

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**BEYİN TÜMÖRLÜ HASTALARDA GALECTİN-3 BP, NSE
VE GGT DÜZEYLERİ**

ECE AKŞİT

**DANIŞMAN
PROF. DR. VİLDAN YASASEVER**

**TEMEL ONKOLOJİ ANABİLİM DALI/
KANSER BİYOKİMYASI PROGRAMI**

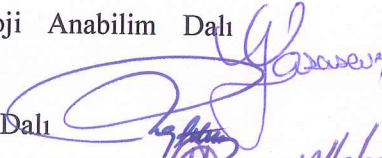
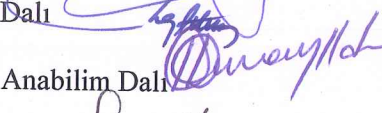
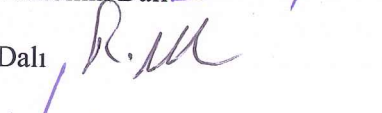
İSTANBUL-2014

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı
Kanser Biyokimyası Programında Ece AKŞİT tarafından hazırlanan Beyin Tümörlü
Hastalarda "Galectin-3 BP" "NSE" ve "GGT" Düzeyleri başlıklı Yüksek Lisans tezi,
yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

24 / 09 / 2014

Tez Sınav Jürisi

<u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u>	<u>İmzası</u>
1.Prof.Dr.Vildan YASASEVER/İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı Danışman	
2. Prof.Dr. Nejat DALAY/İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı	
3.Prof.Dr.Derya DURANYILDIZ/ İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü Temel Onkolojisi Anabilim Dalı	
4.Prof.Dr.Rasim MERAL/İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü Klinik Onkoloji Anabilim Dalı	
5.Prof.Dr.Uğur GEZER/İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı	

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

BİYOKİMYAGER ECE AKŞİT

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Burada yüksek lisans yapma olanağı sağlayan Onkoloji Enstitü Müdürümüz **Sn. Prof. Dr. Ahmet KİZİR**'e, Anabilim Dalı Başkanımız **Sn. Prof. Dr. Nejat DALAY**'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca tüm desteklerini yanımda hissettiğim, her zaman, her konuda yanımda olan, beni en doğru şekilde yönlendiren sevgili hocam, tez danışmanım **Sn. Prof. Dr. Vildan YASASEVER**'e

Yüksek lisans eğitimim boyunca deneyim ve birikimlerini aktararak eğitimime büyük katkı sağlayan, daima desteğini hissettiren, her konuda yardımcı olan sevgili hocam **Sn. Prof. Dr. Derya DURANYILDIZ**'a,

Bana beyin tümörlü hastalara ait serum materyallerinin sağlanmasında çok büyük destek veren **Sn. Prof. Dr. Rasim Meral**' e ve **Uzm. Dr. Rümeysa Çiftçi**' ye, tez çalışmam boyunca hasta takibi sırasında ve her konuda destek olup yardımlarını esirgemeyen **Sn. Uzm. Dr. Murat Emin Güveli**' ye,

Tez çalışmam süresince anlayışlarını esirgemeyen laboratuardaki tüm çalışma arkadaşlarıma, özellikle de tüm yüksek lisans eğitimim boyunca her zaman yanımda olan **Dr. Hilal Oğuz SOYDİNÇ**'e, deneylerim esnasında beni yalnız bırakmayan arkadaşlarım **Msc. Murat SERİLMEZ**, **Msc. Ceren TİLGEN YASASEVER** ve **Msc. Elif BİLGİN**'e,

Bütün başarılarımı borçlu olduğum, her zaman yanımda olan sevgili **ANNEM**, **BABAM** ve **AĞABEYİME**, teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 37181

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİ
ÖZET	Xİİ
ABSTRACT.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. BEYİN YAPISI	2
2.1.1. Santral Sinir Sistemi.....	2
2.1.1.1. Beyin	2
2.1.1.2. Omurilik	2
2.1.1.3. Kafatası	3
2.1.1.4. Omurga.....	3
2.1.1.5. Beyin – Omurilik Zarı.....	3
2.1.1.6. Ventriküller	3
2.1.1.7. Beyin – Omurilik Sıvısı	3
2.1.2. Beyinin Bölümleri.....	4
2.1.2.1. Serebrum	4
2.1.3. Beyinin Merkezi Sinir Yapıları.....	5
2.1.3.1. Talamus	5
2.1.3.2. Hipotalamus	5
2.1.3.3. Hipofiz Bezi	5
2.1.3.4. Beyin Sapı	5
2.1.3.5. Beyincik	5
2.1.3.6. Korpus Kallosum	6
2.2. Beyin Tümörleri.....	6

2.2.1. Metastatik Beyin Tümörleri	9
2.2.2. Epidemiyoloji.....	10
2.2.3. Risk Faktörleri.....	11
2.2.3.1. Genetik	11
2.2.3.2. İyonizan Radyasyon	11
2.2.3.3. Cep Telefonu Kullanımı.....	11
2.2.3.4. Çok Düşük Frekanslı Manyetik Alan.....	12
2.2.3.5. İmmun Faktörler: Virüsler, Alerjiler, Enfeksiyonlar	12
2.2.3.6. Kimyasallar	12
2.2.3.7. Kafa Travması ve Yaralanma.....	13
2.2.4. İnsidans	13
2.2.5. Beyin Tümörü Semptomları.....	13
2.2.6. Tanı ve Evreleme	14
2.2.7. Tedavi Yöntemleri	15
2.2.7.1. Cerrahi Tedavi.....	15
2.2.7.2. Kemoterapi.....	16
2.2.7.3. Radyoterapi	17
2.2.8. Sağkalım ve Prognoz	17
2.3. Çalışmada Kullanılacak Moleküller	18
2.3.1. Galectin-3 Binding Protein (Galectin-3 BP).....	18
2.3.2. Gama Glutamil Transferaz (GGT).....	19
2.3.3. Nöron Spesifik Enolaz (NSE).....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Araştırmada Kullanılan Örnekler.....	23
3.2. ELISA Yöntemi	23
3.3. ECLIA Yöntemi.....	24
3.4. Otoanalizörde Fotometrik Yöntem	25
3.5. Araştırmada Kullanılan Kimyasal Maddeler	25
3.5.1. Galectin-3 BP Elisa Kit (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria).....	25
3.5.1. NSE Elisa Kit (Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim).....	25
3.5.2. GGT Kit (Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim).....	26

3.6. Araştırmada Kullanılan Gereçler	26
3.7. Testlerin Yapılışı.....	26
3.7.1. Galectin-3 BP Düzeylerinin Belirlenmesi.....	26
3.7.2. NSE Düzeylerinin Belirlenmesi.....	29
3.7.3. GGT Düzeylerinin Belirlenmesi	30
3.8. Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatiksel Yöntemler	30
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA	39
KAYNAKLAR	46
FORMLAR	54
ETİK KURUL KARARI	58
ÖZGEÇMİŞ	61

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2-1 : WHO Sınıflandırması.....	7
Tablo 4-1 : Yetişkin beyin tümörlü hastalara ait serum aritmetik ortalama (x), standart sapma (sd), ortanca (m), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri	33
Tablo 4-2 : Çocuk beyin tümörlü hastalara ait serum aritmetik ortalama (x), standart sapma (sd), ortanca (m), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri.....	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1 : Beyin Yapısı (2)	2
Şekil 2-2 : Gama Glutamil Döngüsü	20
Şekil 3-1 : Elisa Yönteminin Esası.....	24
Şekil 3-2 : Galectin-3 BP yönteminin akım şeması	28
Şekil 3-3 : Galectin-3 BP'nin standart absorbanları ve bilinen konsantrasyonları arasında çizilen standart eğri grafiği	29
Şekil 4-1 : Yetişkin gruplara ait serum Galectin-3 BP dağılımı	35
Şekil 4-2: Çocuk gruplara ait serum Galectin-3 BP dağılımı.....	36
Şekil 4-3: Metastatik hastaların serum Galectin-3 BP seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre dağılımı	37

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Galectin-3 BP:	Galectin-3 Binding Protein
SRCR:	Scavenger Reseptor Cysteine-Rich
GGT:	Gamma Glutamiltransferaz
NSE:	Nöron-Spesifik Enolaz
ELISA:	Çift Antikor Sandviç Enzim İmmunoassay
ECLIA:	Elektrokemülüminesans İmmunoassay
SSS:	Santral Sinir Sistemi
BOS:	Beyin-Omurilik Sıvısı
NBTF:	National Brain Tumor Foundation
PBT:	Primer Beyin Tümörü
AANN:	American Association of Neuroscience Nurses
WHO:	World Health Organisation
MR:	Manyetik Rezonans
CT:	Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
TTB:	Türk Tabipler Birliği
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ELF-MF:	Çok Düşük Frekanslı Manyetik Alan
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntülemesi
SPECT:	Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi
NHS:	Ulusal Sağlık Bölgesi
ECM:	Ekstrasellüler Matriks
MMP:	Matriks Metalloproteinaz
GSH:	Glutatyon
H ₂ O ₂ :	Hidrojen Peroksit
ALP:	Alkalen Fosfataz
NTP:	5' Nükleotidaz
RCC:	Renal Hücreli Karsinom

ÖZET

Akşit E. Beyin Tümörlü Hastalarda “Galectin-3 BP”, “NSE” ve “GGT” Düzeyleri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2014.

Beyin tümörleri yetişkinlerde görülen tüm kanser tiplerinin %2 'sini oluşturmaktadır. Çocuklarda ise lösemiden sonra en fazla görülen pediatrik tümör tipidir. En önemli risk faktörlerinin yaş, cinsiyet, kalıtım ve radyasyon olduğu düşünülmektedir. Ekstrasellüler matriks ve tümör hücreleri arasındaki iletişimin artması yeni tümör kolonilerinin oluşmasını kolaylaştırmaktadır. Galectin-3 Binding Protein (Galectin-3 BP), scavenger reseptor cysteine-rich (SRCR) ailesine ait, Galectin-3' ün ligandı olan tümör ilişkili glikoproteindir. Hücre-hücre ve hücre-ekstraselüler matriks adhezyonuna, apoptoza, hücre proliferasyonuna ve angiogeneze aracılık etmektedir. Tümöre karşı etkili antitümör cevabın verilmesini sağladığı düşünülmektedir. Gamma glutamiltransferaz (GGT), gamma glutamil grubunun, geri dönüşümlü olarak transferini katalize eden bir enzimdir. Aminoasit ve peptitlerin gamma glutamil peptitleri şeklinde hücre içine alınmasında görev yapan ve glutatyonun ekstrasellüler katabolizmasından sorumlu enzimdir. Nöron-spesifik enolaz (NSE), beyin için özgül proteinlerden biri olup, glikolitik yolda 2-fosfoglisaratın fosfoenol purivata dönüşümünü katalize eden enolaz enziminin bir izoenzimidir. NSE, nöronlar ve nöroendokrin hücrelerde yüksek oranlarda mevcut olup beynin total çözülebilir proteininin %0.4-4'ünü oluşturur. Bu çalışmada beyin tümörlü hasta örneklerinde diagnostik ve prognostik önemi olabilecek Galectin-3 BP, GGT ve NSE serum değerleri belirlendi. Aynı parametreler kontrol grubunun serum değerleriyle karşılaştırıldı. Galectin 3-BP serum düzeyleri çift antikor sandviç enzim immunoassay (ELISA) yöntemi ile, GGT fotometrik yöntem ile otoanalizörde, NSE ise elektrokemülüminesans immunoassay (ECLIA) ile otoanalizörde belirlendi. Önceki çalışmalarda, farklı histopatolojide beyin tümörlü yetişkin ve çocuk hasta serumlarında Galectin-3 BP, GGT ve NSE parametrelerinin birlikte çalışıldığı herhangi bir araştırma olmadığı için, elde edilen sonuçların beyin tümörlü yetişkin ve çocuk hastaların tanı ve/veya takibinde klinik bulgularla birlikte faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Biyokimya, Beyin, Tümör Belirleyiciler

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 37181

ABSTRACT

Akşit, E. “GALECTIN-3 BP”, “NSE” and “GGT” Values in Patients With Brain Tumor. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Basic Oncology. M.Sc. Thesis. Istanbul. 2014.

Primary malign brain tumors account for 2 percent of all cancers in adult. Malign brain tumors are the leading cause of cancer death among children and the second most common type of pediatric cancer. The most important risk factors are age, sex, heredity and radiation. Increase of the interaction between extracellular matrix and tumor cells favours the establishment of new tumor colonies. Galectin 3-Binding Protein (Galectin-3 BP) is a tumor-associated protein belonging to the Scavenger Receptor Cysteine-Rich domain superfamily. It mediates matrix adhesion, apoptosis, cell proliferation and angiogenesis. It plays a role also host anti-tumor immune responses. Gamma Glutamyl Transferase (GGT) catalyzes the transfer of the glutamyl moiety reversibly. GGT catalyzes the degradation of extracellular Glutathione. Neuron specific enolase (NSE) is an isoenzyme of enolase. NSE high levels are present in neuron and neuroendocrine cells. It represents up to % 0.4-4 of the total soluble proteins in brain. We have planned to determine the Galectin-3BP, GGT and NSE values in serum of the patients with brain tumors. We determined the Galectin-3 BP values by ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), GGT values by photometric method with autoanalyzer NSE values by values by ECLIA (electrochemiluminescence method) with autoanalyzer in serum samples of adult and children patients with brain tumor and to compare the results with healthy controls. This is the first study that determines the serum of Galectin-3 BP, GGT and NSE parameters in among brain tumors with adult and child together. We believe that they are useful markers for clinicians to help decide the diagnosis and/or prognosis of brain tumors.

