sonuçlara ulaşamadıklarını belirtmişlerdir.

İmmünohistokimyasal olarak damar yoğunluğunun tespit edilmesi için kullandığımız CD105 ekspresyonu skuamöz tip karsinomda damar sayısı ortalama olarak 11.33 ± 4.01 , adenokarsinomda ise 9.56 ± 2.66 tespit edilmiş ve tümör tipleri birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). SCC tip karsinomda endoglin ekspresyonu sonucu ortalama damar sayısının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda SCC tip karsinomda klinik bakımdan hastalısız sağkalım süresinin daha fazla olduğu görülmüştür.

Mineo ve ark. küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada yüksek VEGF ve CD105 ekspresyonunun hastalarda kötü prognoz, düşük sağkalım ile korele olduğunu söylemişlerdir (Mineo vd 2004).

Nikolas ve ark. Gastrik karsinomlu hastalarda yapmış olduğu çalışmada ise yüksek VEGF ve CD105 ekspresyonunun lenf nodu metastazı ile yakından ilişkili

olduğunu belirtmişlerdir. Yüksek VEGF ve yüksek CD105 ekspresyonu ile gastrik kanser teşhisi yapıldıktan sonra genel sağkalımın açık bir ilişkisini göstermiş ve yüksek VEGF / CD105 eksprese eden tümörleri olan hastalarda, 10 yıllık sağkalım oranı % 27.77'dir ve bu oran daha düşük VEGF / CD105 eksprese eden tümörleri olan hastalar için bu orandan anlamlı derecede daha düşük olduğu sonucuna ulaşmışlardır (Nikolaos vd 2007).

Biz çalışmamız sonucunda CD31, VEGFR2 ve CD105 ekspresyonları ile lenf nodu metastazı, anjiolenfatik invazyon, lokal nüks, metastaz ve tümör evresi arasında anlamlı ilişkiye ulaşamadık.

Dolaşımdaki serum CD105 düzeyinin farklı tümörlerde metastatik hastalığın varlığı ile korele olduğu belirtilmektedir. Tanaka ve ark. 2001, KHDAK; Brewer ve ark. 2000, serviks kanseri; Wikstrom ve ark. 2002 Gleason skoru 5–7 olan prostat kanseri; Kumar ve arkadaşları 1999 ve Charpin-Taranger C ve arkadaşları 2003, meme karsinoması dahil olmak üzere yaptıkları araştırmalarda yüksek CD105 ekspresyonunun kötü prognozun önemli bir göstergesi olduğunu söylemişlerdir.

Biz de çalışmamızda 18 ay süre içerisinde küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı konulan gönüllü hastalardan kan serumları elde ederek ELİSA yöntemi ile serum endoglin seviyelerini tespit ettik. Bu süreçte 26 gönüllü KHDAK'lı kişiler çalışma grubumuzu, kanser tanısı olmadığını beyan eden 26 kişi de gönüllü olarak kontrol grubumuzu oluşturmuştur. Serum endoglin seviyeleri hasta grubunda 12.42 ± 10.6 iken kontrol grubunda 12.61 ± 13.12 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara istinaden serum endoglin seviyesinin küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastaları ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşamadık. Daha sağlıklı sonuçlara ulaşabilmek adına daha fazla hasta sayısı içeren çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. Sonuçlar

CD31'in çalışma gruplarımıza ait tümörlü dokularda non spesifik bir boyanma özelliğine sahip olduğu görülmüştür. VEGFR2 çalışmamıza dahil edilen bütün hasta dokularında pozitiflik göstermemiş olup, SCC tip hastalarda 6, adenokarsinomlu hastalarda 13 vakada tümörlü alanda pozitiflik göstermiştir.