Key words: Cancer, Biochemistry, Brain, Tumor markers

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No: 37181

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin tümörleri yetişkinlerde görülen tüm kanser tiplerinin %2 'sini oluşturmaktadır. Çocuklarda ise lösemiden sonra en fazla görülen pediatrik tümör tipidir. En önemli risk faktörlerinin yaş, cinsiyet, kalıtım ve radyasyon olduğu düşünülmektedir.

Ekstrasellüler matriks ve tümör hücreleri arasındaki iletişimin artması yeni tümör kolonilerinin oluşmasını kolaylaştırmaktadır. Galectin-3 BP, scavenger reseptor cysteine-rich (SRCR) ailesine ait, Galectin-3' ün ligandı olan tümör ilişkili glikoproteindir. Hücre-hücre ve hücre-ekstrasellüler matriks adhezyonuna, apoptoza, hücre proliferasyonuna ve anjiogeneze aracılık etmektedir. Tümöre karşı etkili antitümör cevabın verilmesini sağladığı düşünülmektedir.

Gamma glutamilttransferaz (GGT), gamma glutamil grubunun, geri dönüşümlü olarak transferini katalize eden bir enzimdir. Aminoasit ve peptitlerin gamma glutamil peptitleri şeklinde hücre içine alınmasında görev yapan ve glutatyonun ekstrasellüler katabolizmasından sorumlu enzimdir.

Nöron-spesifik enolaz (NSE), beyin için özgül proteinlerden biri olup, glikolitik yolda 2-fosfoglisaratın fosfoenol purivata dönüşümünü katalize eden enolaz enziminin bir izoenzimidir. NSE, nöronlar ve nöroendokrin hücrelerde yüksek oranlarda mevcut olup beynin total çözülebilir proteininin %0.4-4'ünü oluşturur.

Bu çalışmada beyin tümörlü hasta örneklerinde diagnostik ve prognostik önemi olabilecek Galectin-3 BP, GGT ve NSE serum değerleri belirlenmiştir. Aynı parametreler kontrol grubunun serum değerleriyle karşılaştırılmıştır. Galectin-3 BP serum düzeyleri çift antikor sandviç enzim immunoassay (ELISA) yöntemi ile, GGT, fotometrik yöntem ile NSE ise elektrokemülüminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile otoanalizörde belirlenmiştir.

Önceki çalışmalarda, farklı histopatolojide beyin tümörlü hasta serumlarında Galectin-3 BP, GGT ve NSE parametrelerinin hem birlikte çalışıldığı hem de çocuk ve yetişkin olmak üzere 2 farklı grupta yapılan benzer araştırma olmadığı için, elde edilen sonuçların yetişkin ve çocuk beyin tümörlü hastaların tanı ve/veya takibinde klinik bulgularla birlikte faydalı olacağını düşünmekteyiz.

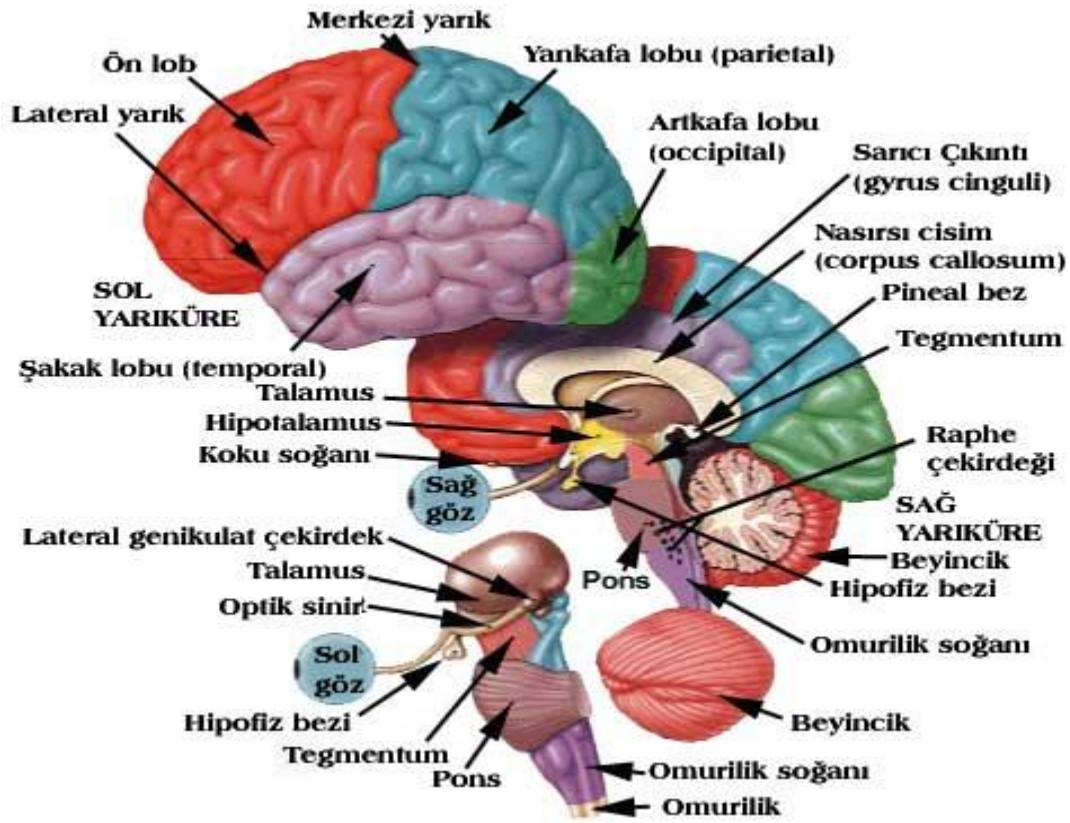
2. GENEL BİLGİLER

2.1. BEYİN YAPISI

2.1.1. Santral Sinir Sistemi

2.1.1.1. Beyin

Santral Sinir Sistemi (SSS)'nin en önemli bileşenleri beyin ve omurilikdir. Beyin, omuriliğe bağlanan, sinir hücrelerinden oluşan yumuşak dokulu bir organdır. Bir yetişkin beyni yaklaşık olarak üç kilogram ağırlığındadır. Beynin merkezinde ventriküller olarak adlandırılan dört adet içi boş yapı vardır ve bu yapılar SSS' de dolaşan beyin omurilik sıvısını taşırlar (1).



Şekil 2-1 : Beyin Yapısı (2)

2.1.1.2. Omurilik

Omurilik, sinirlerden oluşmuş, beyin sapından omurga boyunca aşağı doğru ilerleyen, silindirik şeklinde bir kütledir. Omurilik duyu ve hareketleri kontrol eder.

SSS, milyarlarca sinir hücresini, sinir liflerini ve destekleyici hücreleri, vücudun geri kalan kısımlarına sinyallerin iletilmesi için kullanır. SSS, periferik sinir sisteminden farklıdır. Periferik sinir sistemi, sinirlerden oluşur ve SSS' ni, duyu organları, kaslar, kan damarları ve bezlere bağlar. Beyin ve omurilik; kafatası, omurga, beyin-omurilik zarı tarafından korunmaktadır (1).

2.1.1.3. Kafatası

Kafatası, gelebilecek olası hasarlara karşı, 8 kraniyal kemik ve 14 yüz kemiğiyle beyni korumaktadır. Kafatasının belirli bir kısmı olan kranyum, 4 temel kemikten oluşmaktadır; frontal, oksipital sfenoid ve etmoid kemiklerdir. Kranyumda kafatasının üst kısmında bulunan iki pariyetal kemik ve alt kısmında bulunan iki adet de temporal kemik olmak üzere dört farklı kemik daha bulunmaktadır. Kafatasında bu kemiklerin birleştiği yere de sutura denilmektedir (1).

2.1.1.4. Omurga

Omurga makara şeklinde üst üste dizilmiş vertebra denilen 33 düzensiz kemikten oluşmaktadır. Kuyruk kemiğinden kafatasına kadar uzanan beş bölümden oluşur; servikal, torasik, lumbal, sakral ve koksigeal (1).

2.1.1.5. Beyin – Omurilik Zarı

Beyin ve omuriliği saran, beyin-omurilik zarı olarak adlandırılan 3 tane membran vardır. En dıştaki kalın membran, dura mater; ikinci membran, araknoid; üçüncü zar ise, ince olan pia mater' dir. Beyin-omurilik zarında, bu katmanlar arasında üç boşluk bulunmaktadır. Kafatası ve duramater arasındaki, epidural boşluk; duramater ile araknoid arasındaki, subdural boşluk; araknoid ile piamater arasındaki boşluk ise subaraknoid boşluktur (1).

2.1.1.6. Ventriküller

Ventriküller, beyin merkezinde, sıvı dolu boşluklara bağlı dört ventrikül vardır. Ventriküller, beyin omurilik sıvısı üreten koroid pleksusları içerir (1).

2.1.1.7. Beyin – Omurilik Sıvısı

Beyin-omurilik sıvısı (BOS), beyin ve omuriliği çevreleyen berrak bir sıvıdır. Yaralanmalara karşı korur. BOS, subaraknoid boşluk ve dört ventrikül boyunca dolunur. SSS' nin kan dolaşımına akıtan kapalı bir dolaşım sistemi vardır (1).

2.1.2. Beyinin Bölümleri

2.1.2.1. Serebrum

Beynin en büyük kısmıdır. Sağ ve sol hemisfer olmak üzere iki bölüme ayrılır. Sağ hemisfer, beynin sol kısmını kontrol ederken, sol hemisfer de beynin sağ kısmını kontrol eder. Her hemisfer “lob” olarak adlandırılan dört bölüme daha ayrılır; frontal, parietal, temporal ve oksipital loblardır. Her lob, vücudun farklı kısımlarını kontrol eder.

Beynin en dış kısmı, korteks olarak adlandırılır. Boz madde olarak da bilinen sinir hücrelerinden yapılır. Pek çok beyin aktivitesi boz maddede oluşur. Beynin iç kısımları ise akson veya ak madde olarak adlandırılan sinir fibrillerinden oluşur. Ak madde, beyin ve vücudun çeşitli kısımları arasındaki iletişime izin veren sinir fibrillerinden oluşur. Serebrum ayrıca Talamus, Hipotalamus ve hipofiz bezi gibi yapıları da içerisinde bulundurur. Bu yapılar, farklı mesajları beyne yollamak ve beyinden gelen mesajları vücudun farklı kısımlarına göndermekle sorumludur (1).

Frontal Loblar

Frontal loblar, serebral hemisferin ön kısmından oluşur. Dikkat, düşünme, problem çözme, yargılama, hafıza, vücudun temel hareketleri gibi beyin aktivitelerini kontrol eder (1).

Pariyetal Loblar

Pariyetal loblar, serebral hemisferin üst merkezinde bulunur. Tüm mesajları göndermek üzere çalışır. Pariyetal loblar, boyut, şekil, ağırlık, doku ve kıvam gibi fiziksel duyumların yorumlanmasından sorumludur. Ayrıca parietal loblar, hesaplama, okuma ve yazma gibi eylemlerin yapılmasına da yardımcı olur (1).

Temporal Loblar

Serebral hemisferin çok küçük üst kısmında bulunmaktadır. Kelimeleri anlamlaştırmak gibi işitsel faaliyetlerin yönetimini yapar. Ayrıca temporal lobun çok küçük bir kısmı da uzun süreli hafızadan sorumludur. Çoğu insanda sol temporal lob, dili anlamayı kontrol eder. Bu nedenle sol temporal lob, baskın lob olarak bilinir (1).

Oksipital Loblar

Serebral hemisferin ana kısmıdır. Görmeyi kontrol eder. Sağ oksipital lob görmenin sol alanını kontrol ederken, sol oksipital lob, görmenin sağ alanını kontrol eder (1).

2.1.3. Beynin Merkezi Sinir Yapıları

2.1.3.1. Talamus

Hipotalamus üzerinde, iki hemisferin merkezinde, boz maddede bulunan, ikili yumurta şeklinde yapıdır. Beyne gelen ve beyinden giden tüm mesaj yollarında rol oynar. Ayrıca, ağrıyı fark etme, dikkat toplama, konuşmada, hafızada, motor ve duyuşal fonksiyonlarda, uykuda, bisiklet binmede de fonksiyon gösterir (1).

2.1.3.2. Hipotalamus

Beynin merkezinde yer alan hipotalamus, otomatik vücut aktivitelerini (kalp atışı, sıcaklık, susama, acıkma, uyku düzeni, büyüme hormonu, kızarmak, ağız kuruluğu, terleme) gibi duyuların fiziksel ifadelerinde düzenleyici rol oynar (1).

2.1.3.3. Hipofiz Bezi

Göz arkasıyla beyin arasında bulunmaktadır. Hipotalamusa bağlanmıştır. Hipotalamus, büyümeyi, kan basıncını, tiroidi ve cinsiyet ile ilgili fonksiyonların (testosteron salımı, menstruasyon, laktasyon) düzenlenebilmesi için hipofiz bezine hormon salgılanması gerektiğı mesajını verir. Ayrıca hipofiz bezi, idrar içinde bulunan su oranını kontrol eden de bir hormon üretir. Böylelikle vücuttaki su oranı kontrol edilmiş olur (1).

2.1.3.4. Beyin Sapı

Beyin tabanında yer almaktadır ve orta beyin, pons ve medulla oblongata olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. Beyin sapı, duymayı, görmeyi, koku almayı ve dengeyi kontrol eden 12 kraniyal sinir içermektedir. Ayrıca, duygu ve hareketlerle ilişkili mesajları omurilikten beyine gönderen yolları da içerir. Ek olarak, beyin sapı, nefes alıp verme, kalp atışı, uyku-uyanıklık döngüsü gibi istemsiz hareketleri de kontrol eder. Özetle, serebrum tarafından kontrol edilen tüm fonksiyonlar beyin sapından geçmektedir (1).

2.1.3.5. Beyincik

Beyincik, beyin ve omurilikle pek çok bağlantıya sahiptir ve beyin sapının arkasında yer alır. Beyincik, kas gruplarını düzenlemekten, küçük hareketleri ve dengeyi kontrol etmekten sorumludur (1).

2.1.3.6. Korpus Kallosum

Beynin sağ ve sol kısımlarını birleştirir. Beyin merkezinde ve omurilikle çevrelenmiş şekilde bulunur (1).

2.2. Beyin Tümörleri

Beyin tümörü; beyinde kontrolsüz çoğalan ve büyüyen hücrelerin oluşturduğu kitledir (3, 4). Beyin tümörleri primer ve sekonder olarak iki ana grupta incelenir. Bunun dışında benign ya da malign olarak da görülebilir. Primer beyin tümörü (PBT); beyindeki hücre ve yapılardan köken alır (5). Beyinde lenfatik kanallar bulunmadığı için nadiren metastaz yapar ve metastazları genellikle spinal kordadır (6, 7). Sekonder beyin tümörleri ise vücudun herhangi bir yerinde oluştuktan sonra beyne yayılım gösteren tümörlerdir (4). Sekonder beyin tümörüne sebep olan kanser tipleri ise akciğer, meme, kolon, pankreas, böbrek ve deridir (5, 8). Benign bir beyin tümörü belirli sınırlar içerisinde yavaşça büyüyerek çevredeki dokulara basınç yapar. Malign beyin tümörleri ise, hızla büyüyerek beyin ve spinal kord dokularına yayılır (9). Santral sinir sistemi tümörlerinin belirgin çeşitlilik göstermesi nedeni ile herkes tarafından kabul görmüş bir sınıflama bulunmamaktadır. Günümüzde hemen hemen tüm sınıflamalar patolojiye dayanmaktadır. 1993' de WHO (World Health Organisation) tümörlerin sınıflandırmasını histopatolojik özelliklerini temel alarak yayınlamıştır. Bugün için en sık kullanılan sistem ise 2000 yılında yeniden gözden geçirilerek düzenlemeler yapılan 1993'deki WHO sınıflandırmasıdır (Tablo 2-1).

Tablo 2-1 : WHO Sınıflandırması

Kökeni	Tümör hücresi tipi	Tümör tipi
Nöroepitelyal Doku Kökenli Tümörler	Astrositik Tümörler	• Astrositoma • Anaplastik astrositoma • Pilositik astrositoma • Pleomorfik ksanthroastrositoma • Subependimal dev hücreli astrositoma • Glioblastoma
	Oligodendrogial Tümörler	• Oligodendroglioma • Anaplastik oligodendroglioma
	Ependimal Tümörler	• Ependimoma • Anaplastik Ependimoma • Miksopapiller Ependimoma
	Koroid Pleksus Tümörleri	• Koroid Pleksus papilloma • Koroid Pleksus Karsinomu
	Nöronal Tümörler	• Gangliyositoma • Ganglioma • Desmoplastik infantile nöroepitelyoma • Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör (DNET)
	Pineal Tümörler	• Pineositoma • Pineoblastoma
Embriyonel Tümörler	Primer Nöroektodermal Tümörler (PNETs)	• Medulloblastoma • Nöroblastoma

		• Ependimoblastoma
	Diğer Embriyonel Hücreler	• Medulloepitelyoma • Nöroblastoma • Ependimoblastoma
Germ Hücreli Tümörler	• Germinoma • Embriyonel Karsinoma • Endodermal sinus tümörü • Koriyokarsinom • Teratoma • Mikst germ hücreli tümör • Ependimoblastoma	
Sellar Kökenli Tümörler	• Hipofiz Bezi Adenomu • Kraniyofarinjiyoma	

Beyin tümörleri içerisinde çocuklarda en sık görülen üç tümör tipi; Pilositik Astrositoma, Ependimoma ve Medulloblastomdur. **Pilositik Astrositoma**, çocuklarda genellikle serebellumdan gelişen tümörlerdir. Fakat medulla oblongatadaki herhangi bir optik sinirden de gelişebilir. Pilositik astrositom, genellikle iyi prognozlu olması nedeniyle diğer tümör tiplerinden ayrılır. Biyolojik olarak agresif seyirli değildir ve yıllarca evre I de kalabilmesi yönüyle diğer astrositomalar arasında göze çarpar. **Ependimoma**, ependimal bir yüzeyden doğar ve hem ventriküler sistemde, hem de spinal korda ve çok nadiren de ekstrasöral kısımlardan gelişebilir. Çocuklarda ependimoma, en fazla görülen tümör tiplerindendir (10). **Medulloblastoma** ise, posterior fossadan köken alan, çocukluk çağında en sık görülen beyin tümörüdür. Çocukluk çağı beyin tümörlerinin % 15-20' sini oluşturur.

Yetişkinlerde en sık görülen beyin tümörleri; Diffüz Astrositik Tümörler, Oligodendroglioma ve Meninjioma'dır. **Diffüz Astrositik Tümörler**; Astrositomalar (malignitesi grad II), Anaplastik Astrositomalar (malignitesi grad III) ve Glioblastomalar (malignitesi grad IV)' ı kapsar. Astrositomalar en fazla 25 - 50 yaşları, glioblastomalar

ise 45 - 70 yaşları arasında görülür. Bu tümörler genellikle erkeklerde görülür ve serebral hemisferde lokalizedir. Hem klinik, hem de moleküler bilgiler, bu tümörlerin farklı genlerin mutasyona uğraması sonucu gelişebileceğini ama aynı hücresel yolları etkileyeceği tezini desteklemektedir (11-14). Glioblastomalı hastaların ortalama sağkalım süresi yaklaşık 9 - 11 ay arasındayken, astrositomalı hastaların sağkalım süresi yaklaşık 7 yıldır ve anaplastik astrositomalı hastalarda ise bu süre yarıya inmektedir (15, 16). **Oligodendrogliomalar;** yetişkinlerde genellikle serebral hemisferden gelişen bir tümördür ve oligodendrositlerden oluşmaktadır. Solid, beyaz, cevher tümörüdür, kortekse doğru büyür. En sık 35-45 yaş grubunda görülür. Çoğu, yavaş büyüyen oligodendroglioma grade II özelliktedir (10). **Meninjiomalar;** dural kök ve kemik tutulumu yapabilen, total eksizyon yapıldığında tedavi edilebilen tümörlerdir. Semptomatik meninjiomalar, primer intrakranial tümörlerin %13-26' sını oluşturur ve sıklıkla orta yaş ve üzerinde görülür (17).

2.2.1. Metastatik Beyin Tümörleri

Beyin metastazları, primer neoplazmların yaklaşık 1/10'unda görülür ve kanser hastalarının % 20-40' ında oluşmaktadır (18). Beyin metastazları nedeniyle hiçbir ulusal kanser kayıtlarında kanser insidansı kesin olarak açıklanmamıştır ancak Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) her yıl yaklaşık 98000-170000 yeni hasta tanı almaktadır (19, 20). Bu sayı, çok küçük metastazları tespit edebilecek manyetik rezonans (MR) yöntemi geliştirilirse buna bağlı olarak gelişmiş sistemik tedavi ile sağ kalım uzatılabilir (18, 19).

Beyne metastaz yapan en yaygın primer kanser tipleri; akciğer kanseri (%50), meme kanseri (%15-20), primeri bilinmeyen kanserler (%10-15), melanoma (%10), kolon kanseri (%5)' dir (18, 19).

Beyin metastazlarının %80' i serebral hemisferde, %15' i beyincikte, %5'i de beyin sapında oluşur (19). Beyin tutulumu, kafatası tabanındaki foramina yoluyla veya nazofaringeal bölgeye direkt uzantısı olan kranial sinirler ile olabilir. Dural metastazlar, toplam SSS metastazlarının %9' unu oluşturmaktadır. Primer beyin tümörleri ise özellikle omurilik eksenine ve beynin diğer kısımlarına yayılım gösterirler.

Fiziksel muayenede sadece nörolojik bulgular veya küçük zihinsel değişiklikler görülebilir. Bir lezyon varlığında veya primer tümör şüphesi olduğu durumlarda beyin biyopsisi (özellikle stereotaktik biyopsi) gereklidir. Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi (CT) taramaları ve gadonlanyumlu MR, beyin metastazını göstermekte daha duyarlıdır.

Serebral metastazların ve diğer intrakraniyal lezyonlardaki metastazın tanılanmasında, Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) taramaları ve spektroskopik değerlendirmeler de önemli yer tutmaktadır (21).

2.2.2. Epidemiyoloji

PBT; her biri ayrı bir biyolojik yapıya ve gidişata sahip olan çok farklı tümör tiplerine sahip, geniş spektrumlu bir ailedir (22). Böylelikle hastalığın prognozu tümör tipine, tanı yaşına ve nörolojik bozukluklarına bağlı olarak önemli ölçüde değişir (23).

PBT tüm kanser hastalarının yüz binde 14.0' ını oluşturmaktadır (9). Primer beyin tümörü ve tüm santral sinir sistemi tümör (malign ve benign) insidansı yüzbinde 12.38-23.91 arasında değişmektedir (24). Yetişkinlerde (>20 yaş) benign tümör insidansı yüzbinde 8.85-22.75, malign tümör insidansı yüzbinde 5.12-11.10 arasında değişmektedir. PBT'nin köken aldığı bölgeye göre dağılımına bakıldığında en çok meninkslerden (%32) ve frontal, pariyetal, temporal ve oksipital loblardan (%24) köken almakta, %13,4' ü ise hipofiz bezinden kaynaklanmaktadır. Histolojik açıdan sıklığına bakıldığında, sırasıyla menenjioma (%33.4), glioblastoma (%17.6) ve hipofiz (%12.2) tümörleri görülmektedir (24). Türkiye'de beyin tümörleri tüm kanser olguları içerisinde kadınlarda %3.99, erkeklerde ise %3.77 oranında görülmektedir (25).

PBT'li hastaların epidemiyolojisi ile ilgili yapılan literatür incelemesinde; erkeklerde özellikle nöroepitel dokudan köken alan tümörlerin (1.4 kat) daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. PBT görülme oranı; 20 yaş altında en az iken, diğer kanserlerde olduğu gibi 30 yaşından sonra yaşla birlikte artmaktadır. Bazı kaynaklar, en sık 75-84 yaşları arasında görüldüğünü, bazı kaynaklar ise yaşla artan görülme oranının 75 yaşından sonra düştüğünü bildirmiştir (3, 24). Epidemiyolojik araştırmalara dayalı bir literatür incelemesinde PBT'nin başlangıcında yaş ortalamasının 54, tanı koyulan hastaların yaş ortalamasının 57 olduğunu belirtmiştir. PBT ile kıyaslandığında genel olarak sekonder beyin tümörleri, tüm dünyada %20- 40 oranında görülmektedir (8, 9, 26-28).

Beyin tümörlerinin histolojik alt tipleri çocuk ve yetişkinlerde farklı oranlarda bulunmaktadır. Örneğin, gliomalar yaklaşık % 40, medulloblastomalar % 25 oranında artmış seviyelerde görülürken, germ hücreli tümörler ve kraniofarinjiomalar da orta seviyelerde görülmektedir. Çocukluk çağının erken dönemlerinde medulloblastomanın görülme sıklığı önemli oranda artış gösterir. ABD, İsveç ve İngiltere' de yapılan

çalışmalar, tanısal uygulama, tedavi ya da sınıflandırmadaki değişikliklerle açıklanamayan görülme sıklığındaki artış da mevcuttur (29).

2.2.3. Risk Faktörleri

Beyin tümörleri, immün sistemin baskılanması sonucu ve normal düzenleyici mekanizmalarda bazı hücrelerin kaçması sonucu meydana gelen genetik değişimlerle gelişmektedir. Bu değişiklikler kısmen veya tamamen kalıtsal olabildiği gibi DNA' ya zarar veren kimyasal, fiziksel ve biyolojik nörokarsinojenler de olabilir.