Çalışmamız sonucunda küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde immünohistokimyasal olarak damar yoğunluğunun tespitinde CD31'in non spesifik, VEGFR2'nin ise bütün tümörlü dokularda belirgin olarak tespit edilememesi ve genel olarak zayıf sitoplazmik boyanma göstermesinden dolayı, CD105'in skuamöz ve adenokarsinom tipli KHDAK'lı hastalarda anjiogenezin değerlendirilmesinde daha iyi bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

Arıncı K, Elhan A. **Anatomi**. 1. Cilt, 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2001.

Balaban M, Boz MY, Kafkaslı A, Horuz R, Yıldız R, Sarıkaya Ş, Albayrak S, Cangüven Ö; Renal Hücreli Karsinomda Endoglin Ekspresyonu ve Klinik Önemi. **J Kartal TR** 2015; 26 (3) : 231-236

Bernabeu C, Lopez-Novoa JM, Quintanilla M. The emerging role of TGF-beta superfamily coreceptors in cancer. **Biochim Biophys Acta** 2009; 1792: 954-973

Bevelonder G, Ramoley JA. Essentials of Histology. 2th ed London: **The C.V.Mosby Company** 1979; 260-274.

Bochner BH, Cote RJ, Weidner N, Groshen S, Chen SC, Skinner DG, et al. Angiogenesis in bladder cancer: relationship between microvessel density and tumor prognosis. **J Natl Cancer Inst** 1995; 87 (21) : 1603–12.

Bozkurt B, Selçuk Z T, Fırat P, Kalyoncu A F, Artvinli M. 1972-2002 döneminde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde akciğer kanseri tanısı konulan hastaların histolojik ve epidemiyolojik değerlendirilmesi. **Toraks Dergisi** 2004; 5 (3) : 148-153

Brewer CA, Setterdahl JJ, Li MJ, Johnston JM, Mann JL, McAsey ME; Endoglin expression as a measure of microvessel density in cervical cancer. **Obstet Gynecol** 2000; 96 (2) : 224-8.

Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. **Nature**, 2011; 473 : 298–307.

Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. **Oncology** 2005; 69 : 4–10.

Charpin-Taranger C, Dales JP, Garcia S, Andrac-Meyer L, Ramuz O, Carpentier-Meunier S, Bonnier P. The immunohistochemical expression of CD105 is a marker for high metastatic risk and worse prognosis in breast cancers. **Bull Acad Natl Med**. 2003; 187 (6) : 1129-45;

Cormack DH. Introduction to Histology. **Lippincott**, London, 1984; 323-337.

Dallas NA, Samuel S, Xia L, Fan F, Gray MJ, Lim SJ, Ellis LM. Endoglin (CD105): a marker of tumor vasculature and potential target for therapy. **Clin Cancer Res** 2008; 14: 1931-1937

- DiFiore JW, Wilson JM. Lung development. **Semin Pediatr Surg** 1994; 3:221- 232
- Duff SE, Li C, Garland JM, Kumar S. CD105 is important for angiogenesis: evidence and potential applications. **Faseb J** 2003; 17: 984-992
- Eşrefoğlu M. Özel Histoloji, **Medipres Yayıncılık**, Malatya, 2009: 131-142.
- Fawcett DW. A Textbook of Histology. 12th edn. **Chapman Hall**, New York, 1994; 731-754.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11; **International Agency for Research on Cancer**, Lyon, France, 2013.
- Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? **J Natl Cancer Inst** 1990; 82(1):4–6.
- Gartner LP, Hiatt JL. Color Atlas of Histology. 2th edn; **Lippincott Williams&Wilkins**, Baltimore, 2005; 343-364.
- Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. **J Clin Oncol** ;2005; 23:1011–1027.
- Hotta K, Fujiwara Y, Kiura K, et al. Relationship between response and survival in more than 50,000 patients with advanced non-small cell lung cancer treated with systemic chemotherapy in 143 phase III trials. **J Thoracic Oncol** 2007;2(5):402-7.
- Inselman LS. Growth and development of the lung. **J Pediatr** 1981;98:1-15.
- Jain RK. Normalizing tumor vasculature with antiangiogenetic therapy. **Nat Med**, 2001; 7:987–989.
- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. **CA Cancer J Clin** 2011; 61(2):69-90.
- Junqueira LC, Carneiro J. Basic Histology. Çeviri: Aytekin Y, Solakoğlu S. Temel Histoloji; **Nobel Tıp Kitapevleri**, İstanbul, 2009; 349-368.
- Kefeli U, Ustalıoğlu BB, Yıldırım ME, Erkol B, Aydın D, Şener N, Sonkaya A, Açıköz Ö; Akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen klinikopatolojik özellikler; **Marmara Medical Journal** 2015; 28: 21-26
- Kelly DE, Wood RL, Enders AC. Bailey's Textbook of Microscopic Anatomy. 18th edn. **Lippincott Williams&Wilkins**, Baltimore, 1984; 619-643.
- Kierszenbaum AL. Histology and Cell Biology. Çeviri: Demir R, Histoloji ve Hücre Biyolojisi, Patolojiye Giriş; **Palme Yayıncılık**, Ankara, 2006; 339-362.
- Koleva RI, Conley BA, Romero D, Riley KS, Marto JA, Lux A, Vary CP. Endoglin structure and function: Determinants of endoglin phosphorylation by transforming growth factor-beta receptors. **J Biol Chem**; 2006; 281: 25110-25123