2.2.3.1. Genetik

Beyin tümörlerinin gelişimindeki genetik yatkınlık, tüberoskleroz, nörofibromatozis tip 1-2, nevoid bazal hücreli karsinoma sendromu, adenomatöz polip içeren sendromlar gibi bazı kalıtsal sendromlarla ilişkilidir. Bu sendromlar, bütün tümörlerin %1-2' sini oluşturmaktadır. Li-Fraumeni kanser aile sendromu ayrıca özellikle TP53 genindeki mutasyonlar ve beyin tümörüne yatkınlıkla ilişkilidir. Tümör dokuda olmayan TP53 mutasyonları, gliomalı hastalarla bağlantılıdır. Genel olarak beyin tümörlerinin çok küçük bir kısmı genetik yatkınlığa bağlıdır, denilir.

Spesifik genlerin yapısındaki genel çeşitlilikler, oksidasyon, detoksifikasyon, DNA stabilitesi, onarımı ve immün sistem gibi temel hücresel metabolik proseslerle ilişkilidir. Ancak, mevcut sınırlı bulgular, spesifik genetik polimorfizmleri açıklamak için yeterli değildir (26).

2.2.3.2. İyonizan Radyasyon

Terapötik dozlarda verilen iyonizan radyasyon, beyin tümörlerinin bilinen risk faktörlerinden biridir. Çocukluk çağı tümörlerinde, özellikle lösemide kullanılan radyasyona bağlı olarak yetişkinlerde ve çocuklarda cilt bozukluklarının tedavisinde kullanılan düşük doz radyasyon, beyin tümörleri riskini artırmaktadır. Hiroşima'da atom bombasından kurtulanlarda, maruz kalma düzeyiyle meninjiyoma riski arasında orantılı bir ilişki vardır. Tanı amaçlı kullanılan x-ray ışınları gliomayla ilişkili değildir. Tam ağız-diş ışınlamalarıyla meninjioma arasındaki ilişki ise bazı çalışmalarda gösterilmiştir (30, 31).

2.2.3.3. Cep Telefonu Kullanımı

Elektromanyetik spektrumun mikrodalga bölgesinden yayılan radyofrekans sinyalleri cep telefonları tarafından alınır. Bu dalgaların enerji düzeyleri hücresel DNA

hasarı yaratmak için yeterli değildir. Ancak, cep telefonu kullanımının sağlık üzerine olası kötü etkileri ve beyin tümörü ile olası ilişkileriyle ilgili pek çok çalışma mevcuttur (30).

2.2.3.4. Çok Düşük Frekanslı Manyetik Alan

Çok düşük frekanslı manyetik alan (ELF-MF) hakkında literatürde çok fazla epidemiyolojik ve biyolojik çalışma olmamasına rağmen sağlık üzerine olası olumsuz etkileri halkı etkilemektedir. ELF-MF'nin biyolojik temelinin malign transformasyonla ilişkisi çok güçlü değildir ve düşük enerjiye maruz kalmanın DNA veya metabolik yollar üzerinde hasara yol açtığı üzerine tutarlı çalışmalar mevcut değildir (26).

2.2.3.5. İmmun Faktörler: Virüsler, Alerjiler, Enfeksiyonlar

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda beyin tümörüyle, retrovirüsler, papovirüsler ve adenovirüsler gibi pek çok virüs arasında ilişki saptanmıştır, ancak insan için yapılan çok az epidemiyolojik çalışma vardır.

Astım, egzama, alerji gibi atopik hastalıklar, immün sistem bozukluğunun bir işaretidir. Farklı ülkelerin atopik koşullarından bağımsız yapılan çalışmalarda, gliomaların gelişiminde koruyucu olduğu gösterilmiştir. Gliomalı hastalarda kontrollere göre daha az atopi semptomu gösterilmiştir. İngiltere' nin kuzeybatısında beyin tümörlü çocuk hastalarda yapılan bazı çalışmalarda, belirli tümör tipleri için enfeksiyöz etyolojisinin coğrafik dağılımı gösterilmiştir. Tanının zamanı ve yeri risk faktörü oluşturabilecek enfeksiyonu belirtebilir (32).

2.2.3.6. Kimyasallar

Pek çok sebze ve işlenmiş et ürünleri, N-nitrozo bileşiklerinin en bilinen çevresel kaynaklarından. Özellikle ratlarda gelişen beyin tümörleri için etil ve metil nitrozüre gibi alkilleyici ajanlar en iyi bilinen transplazental karsinojenlerdir. Bu tür kimyasalların kan-beyin bariyerini geçme ve mutajenik yetenekleri, karsinojenik prosesi başlatıcı bir role sahip olmalarına neden olur. İnsanlarda, çevresel yollarla alınan N-nitrozo bileşikleri, antioksidan tüketiminin potansiyel koruyucu etkisiyle birlikte, potansiyel bir beyin tümörü karsinojeni olarak belirtilmiştir (33, 34).

Tütün dumanının kanserojen olduğu bilinmesine rağmen içerisindeki bazı bileşenler kan-beyin bariyerini geçememektedir. Sigara içenlerde ve gebelikte sigaraya maruz kalanlarda beyin tümörü ilişkisi bulunmamaktadır (35, 36).

2.2.3.7. Kafa Travması ve Yaralanma

Beyin tümörlü hastaların genel popülasyona göre daha sık travma ve yaralanmaya maruz kaldığı bilinmektedir. Bazı epidemiyolojik çalışmalar, kafa travması/yaralanması ve tümör gelişimi arasındaki ilişki medikal kayıtlar kullanılarak yapılmıştır, ancak bu ilişkiyi göstermek için yetersizdir (32).

2.2.4. İnsidans

Malign beyin tümörleri yetişkinlerde tüm kanser tiplerinin %2' sini oluşturan nadir vakalardır. İngiltere'de her yıl 40000 kadına meme, 25000 erkeğe prostat kanseri tanısı konulurken, yaklaşık 4400 kişiye beyin tümörü tanısı konulmaktadır. Yetişkin tümörleri supratentoriyaldır ve frontal, temporal ve parietal loblardan doğmaktadır (26).

Dünya ülkelerinde beyin tümörlerinin görülme sıklığı arasında yaklaşık üç kata varan farklılıklar vardır ve aynı ülke içinde farklı etnik gruplar arasında da farklılıklar görülmektedir. Gelişmiş ülkelerin çok yüksek beyin tümörü oranlarına sahip olmasının sebebi olarak da, bu ülkelerde benign tümörlerini de içine alan daha iyi kayıt sistemlerinin olması gösterilmektedir (26).

Diğer tümör tiplerinde olduğu gibi beyin tümörünün de görülme sıklığı 30 yaşından itibaren artar. Bu düşünce, yaşlılarda beyin tümörünün tespiti ve incelenmesi daha az yapılmasının bir sonucu olabilir. Yaşlı hastalarda semptomlar, inme gibi diğer hastalıkları ilk olarak akla getirdiği için doktorlar tarafından çok üzerinde durulmadığı da düşünülmektedir (26).

Erkekler, kadınlara göre daha fazla beyin tümörü tanısı almaktadır ve erkek:kadın oranı, 1,5:1' dir. Fakat bu oran, kadınlarda erkeklere göre daha fazla oranda meninjioma gelişme riskini maskeleymektedir (26).

2.2.5. Beyin Tümörü Semptomları

Beyin tümörü, ventriküller arasındaki beyin-omurilik sıvısı akışını engelleyerek, bu sıvının birikip şişmesiyle beyin ödemi oluşumuna neden olur. Ödem; baş ağrıları, nöbetler ve fokal sorunlara neden olur. Fokal problemler; duyuşsal ve hareket yeteneklerinin hasarlanması, bilgiyi işleme yeteneğindeki problemler, kişilik değışiklikleri ve konuşma bozukluklarının hepsini içermektedir. Omuriliğin tümörü, vücuttan gelen sinirler ve beyin arasındaki iletişimi de engelleyebilir. En yaygın semptomlar şöyle sıralanabilir:

-Özellikle sabahları şiddetli baş ağrısı

- Nöbetler veya kasılmalar
- Düşünme, konuşma ve kelime bulmada zorluk
- Kişilik değişimleri
- Vücudun bir tarafında zayıflık ya da felç
- Denge kaybı
- Görme değişiklikleri
- Bulantı veya kusma (1).

2.2.6. Tanı ve Evreleme

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRG) santral sinir sistemi neoplazmlarının tanısında tamamlayıcı bir role sahiptir (20, 37). BT'nin hızından dolayı, klinik olarak durumu stabil olmayan hastaların değerlendirilmesinde tercih sebebidir. BT, kireçlenme, kafatası lezyonları, hiperakut kanamaların tespiti yanı sıra, doğrudan ayırıcı tanı ve acil durumlarda çok önemlidir. MRG ise çok iyi yumuşak doku çözünürlüğüne sahiptir. MRG daha çok aynı yoğunluktaki lezyonlar, tümör gelişimi ve enfarktüs, ödem ve komaya ilişkin durumların tespiti için tercih edilir. Yüksek kaliteli MRG, intramedüler ve ekstrapedüler spinal kord lezyonlarının tanısısal olarak değerlendirilmesinde çok başarılı bir tekniktir (19). Tedavi sonrası görüntülemeye kullanılan tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve PET, radyasyon nekrozu tarafından tümör nüksünün ayrımında faydalı olmaktadır (20).

1p ve 19q delesyonları gibi belirli genetik ve kromozomal anomaliler, kemoterapiye hızlı bir şekilde yanıt verebilen oligodendrogliyal tümörlerde tanımlanmıştır. Diğer santral sinir sistemi tümörleri, bozulmuş tümör supresor genler ve kromozomal anomalilerle ilişkilidir. Kromozomal anomalilerle tanımlanmış ailesel tümör sendromları ile de gliomlar ilişkilidir (38-40).

SSS sınıflandırılması, WHO sınıflandırmasına göre yapılmaktadır. WHO sınıflandırması, morfoloji, sitogenetik, moleküler genetik ve immünojenik belirteçlerle ilişkilendirilerek yapılan hücresel bir sınıflandırmadır ve evrensel olarak kullanılmaktadır. Evreleme, tümörün boyutu ve metastaz varlığını belirlemek için kullanılır. Hastalığı anatomik ölçüde sınıflandırmak için çeşitli sistemler vardır. Erken yapılan çalışmalarda TNM evrelemesi yapılmıştır ama beyin tümörleri için uygun olmadığı anlaşılmıştır. Çünkü T (tümör boyutu), tümörün histolojisi ve konumuyla çok alakalı değildir; N (nodal durumu) da, beyin ve omurilik hiçbir lenfatige sahip olmadığı

için kullanılamamaktadır. Son olarak M (metastatik yayılım) ise, nadiren uygulanır çünkü SSS neoplazmına sahip olan pek çok hasta metastatik yayılım gösterebilecek kadar yaşayamamaktadır (38).

Derecelendirme, tümör hücrelerinin sınıflandırması anlamına gelir. Derecelendirme sistemleri, doku kökeninin histolojik özellikleri, işlevsel tümör hücresinin dereceleri ve tümör dokusunun kökenini belirlemek için çalışır (27). Bir tümörün derecesi malignite derecesini göstermektedir.

WHO derecelendirme sistemine göre grad I olarak sınıflandırılan tümörler, düşük çoğalma potansiyeline sahiptir ve cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilebilirler. Maligniteleri düşüktür, uzun süreli sağ kalım ile ilişkilidir. Tümör yavaş büyür ve mikroskop ile incelendiğinde neredeyse normal dokuyla aynı görünümündedir. Pilositik astrositom, kraniyofarenjioma ve gangliositoma, ganglioglioma gibi nöronların tümörleri grad I tümörlerdir (22).

Grad II tümörler, düşük mitotik aktivite gösterirler ve az da olsa anormal bir mikroskobik görünüme sahiptirler. Yavaş büyümelerinin yanında, nadiren de olsa bazı tipleri yakınlardaki normal dokulara yayılabilirler. Bazen de kendilerini daha yüksek gradlı olarak tekrarlayabilirler. Grad I tümörlere göre lokal tedaviden sonra sık tekrarlarlar. Her zaman grad II ve grad III arasında kesin bir ayrım olmamasına rağmen grad III tümörler, nükleer atipi ve artmış mitotik aktiviteyle maligniteye histolojik kanıtlar oluşturabilen lezyonlar içerir. Bu lezyonlar anaplastik histoloji ve infiltratif kapasiteye sahiptir. Genellikle agresif adjuvan tedavi ile tedavi edilirler. Grad IV tümörler, mitotik olarak aktif, nekroza eğilimli, genellikle hızlı preoperatif ve postoperatif ilerleme gösteren, sıklıkla ölümle sonuçlanan lezyonlar içerir. Bu lezyonlarda da agresif adjuvan tedavi uygulanmaktadır (38, 41).

2.2.7. Tedavi Yöntemleri

Beyin tümörlü hastaların tedavisi planlanırken, tedavi yöntemleri tümörün tipine, yerine ve ulaşılabilirliğine bağlı olarak tek başına ya da kombine olarak kullanılabilir.