Kumar S, Ghellal A, Li C, Byrne G, Haboubi N, Wang JM, Bundred N. Breast carcinoma: vascular density determined using CD105 antibody correlates with tumor prognosis; **Cancer Res.** 1999 Feb 15;59(4):856-61.

Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran, Pathologic Basis of Disease, 7th edition; **E Saunders**, Philadelphia, 2005, 711-773

Li C, Issa R, Kumar P, Hampson IN, Lopez-Novoa JM, Bernabeu C, Kumar S. CD105 prevents apoptosis in hypoxic endothelial cells. **J Cell Sci**; 2003; 116: 2677-2685

Lima AB, Macedo LT, Sasse AD. Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**; 2011; 6:e22681.

Liotta LA, Saidel MG, Kleinerman J. The significance of hematogenous tumor cell clumps in the metastatic process. **Cancer Res**, 1976; 36(3):889–94.

Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG The developing human: clinically oriented embryology 8th ed. **Saunders/Elsevier**, Philadelphia USA 2008.

Moghaddam NA, Mahsuni P, Taheri D. Evaluation of Endoglin as an Angiogenesis Marker in Glioblastoma. **Iran J Pathol.** 2015 Spring;10(2):89-96.

Mineo T C, Ambrogi V, Baldi A, Rabitti C, Bollero P, Vincenzi B, Tonini G; Prognostic impact of VEGF, CD31, CD34, and CD105 expression and tumour vessel invasion after radical surgery for IB–IIA non-small cell lung cancer ; **J Clin Pathol** 2004;57:591–597

Moran CA. Pulmonary adenocarcinoma: the expanding spectrum of histologic variants; **Archives Pathology and Laboratory Medicine**, 2006; 130(7): 958-962.

Nikolaos I. Nikiteas, Nikolaos Tzanakis, George Theodoropoulos, Vassilios Atsaves, Zoi Christoni, Petros Karakitsos, Andreas C. Lazaris, Antonis Papachristodoulou, Christos Klonaris, and Maria Gazouli Vascular endothelial growth factor and endoglin (CD-105) in gastric cancer ; **Gastric Cancer**, 2007 10: 12–17

Ovalle WK, Nahirney PC. Netter's Essential Histology Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P. Netter Temel Histoloji. **Güneş Tıp Kitap Evleri**, Ankara, 2009; 334-352.

Özbek E. Solunum Sistemi Histolojisi Ders Notları. **Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı**, Erzurum, 2010; 1-21.

Ross MH, Pawlina W, Kaye GI. Histology A Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology. **Lippincott Williams&Wilkins**, Baltimore, 2006; 664.