2.2.7.1. Cerrahi Tedavi

Beyin tümörlü hastaların pek çoğu için cerrahi eğer mümkünse başlangıç tedavisi olmaktadır (42). Tümörün bulunduğu yere bağlı olarak tümörün total rezeksiyonu, hastanın yaşam süresini uzatma, nörolojik ve sağlık durumunu iyileştirmede iyi sonuç sağlar (9). Cerrahi tedavi mikrocerrahi yaklaşımıyla mikroskop altında yapılmasına

rağmen geride canlı tümör hücreleri kalabilir ve tekrar tümör oluşabilir (7). Cerrahi tedaviden sonra tümörün total olarak çıkarılamadığı durumlarda, geride kalmış canlı tümör hücreleri için radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanmaktadır. Malign beyin tümörlü hastalarda cerrahi sayesinde dokunun histolojik tespiti yapılabilmekte, nörolojik fonksiyonu korumak için kitle etkisi azaltılabilmekte ve yardımcı tedaviler için ortam hazırlanabilmektedir (9, 42). Beyin dokusu dışında kalan ve özellikle schwannoma ve meninjioma gibi düşük gradlı tümörlerde cerrahi tedavi en iyi tedavi tipidir (43).

Beyin tümörlerinde uygulanan cerrahi tipleri, biyopsi, stereotaktik biyopsi ve cerrahisi, kraniotomi, kraniyektomi, kranioplasti ve shunt girişimleridir (9).

Biyopsi, klinik ve radyolojik bulguların benign tümörü işaret ettiği durumlar dışında primer beyin tümörü şüphesi olan hastalarda çok önemlidir. Ya ameliyattan önce ince iğne biyopsisiyle ya da cerrahi rezeksiyon esnasında yapılabilmektedir. Radyolojik modeller yanıltıcı olabilir, metastatik kanser ve infeksiyon gibi yer kaplayan lezyonların ekarte edilebilmesi için biyopsi kesinlikle yapılmalıdır. BT ve MRG kılavuzluğunda stereotaktik teknikler kolaylıkla uygulanabilir fakat bu yöntemle beyinde sadece çok az sayıda bölgeye ulaşılmaktadır. Hasta için tedavi planını belirlemede rehber olan biyopsi stereotaktik biyopsi, cerrahi ve kraniotomi tekniğiyle alınmaktadır (7, 9).

Stereotaktik biyopsi; beyin sapı da dahil beynin hemen hemen her bölümünden örnek almayı sağlayan, kapalı bir işlemdir. Beyin dokusunda minimal bir hasarla biyopsi iğnesi kullanılarak lezyonun bulunduğu yere ulaşmayı sağlar (9, 42).

Stereotaktik cerrahi; tümörün çıkarılmasını hedefler (9, 42). Genellikle tümörden şüphelenildiğinde, tümörü cerrahi işlemle çıkarmanın güç olduğu durumlarda, tümörün oldukça küçük ve derin dokularda bulunduğu durumlarda kullanılmaktadır (44).

Kraniyektomi; kranial kemiğin bir kısmının çıkarılmasıdır ve dekompresyon amacı ile yapılır (7, 45). Böylece beyin dokularına olan basınç önlenir ve kalan dokuların genişlemesi için yer kazanılmış olur. Beyinin ağrı reseptörleri olmadığı için hafif anestezi verilir ve hastanın başı özel çerçevelerle desteklenir (45).

2.2.7.2. Kemoterapi

Kemoterapi, bazı tümör tipleri ve tekrarlayan beyin tümörleri için önemli bir tedavi seçeneğidir. Kullanım alanı çok geniş olmamasına rağmen cerrahi ve radyoterapi ile birlikte kullanıldığında adjuvan etki göstermektedir. Ama kan-beyin bariyeri

nedeniyle kemoterapik ajanların büyük dozlarda verilmesi vücudun diğer sistemleri tarafından iyi bir şekilde tolere edilemez (46).

2.2.7.3. Radyoterapi

Radyoterapi, tümörün yeri, patolojik özellikleri ve etkisine göre değişmektedir. Medulloblastoma, primer santral sinir sistemi lenfomaları gibi belirli tümörlerde tüm beyini içeren radyoterapi uygulanabilir. Multiple alan tekniğinin kullanıldığı etkilenen alanların radyoterapisi gliomalı hastaların çoğu için standart tedavi olabilmektedir ve tüm beyini içeren radyoterapi gibi etkilidir (9).

2.2.8. Sağkalım ve Prognoz

Beyin tümörü tanısı konulan bir hastanın sağ kalım süresi, hastanın yaşı ve tümörün histolojik alt tipine bağlı olarak değişir. Primer malign beyin tümörlerinde, beş yıllık sağkalım oranları kadınlarda %31.6, erkeklerde %32.7' dir. Primer malign beyin tümürlü hastalarda yaş gruplarına göre beş yıllık sağkalım oranları 0–19 yaşlarında %63.1, 20–44 yaşlarında %50.4, 45–64 yaşlarında %14.2, 65 ve üstü yaşlarda %4.9'dur (9).

İngiltere' de yapılan araştırmalarda 1981-85 yılları arasında beyin tümörü tanılı hastaların sadece %8' i 10 yıllık bir sağ kalım gösterirken, 1986-90 yılları arasında sağkalım şansı bir yılda %30, beş yılda ise yaklaşık %15 oranında artarak gelişme göstermiştir (30).

Sekiz eski Ulusal Sağlık Bölgesi (NHS) ve Wale' de (1999' da), beyin tümürlü yetişkinlerin sağkalımları karşılaştırıldığında bölgeler arasında farklılıklar gösterilmiştir. Pratikte zamanla birlikte farklılıkların ortaya çıkması normaldir. Ancak aynı bölgede yaşayan beyin tümürlü kadın ve erkekteki sağ kalım farkı açıklanamamıştır. Bu bölgelerde cinsiyete göre tedavi ve bakımın farklı olduğu bilinmektedir (30).

Sosyal sınıflara göre yapılan sağkalım ölçümlerinde gelir olarak düşük seviyeli kısımlarda sağkalım oldukça düşerken, yüksek seviyeli kısımlarda bir yıl geç tanı almış hastalarda bile gelişmiş bir sağkalım gözlenmektedir (47).

İngiltere, Wales ve İskoçya' da herhangi bir beyin tümörü tanısı almış hastaların beş yıllık sağkalım oranları erkeklerde yaklaşık %13, kadınlarda ise %16' dır. Tüm Avrupa'da bu oranlar erkeklerde %17, kadınlarda %20 olurken, ABD'de %10' un altına düşmektedir. Bu tutarsızlığın sebebi, Amerika'daki tümör kayıtlarına benign tümör sınıfının da dahil edilirken, İngiltere' de dahil edilmemesinin olabileceği

düşünülmektedir. Örneğin, hem benign, hem de malign meninjiomalarda daha iyi bir prognoz gözlenirken, Glioblastoma Multiforme’ de tüm yaş gruplarında düşük bir sağkalım göze çarpmaktadır. Ayrıca yaş gibi sağkalım şansı ile ilişkili diğer faktörlerde, genç yetişkinler daha iyi bir sağkalıma sahipken, cinsiyet, tümörün lokalizasyonu ve tümör rezeksiyonu da oldukça önemlidir (30).

İngiltere’ de 1971’den bu yana çocuklardaki sağkalım %16 oranında artmıştır. İngiltere’ de çocuklardaki 5 yıllık sağkalım yetişkinlere göre %59 daha fazladır. Amerika’ da 1986-1990 yılları arasında tanı almış hastalarda bu oran %72’ ye çıkmaktadır (47).

2.3. Çalışmada Kullanılacak Moleküller

2.3.1. Galectin-3 Binding Protein (Galectin-3 BP)

Galectin-3, 30 kDa ağırlığında ve β -galaktozidler ile spesifik bağlanmasına olanak sağlayan, yaklaşık 130 amino asidin karbohidrat tanıma-bağlama kısımlarını içeren hayvansal bir lektindir ve birbirine bağlı pek çok fonksiyonu bulunmaktadır. Embriyogenez, büyüme, hücre adezyonu, proliferasyonu, farklılaşması, hücre-siklus progresyonu, apoptozis, mRNA bölünmesi ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi biyolojik fonksiyonlarından bazılarıdır (48, 49). Galectin-3, hücre yüzeyinde ligandlarına bağlanarak fonksiyon gösterir. Bu bağlanmalarda, Galectin-3 moleküle ya monovalent ya da yüksek konsantrasyonlarda multivalent bağlanır. Hücre-hücre ve hücre-ekstrasellüler matriks (ECM) adezyonunu kolaylaştıran Galectin-3 Binding Protein de Galectin-3’ ün bir ligandıdır (50).

Galectin-3 BP, 90 kDa’lık alt birimden oluşan büyük oligomerik bir proteindir ve Galectin-3’ ün ligandıdır. Daha önce insan meme kanser hücrelerinin kültür ortamında tümör ilişkili antijenle özdeşleştirilmiş ve moleküler ağırlığından dolayı 90K da denilmektedir (51, 52).

Galectin-3 BP, CD5, CD6, M130, komplementer faktör 1, WC1 ve pek çok immün savunma ve düzenlemede rol alan proteini içerisinde barındıran SRCR süper ailesine aittir. Galectin-3 BP, bir çok alt birimden oluşmuş, Galectin-3’ ün ligandı olan tümör ilişkili glikoproteindir (53). Galectin 1 - 3 - 7 ve integrin $\beta - 1$ ’ e bağlanarak hücre-hücre ve hücre-ekstrasellüler matriks adhezyonuna, apoptoza, hücre proliferasyonuna ve anjiogeneze aracılık etmektedir (54). Tümöre karşı immün cevabın erken evrelerinde aktive olarak, daha etkili bir antitümör cevabın verilmesini sağladığı

düşünülmektedir (55). Sinovyal fibroblastlar, prostatik epitelyum, makrofajlar, pankreas adacık hücreleri ve iskelet kası gibi pek çok sağlıklı dokunun yanında, nöroblastoma, melanoma gibi pek çok tümör hücre tipinde de salgılanmaktadır (52, 56).

Galectin-3 pek çok solid tümörde eksprese edilmiştir. Özellikle berrak hücreli karsinomalarda, overin müsinöz ve seröz tümörlerinde, insanda kolon ve gastrik kanserlerde de ifade edilmiştir (56-58). Yapılan bazı çalışmalarda Galectin-3'ün prostat kanser hücrelerinin Matriks Metalloproteinaz (MMP)'lerin ekspresyonunu, akciğer kanserinde metastaz oluşumunu ve inflamatuvar reaksiyonlara katılmayı desteklediği bulunmuştur (59-61).

Galectin-3 BP, komşu tümör hücreleri üzerindeki Galectin-1 ve 3 artıklarını çapraz bağlayarak homotipik hücre adezyonuna ve hücre kümelenmesine aracılık eder (62). Bu proses kanser hücrelerinin kanda dolaşması ve metastaz yapabilmesi için çok önemlidir. Galectin-3 BP ve Galectinler hücre adezyonuna aracılık edebilmeleri ve farklı matriks bileşenlerine bağlanabilmeleri için ECM'de depolanmış halde bulunurlar. Tümör hücrelerinin birbirleri ve ECM ile etkileşimi bu yolla artar ve yeni tümör kolonilerinin oluşmasına yardımcı olur. Ayrıca Galectinlerin artmış adezyonu, tümör hücrelerinin apoptozdan kaçmasına da yol açar (50, 54, 63).

2.3.2. Gama Glutamil Transferaz (GGT)

Gamma glutamiltransferaz (EC 2.3.2.2; γ -glutamilpeptid: aminoasit γ glutamiltransferaz: GGT), gamma glutamil grubunu peptitler arasında veya L aminoasitlere veya bir alıcıya (akseptör) geri dönüşümlü olarak transferini katalize eden bir enzimdir (64).

Enzim sitozolde de bulunmasına rağmen, önemli oranda hücre membranında yer alır ve aminoasit ile peptitlerin γ -glutamil peptitleri şeklinde hücre içine alınmasında görev yapar (64). Kas ve kemik dışında diğer hücrelerde de bulunur. Klinik laboratuvarlarda GGT enziminin aktivitesi serum veya plazmada hassas, fakat çok spesifik olmayan karaciğer fonksiyon testi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (65).

GGT aynı zamanda memelilerin başlıca tiol antioksidanı olan glutatyonun (GSH) ekstrasellüler katabolizmasından sorumlu enzimdir. Hücre içi GSH, Hidrojen Peroksit (H_2O_2) ve diğer peroksitlerin indirgenmesini katalizleyerek hücrenin antioksidan durumunu sürdürürken, hücre içi tiol gruplarının korunmasında önemli rol oynar (66). Membran bağlı ektoenzim GGT, GSH'ın gamma glutamil bağıntı ayırma yeteneğine

Yapılan çalışmalarda normal beyin astrositlerinin ve nöronların GGT' yi eksprese etmediği bilinmesine rağmen astrositik gliomalarda GGT' nin yüksek seviyelerde eksprese edildiği görülmüştür. Bu çalışmada tüm serideki tümörlerin %69' u GGT için pozitif boyanmıştır. Glioma hücre kültür modelinde in vivo tümör büyümesini sınırlandırıcı faktörlerden biri olan sisteinin eksik olduğu hücre proliferasyonunda GGT' nin aşırı ekspresyonu gösterilmiştir (70). Bu bulgular beyin tümörlerinde GGT ekspresyonunun SSS için kullanılabilecek önemli bir tümör marker olduğunu desteklemektedir.

Akciğer, karaciğer karsinomalarında dokudan yapılan GGT ekspresyonları oldukça yüksek bulunmuştur. Yüksek GGT ekspresyonunun gözlemlendiği bir diğer tümör tipi de renal hücre karsinomlarıdır (70). Daha pek çok çalışmada malign vakalarla GGT ekspresyonu arasındaki ilişki gösterilmiştir. Sonuçlar, artan GGT ekspresyonun neoplastik dönüşümde rol oynadığını kanıtlamıştır. GSH' ın hücresel oluşumunda GGT katılımı ve bir çok hücre hattında GGT ekspresyonunun pro-oksidan ilaçlara gösterdiği artmış direnci, hücresel savunma sistemleriyle de olan ilişkisini kanıtlamıştır. Öte yandan, yeni yapılan çalışmalarda özel koşullar altında GGT' nin pro-oksidan etkisiyle birlikte GSH' ın metabolize edilmesinde pek çok redoks duyarlı süreçte modüle edici etki gösterdiğini ortaya koymuştur (70, 71).

GSH' ın yeterli seviyeleri elektrofilik ve alkilleyici bileşenlere karşı hücresel direncin temelini oluşturmaktadır ve GGT' yi aşırı eksprese eden hücrelerin H_2O_2 , kemoterapötikler, doxorubicin ve cisplatine karşı daha dirençli olduğu da gösterilmiştir (72-74).

2.3.3. Nöron Spesifik Enolaz (NSE)

Enolaz (2-fosfo-D gliserat hidrolaz veya fosfopirüvat hidrataz, EC 4.2.1.11), 2-fosfo-D gliseratı fosfoenolpirüvata dönüştüren glikolitik bir enzimdir. α , β ve γ alt birimlerinden oluşmuş işlevsel olarak aktif bir proteindir (75). $\gamma\gamma$ ve $\alpha\gamma$ izoenzimleri Nöron Spesifik Enolaz (NSE) olarak adlandırılır çünkü bu izoenzimlerin daha çok nöronlarda bulunduğu bilinmektedir. Bununla birlikte NSE' nin ağırlıklı olarak nöroendokrin hücreler, non-nöronal hücreler ve non-nöroendokrin hücrelerde de bulunduğu gösterilmiştir. Buna karşın $\gamma\gamma$ izoenzimi daha çok nöronlarda bulunurken, $\alpha\gamma$ izoenzimi ise non-nöronal hücrelerde bulunmaktadır (76).

Yetişkin beyinde, NSE boz maddede yüksek konsantrasyonlarda bulunurken, ak madde de daha düşük seviyelerde bulunmaktadır (77). NSE ayrıca kırmızı kan hücreleri ve trombositlerde de bulunmaktadır. NSE' nin kırmızı kan hücrelerindeki varlığı klinikle ilişkilidir, çünkü hafif hemoliz bile serum NSE düzeyini beş kata kadar artırmaktadır (78).

NSE özellikle nöronlarda ifade edilmesine rağmen, biyolojik sıvılarda da yüksek stabiliteye sahiptir; nöronal membranlar hasar gördüğünde kolaylıkla beyin omurilik sıvısına (BOS) geçebilir ve ekstraselüler ortama yayılabilir. Bu nedenle BOS-NSE düzeyinin belirlenmesinin nöronal hasar için iyi bir belirteç olduğu düşünülmektedir (76). Bununla ilgili inme, kafa yaralanması, anoksik ensefalopati, ensefalit, beyin metastazı, status epileptikus gibi pek çok klinik vakada nöronal hasarın şiddetini belirlemede de BOS-NSE düzeyi güvenilir tahminler vermektedir (79-81). Ancak sonuçlar daha az şiddetli ve kronik nörolojik bozukluklarla çelişkilidir. BOS-NSE'nin nörodejeneratif hastalıkların erken evrelerinde artmasına rağmen hastalık süresince adım adım bir azalma görüldüğü de ileri sürülmüştür. Çünkü ileri evrelerde nöronlar zaten dejenere olmaktadır. Yine bu sebepten dolayı Alzheimer hastalığında BOS-NSE'nin daha düşük seviyelerde olduğu ifade edilmiştir (82).

NSE ile metastaz yeri veya serebral metastazla ilişki kurulamaz (83, 84), ancak klinik aşamayla, bir başka deyişle hastalığın kapsamıyla iyi bir ilişki kurulur. Kemoterapiye yanıtta, tümör hücrelerinin sitolizi sonucu ilk terapiden 24-72 saat sonra NSE seviyesinde geçici bir yükselme görülür. Bunun ardından bir hafta içerisinde veya ilk kemoterapi sonunda serum seviyelerinde (terapiden önce yükselmiş olan) ani bir düşüş gelir. Aksi halde, terapiye yanıt vermeyenlerde referans aralık içinde olacak şekilde sabit olarak yükselen veya düşen seviyeler görülür (85). Hastalığın gerilemesi esnasında hastaların % 80-96' sında normal değerler görülür. 1-4 aylık gizli dönemi olan bazı vakalarda meydana gelen yükselme genellikle üsseldir (10-94 günlük iki katına çıkma süresi) ve hayatta kalım süresi ile ilişkilidir. NSE küçük hücreli bronşiyal kanserde terapinin ve hastalığın gidişatının takip edilmesi sırasında %93 tanısal duyarlılığı ve %92 pozitif tahmin değeri ile faydalı bir prognostik faktör ve aktivite belirtecidir (85, 86).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmada Kullanılan Örnekler

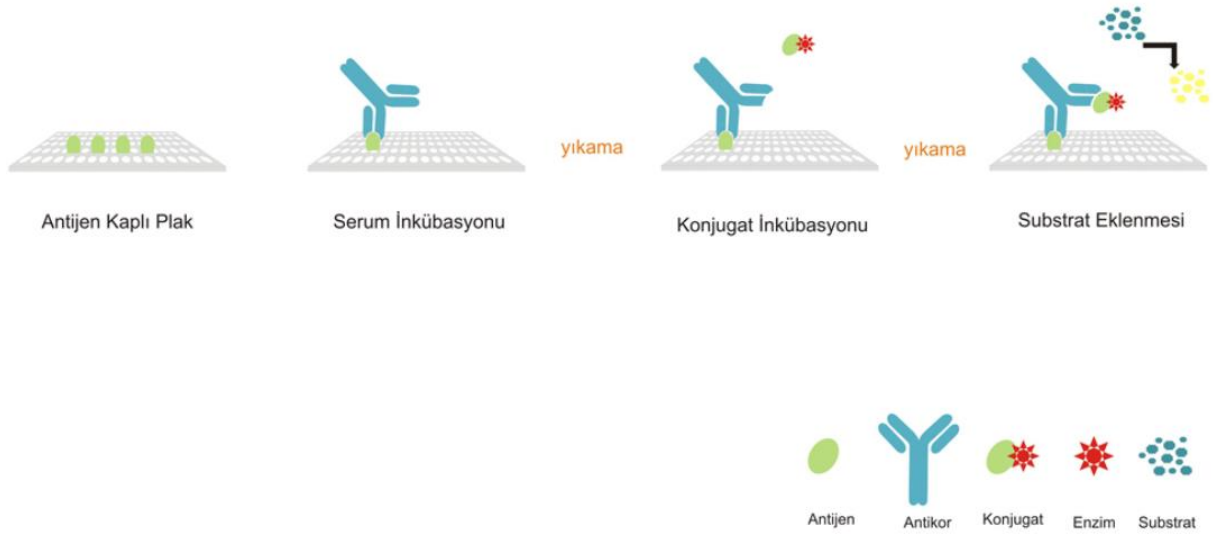
Çalışmaya 2012-2013 yılları süresince İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü ve İstanbul Tıp Fakültesi Nöroşirurji Bilim Dalı'nda takipli; klinik biyokimyasal, radyolojik ve patolojik olarak beyin tümörü tanısı alan çocuk (56 hasta), yetişkin (90 hasta) ve sağlıklı 30 kontrol (15 çocuk, 15 yetişkin) grubu dahil edildi. WHO (World Health Organisation) temel alınarak tümörlerin sınıflandırması ve evrelemesi histopatolojik özelliklerine göre yapıldı.

Hasta ve kontrollerden alınan kanlar 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj (Hettich Universal 32) edildikten sonra, ayrılan serumlar test sayısı tamamlanıncaya kadar -80°C'de saklandı.

3.2. ELISA Yöntemi

Bu yöntem, kantitatif olarak protein miktarını belirlemek için kullanılan yöntemlerden biridir. ELISA yönteminde protein miktarını belirlemek için yapılan işaretleme radyoaktif maddelerle değil, enzim aracılığıyla yapılmaktadır (Şekil 3-1).

ELISA terimi “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay” sözünün baş harflerinden oluşur. Bu yöntemde reaksiyonun bileşenlerinden biri solid faza kaplanmıştır. Solid faz küçük kürecikler veya mikrotiter plaklar olabilir. Bu özellik serbest veya bağlanmış işaretli moleküllerin ayrılmasına yardımcı olur. Bilinen miktarda antijen ihtiva eden standartlar ve örnekler eklenip bunların antikor kaplı yüzeye bağlanması sağlanır. Bağlanmayan antijenin yıkama işlemi ile uzaklaştırılmasından sonra bağlanan antikordan farklı enzim işaretli ikinci antikor ilave edilir. Bu şekilde oluşan komplekse Antikor- Antijen- Antikor “enzim solid faz sandviç kompleksi” denir. Bağlanmamış durumdaki sekonder antikorlar yıkama işlemi ile uzaklaştırılır ve enzimin substratı eklenir. Enzim substratı ile etkileşir ve örnekteki antijen miktarı ile doğru orantılı renk reaksiyonu oluşur. Bu renk reaksiyonun absorbansı spektrofotometrede belli dalga boyunda okunur ve konsantrasyonu bilinen standartlarla çizilen standart eğri yardımıyla örneklerle ait konsantrasyonlar belirlenir.



Şekil 3-1 : Elisa Yönteminin Esası

3.3. ECLIA Yöntemi

Electro chemiluminescence immunoassay (ECLIA), klinik örneklerin son derece hassas ve spesifik biçimde analiz edildiği yöntemlerden biridir. ECL immun sensörleri, kısaltılmış deney süresi ve basit işlemleri ile hedef proteinleri belirlemek için seçici bir yöntem sağlar (87).

Bu yöntemle, streptavidin kaplı paramanyetik mikropartiküllerin yüzeyindeki antijen-antikor reaksiyonları ile, elektrod yüzeyindeki elektrokimyasal reaksiyonların birleşimiyle lüminesans oluşturulur. Biotinli antikor ve rutenyumlu antikor, örnek analiti ile inkübe edilir. İmmün kompleks, yüksek biyotin bağlama kapasitesine sahip streptavidin kaplı mikropartiküller tarafından yakalanır. ECL ölçüm hücresi içinde, mikropartiküllerin kendilerinin bağlı immün kompleksleri elektrot üzerinde eşit şekilde biriktirilir. Bağlanmayan bileşenler yıkanarak uzaklaştırılır. Örnek, elektroda bir voltaj uygulanması ve ECL sinyalinin ölçülmesiyle hesaplanır (88).

3.4. Otoanalizörde Fotometrik Yöntem

Fotometrik yöntem, kimyasal reaksiyon esnasında oluşan ürün absorbensinin aralıklı olarak ölçülme esasına dayanır. Fotometreye ışık demeti girdiğinde, bir kırınım ızgarasına çarpar. Kırınım ızgarası ışığı kendini oluşturan dalga boylarına ayırır ve onları 12 fotoiyodun sabit dizisine yansıtır. Her bir fotoiyot farklı bir dalga boyunda ışığı saptamak için devamlı olarak yerleştirilmiştir. Reaksiyon diski 24 saniyede 3 tur döner ve bu süre sırasında fotometrenin optik yolundan geçen reaksiyon kuvvetlerinin hepsinde absorbens ölçülür ve saklanır. Her bir reaksiyon kuvveti için suda boş okuma (absorbans 0) ölçülür ve daha sonra her 8 saniyede bir veya 10 dakikada 70 kere fotometri gerçekleştirilir. Analiz yöntemi konsantrasyon hesaplanması için isteğe bağlı fotometrik noktaların kullanılmasıyla esnek biçimde ayarlanabilir. Ölçümün tamamlanması üzerine konsantrasyonu belirlenen fotometrik noktadaki absorbensin kullanılmasıyla hesaplamalar yapılarak sonuçlar bilgisayara otomatik olarak gönderilir.