Sandlund J, Hedberg Y, Bergh A, Grankvist K, Ljungberg B, Rasmuson T. Endoglin (CD105) expression in human renal cell carcinoma. **BJU Int** 2006; 97(4):706–10.

Shields TW. Pathology of Carcinoma of The Lung. in Shields TW (ed): General Thoracic Surgery, 6th ed. **Lippincott Williams&Wilkins**; Philadelphia, 2005;1455-81.

Sulu E, Damadoğlu E, Nergiz S, Ertuğrul M, Saltürk C, Ögütçü-Karabay E, Yılmaz A. Primer akciğer kanserinde tümör tipi ve cinsiyet dağılımı değişiyormu? 2004 yılı sonuçlarının daha önceki yıllar ile karşılaştırılması. **Tüberküloz ve Toraks Dergisi**, 2007; 55(1): 59-63.

Svatek RS, Karam JA, Roehrborn CG, Karakiewicz PI, Slawin KM, Shariat SF. Preoperative plasma endoglin levels predict biochemical progression after radical prostatectomy. **Clin Cancer Res**; 2008; 14: 3362-3366

Tan D, Alrawi S. Usual lung cancers. In Zander DS, Farver CF editors. Pulmonary Pathology. **Churchill Livingstone Elsevier**, China, 2008: 544-562.

Tanaka F, Otake Y, Yanagihara K, Kawano Y, Miyahara R, Li M, Yamada T, Hanaoka N, Kenji I, Wada H; Evaluation of Angiogenesis in Non-small Cell Lung Cancer: Comparison between Anti-CD34 Antibody and Anti-CD105 Antibody ; **Clin Cancer Res**. 2001 Nov;7(11):3410-5

TravisWD, Brambilla E, Hermelink H K M, Haris C C. Pathologyand Geneticsof Tumors of the Lung, Plevra, Thymus and Heart, **IARC Press**, Lyon, 2004.

Türkyılmaz M ve b.; Türkiye Kanser İstatistikleri 2015; **Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü**, Ankara, 2018

Vallieres E, Waters PF. Incidence of mediastinal node involvement in clinical T1 bronchogenic carcinoma. **Can J Surg**; 1987;30(5):341-2.

Wikström P, Lissbrant IF, Stattin P, Egevad L, Bergh A. Endoglin (CD105) is expressed on immature blood vessels and is a marker for survival in prostate cancer; **Prostate**, 2002; 51(4):268-75

Yagasaki H, Kawata N, Takimoto Y, Nemoto N. Histopath- ological analysis of angiogenic factors in renal cell carci- noma. **Int J Urol** 2003;10(4):220–7.

Yamataka T, Puri P. Pulmonary artery structural changes in pulmonary hypertension complicating congenital diaphragmatic hernia. **J Pediatr Surg** 1997;32:682-687.

Yılmaz A, Özvaran K, Unutmaz S, Bayramgürler B, Akaya E, Yazıcıoğlu Ö, Düzgün S. Akciğer kanserli olgularda tümör tipi ve bazı epidemiyolojik özellikler değişiyor mu? (1992-1998). **Toraks Dergisi** 2001; 2: 6-8.

Zheng T, Holford TR, Boyle P, et al. Time trend and the age-period-cohort effect on the incidence of histologic types of lung cancer in Connecticut, 1960-1989. **Cancer**, 1994; 74(5):1556-67.

Zhou W, Christiani DC. East meets West: ethnic differences in epidemiology and clinical behaviors of lung cancer between East Asians and Caucasians. **Chin J Cancer**, 2011; 30(5):287-92.

8. ÖZGEÇMİŞ

Arzu RZAYEVA 1 Kasım 1991'de Azerbaycan, Bakü'de doğmuştur. İlköğretim, lise eğitimini Bakü'de tamamlamıştır. 2013 yılında Azerbaycan Devlet Pedagoji Üniversitesi Kimya- Biyoloji bölümünden mezun olmuştur. 2016 yılında Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Bölümünde yüksek lisansa başlamıştır.