3.5. Araştırmada Kullanılan Kimyasal Maddeler

3.5.1. Galectin-3 BP Elisa Kit (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria)

Liyofilize Galectin-3 BP (rekombinant insan Galectin-3 BP)

Galectin- 3BP Konjugatı (horseradish peroksidaza bağlı poliklonal Galectin 3 BP antikor)

Galectin-3BP Standardı (200, 100, 50, 25, 12.5 ng/ml)

Örnek dilüenti (protein bazlı tampon)

Substrat Solüsyonu (tetrametil benzidin ve stabilize Hidrojen peroksit)

Konsantre yıkama solüsyonu

Durdurma Solüsyonu

Anti Galectin-3 BP kaplı mikropate

3.5.1. NSE Elisa Kit (Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)

M- Streptavidin kaplı mikropartiküller; koruyucu madde

R1- Anti-NSE- Ab – Biotin

Biotinli monoklonal anti-NSE antikor 18E5

Fosfat tamponu (50 mmol/L, pH 7.2)

Koruyucu madde

R2- Anti-NSE- Ab – Ru (bpy)

Rutenyum kompleksi ile işaretli monoklonal anti-NSE antikor 841310

3.5.2. GGT Kit (Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)

R1 Tris: 492 mmol/L, pH 8,25

Glisilglisin: 492 mmol/L

Koruyucu Madde

Katkı Maddesi

R2 L- γ -glutamil-3 karboksi-4 nitroanilit: 22,5 mmol/L

Asetat: 10 mmol/L, pH 4,5

Stabilizatör

Koruyucu Madde

3.6. Araştırmada Kullanılan Gereçler

Santrifüj (Hettich Universal 32)

Pipet takımı (Finnpipette.)

Karıştırıcı (Es-clot rotative shaker ES-24)

Mikroplate yıkayıcı (Medispec ESW-Microplate washer)

ELISA okuyucu (Rayto, RT-1904C Chemistry Analyzer)

Cobas 501 Otoanalizörü (Roche Diagnostics GmbH Analyzer)

Cobas 411 Otoanalizörü (Roche Diagnostics GmbH Analyzer)

3.7. Testlerin Yapılışı

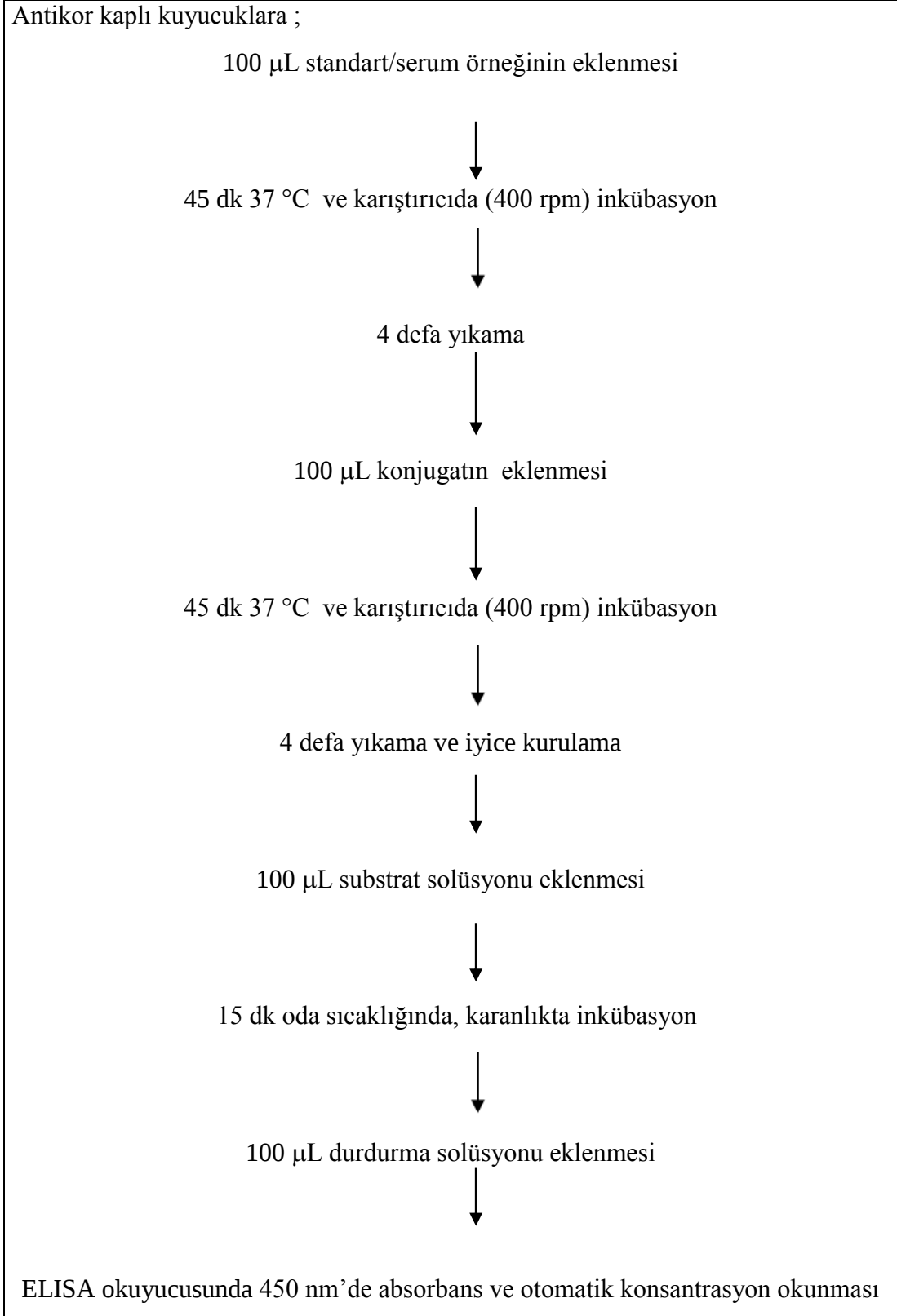
Hasta ve kontrol grubuna ait serum Galectin-3 BP (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria) düzeyleri ELISA, NSE (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) düzeyleri ECLIA ve GGT (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) düzeyleri ise fotometrik yöntem ile otoanalizörde duplike çalışılarak belirlendi.

3.7.1. Galectin-3 BP Düzeylerinin Belirlenmesi

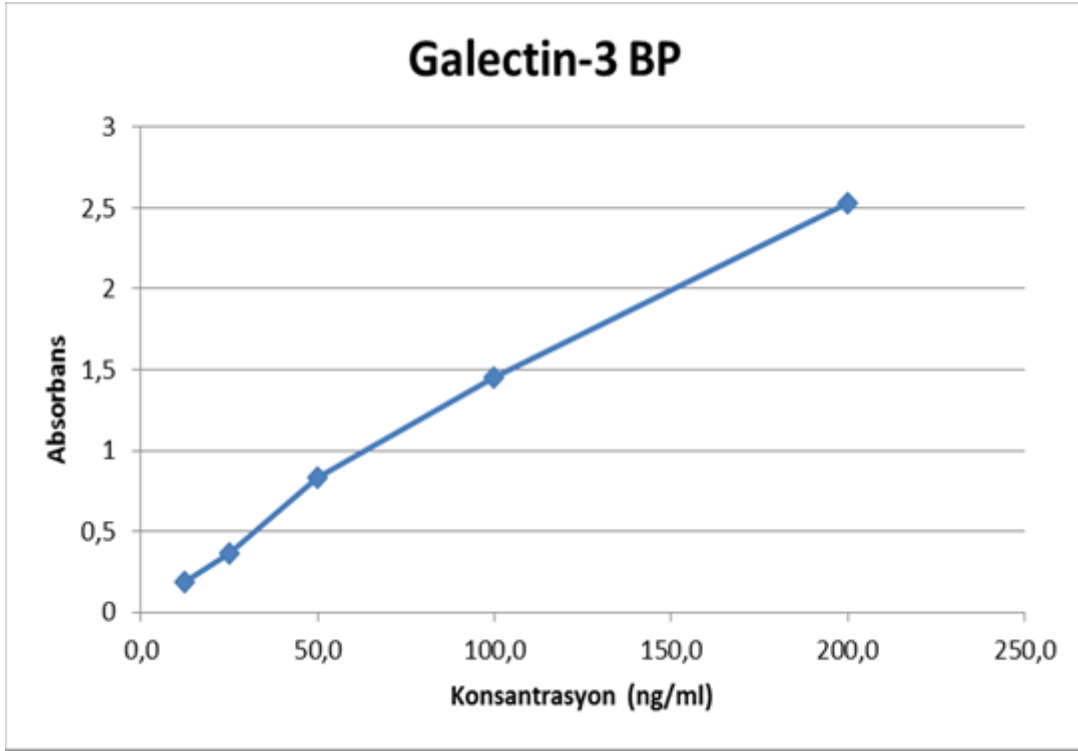
Galectin-3 BP standart eğrisinin çizilmesinde kullanılacak 200 ng/ml, 100 ng/ml, 50 ng/ml, 25 ng/ml, 12.5 ng/ml değerlerinde hazır standartlar kullanıldı. Serum örnekleri -80°C'den çıkartılarak oda sıcaklığına getirildi ve Örnek Diluent ile 1/100 oranında seyreltilti.

Tüm antikor kaplı kuyucuklara 100 μ L standart ve seyreltilmiş serum örnekleri otomatik pipet yardımıyla uygulandı. Mikrokuyucuklar 37 °C ve karıştırıcıda (400 rpm)

45 dakika boyunca inkübasyona bırakıldı. 400 µL yıkama solüsyonu ile 4 defa yıkama yapıp (Medispec ESW- Microplate washer), iyice kurutulduktan sonra 100 µL Galectin-3 BP konjugatı eklenip, tekrar 37 °C ve karıştırıcıda (400 rpm) 45 dakika inkübasyona bırakıldı. 400 µL yıkama solüsyonu ile 4 defa yıkama yapıp 100 µL Substrat Solüsyonu eklenerek, 15 dakika karanlıkta inkübasyona bırakıldı. Oluşan renk reaksiyonu 100 µL durdurma solüsyonu ilavesiyle durduruldu. 450 nm’de ELISA okuyucuda (Rayto, 2100C Chemistry Analyzer) örneklerin absorbansları ve konsantrasyonları ayrı ayrı okundu. Kullanılan testlere ait ELISA yönteminin uygulama şeması şekilde gösterilmiştir (Şekil 3-2). Absorbansları okunan ve değerleri bilinen standartlar yardımıyla logaritmik olarak çizilen standart eğri grafiğinden hesaplanan konsantrasyon değerleri otomatik olarak okunan konsantrasyonlarla karşılaştırıldı (Şekil 3-3). Belirlenen değerler seyreltme katsayısıyla çarpılarak örneklerdeki serum Galectin-3 BP düzeyleri hesaplandı.



Şekil 3-2 : Galectin-3 BP yönteminin akım şeması



Şekil 3-3 : Galectin-3 BP'nin standart absorbansları ve bilinen konsantrasyonları arasında çizilen standart eğri grafiği

3.7.2. NSE Düzeylerinin Belirlenmesi

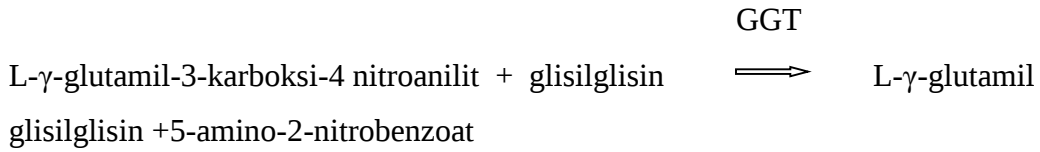
NSE enzimi, laboratuvarımızda rutin analizler için kullanılan Roche Cobas e411 otoanalizörü (Roche Diagnostics GmbH Analyzer) yardımıyla ECLIA yöntemi kullanılarak otomatik olarak ölçüldü. Öncelikle serum örnekleri -80°C'den çıkartılarak oda sıcaklığına getirildi. Otoanalizörde eklenen 20 µl örnek ve biyotinlenmiş antikorlar, rutenyum kompleksli antikorlar ve streptavidin kaplı mikropartiküller her tüpün içine otomatik olarak pipetlendi ve NSE' ye özgü biyotinli monoklonal antikor ile sandviç kompleksi oluşturuldu. Streptavidin-kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığıyla kompleks, katı faza bağlanmış hale geldi. İnkübasyondan sonra reaksiyon karışımı mikropartiküllerin elektrodun yüzeyinde manyetik olarak tutuldukları ölçüm hücresi içine aspire edildi. Daha sonra bağlanmamış maddeler ProCell/ProCell M ile uzaklaştırıldı. Elektrod üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonuna neden olup, bu bir foton sayıcı (photomultiplier) ile ölçümler yapıldı. Sonuçlar, 2-noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş

bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri (master) ile tayin edildi.

3.7.3. GGT Düzeylerinin Belirlenmesi

GGT enzimi, laboratuvarımızda rutin analizler için kullanılan Roche Cobas c501 otoanalizörü (Roche Diagnostics GmbH Analyzer) yardımıyla fotometrik yöntem kullanılarak otomatik olarak ölçülmüştür. Öncelikle serum örnekleri -20°C'den çıkartılarak oda sıcaklığına getirildi. Otoanalizöre eklenen 100 µl serum ile 1000 µl çalışma solüsyonu karışımı 1 dakika süreyle 37 °C' de inkübe edildi ve 405 nm' deki ilk absorbans okundu. 1, 2 ve 3 dakika aralıkla tekrar absorbans okunması yapıldı. Ardından 1000 µl R1 (tampon ve glisilglisin) ile 100 µl serum örneği karışımı eklendi, sonra 1 dakika süreyle 37 °C' de inkübe edildi. 200 µl R2 reaktifi ilave edildikten sonra 405 nm' de ilk absorbans okundu. 1, 2 ve 3 dakika aralıkla tekrar absorbanslar ölçüldü. Daha sonra absorbans farkı aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$[\Delta A/\text{min}] = [\Delta A/\text{min örnek}] - [\Delta A/\text{min kör}]$$



Yukarıda gerçekleşen reaksiyon sonucu serbest kalan nitrobenzoat miktarı numune içindeki GGT aktivitesi ile orantılıdır. Absorbanstaki değişiklik fotometrik olarak ölçülerek tayin edilmiştir.

3.8. Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 18 (SPSS 18, Chicago, IL, USA) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca ve sınır değerler kullanılarak verilmiştir. Verilerin normal dağılım göstermediği durumlarda Mann-Whitnet U testi, verilerin normal dağılım gösterdiği durumlarda Student- T testi kullanılarak parametreler karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanılmıştır. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

Her bir parametreye ait özgüllük, duyarlılık ve doğruluklar sağlıklı kontrollerin ortanca (m) değerleri üst sınır alınarak aşağıdaki formüllere göre hesaplanmıştır.

$$\text{Duyarlılık (\%)} = [\text{GP}/(\text{GP}+\text{YN})]\times 100$$

$$\text{Özgüllük (\%)} = [\text{GN}/(\text{GN}+\text{YP})]\times 100$$

$$\text{Doğruluk (\%)} = (\text{GP} + \text{GN}) / (\text{GP} + \text{GN} + \text{YP} + \text{YN})$$

GP: Gerçek pozitifler

YP: Yalancı pozitifler

GN: Gerçek negatifler

YN: Yalancı negatifler

4. BULGULAR

Çalışmamızda 21 yeni tanı almış, 22 tedavi alan, 21 takipte, 19 metastatik ve 7 ex olmuş yetişkin hasta ile, 11 yeni tanı almış, 16 tedavi alan, 20 takipte, 9 ex olmuş çocuk hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu ise sağlıklı 15 yetişkin ve 15 çocuktan oluşturulmuştur. Yaş ortalamaları yetişkin hastalarda (50; 21-78), çocuk hastalarda (8; 1- 18), yetişkin kontrollerde (46; 25-64), çocuk kontrollerde (9; 3-16) (ortalama; min-max) olarak belirlenmiştir. 90 yetişkin hastanın 66'sı glioblastom multiforme, 10' u oligodendrogliom, 9'u astrositom, 3' ü medullablastom, 2' si ependimom; 19' u adenokarsinom metastazlı, 56 çocuk hastanın ise 29' u medullablastom, 10' u anaplastik ependimom, 4' ü ponsgliom, 4' ü optik gliom, 3' ü pineoblastom, 2' si oligodendrogliom, 2' si gangliyonörom, 2' si anaplastik ependimom olmak üzere histopatolojilerine göre sınıflandırılmıştır.

Yetişkin hasta ve kontrol gruplarına ait serum aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri Tablo 4-1'de gösterilmiştir (Tablo 4-1). Çalışmamızda Galectin-3 BP hasta ve kontrol değerleri ng/ml olarak belirlenmiş fakat tabloda µg/ml olarak gösterilmiştir.

Tablo 4-1 : Yetişkin beyin tümörlü hastalara ait serum aritmetik ortalama (x), standart sapma (sd), ortanca (m), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri

SERUM (Yetişkin)	Galectin-3 BP ($\mu\text{g/mL}$) x$\pm$sd m (min-max)	NSE (ng/mL) x$\pm$sd m (min-max)	GGT (U/L) x$\pm$sd m (min-max)
Yeni (n=21)	7.53 $\pm$ 3.49 6.65(3.46-15.66)	12.20 $\pm$ 7.33 10.30(1.42-28.5)	58.90 $\pm$ 36.10 51(12-138)
Tedavi (n=22)	11.23 $\pm$ 6.43 10.95(2.59-27.35)	8.26 $\pm$ 6.15 6.81(0.73-26.3)	81 $\pm$ 83.57 43(7-376)
Takip (n=21)	11.06 $\pm$ 5.81 9.9(3.11-24.21)	13.18 $\pm$ 12.19 9.71(0.94-52.8)	70.38 $\pm$ 71.65 40(14-250)
Ex (n=7)	11.32 $\pm$ 8.58 7.24(4.88-23.07)	9.13 $\pm$ 10.38 8.11(1.14-31.62)	71.71 $\pm$ 63.15 46(12-189)
Kontrol (n=15)	12.71 $\pm$ 6.46 10.92(11.2-21.58)	15.28 $\pm$ 6.82 13.24(9.01-34.3)	17.14 $\pm$ 10.71 46(6-706)

Çocuk hasta ve kontrol gruplarına ait serum aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri Tablo 4-2’de gösterilmiştir (Tablo 4-2).

Tablo 4-2 : Çocuk beyin tümörlü hastalara ait serum aritmetik ortalama (x), standart sapma (sd), ortanca (m), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri

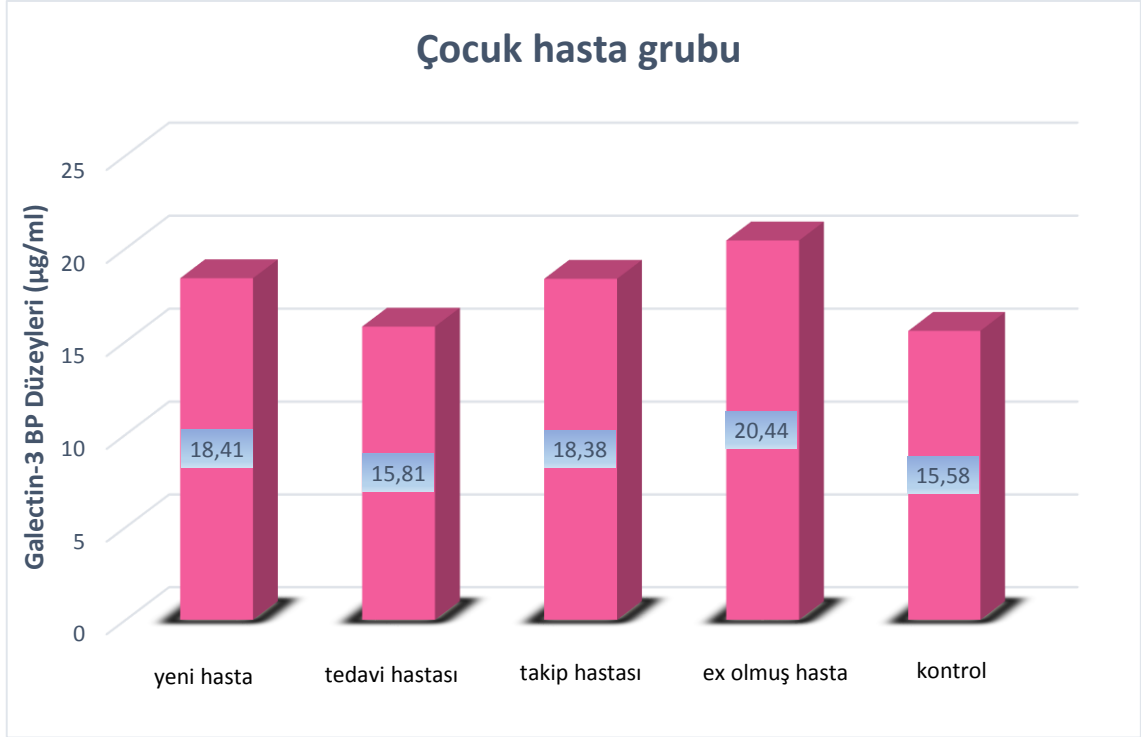
SERUM (Çocuk)	Galectin-3 BP (µg/mL) x±sd m (min-max)	NSE (ng/mL) x±sd m (min-max)	GGT (U/L) x±sd m (min-max)
Yeni (n=11)	18.41±5.69 19.86(7.17-24.26)	21.68±14.35 18.29(7.63-56.5)	22.73±21.24 14(8-83)
Tedavi (n=16)	15.81±8.81 18.99(0.29-25.41)	8.15±4.29 8.80(0.96-15)	39.13±71.92 8.80(0.96-15)
Takip (n=20)	18.38± 5.82 20.24(7.07-26.84)	13.61±4.43 14.40(4.69-21.8)	18.19±19.83 10(7-88)
Ex (n=9)	20.44±3.92 20.65(15.28-25.66)	18.23±11.71 15.81(6.4-46.9)	19.78±8.20 21(10-36)
Kontrol (n=15)	15.58±7.16 17.50(0.6-23.43)	15.51±3.37 14.54(10.8-22.7)	11.20±3.49 11(6-17)

Serum Galectin-3 BP düzeylerinde yetişkin hastalar ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.135$). Yetişkin hasta gruplarının aritmetik ortalamalarına göre serum Galectin-3 BP dağılımı Şekil 4-1’de gösterilmiştir (Şekil 4-1).



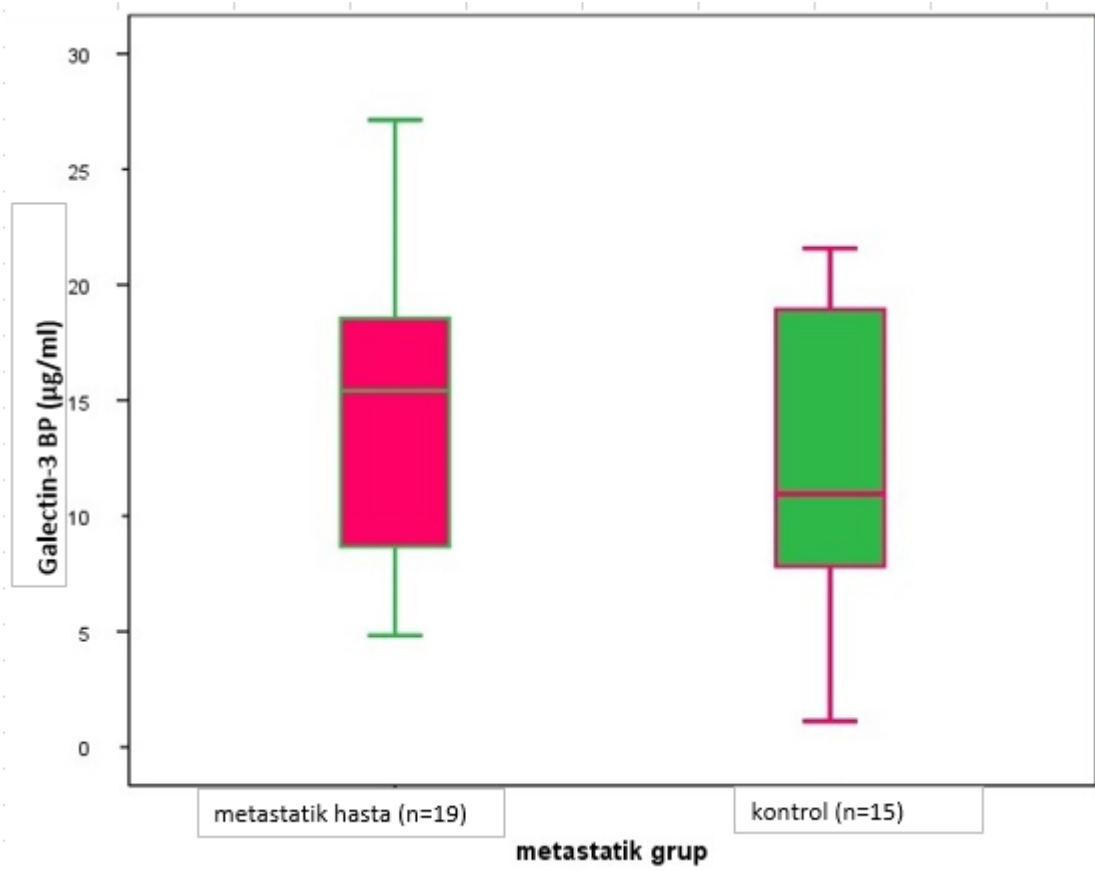
Şekil 4-1 : Yetişkin gruplara ait serum Galectin-3 BP dağılımı

Serum Galectin-3 BP düzeylerinde çocuk hastalar ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.159$). Çocuk hasta gruplarının aritmetik ortalamalarına göre serum Galectin-3 BP dağılımı Şekil 4-2’de gösterilmiştir (Şekil 4-2).



Şekil 4-2: Çocuk gruplara ait serum Galectin-3 BP dağılımı

Metastatik hastaların serum Galectin-3 BP seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p= 0.537$). Beyin metastazlı hasta ile kontrol gruplarına ait serum Galectin-3 BP düzeylerinin dağılımı Şekil 4-3’de gösterilmiştir (Şekil 4-3).



Şekil 4-3: Metastatik hastaların serum Galectin-3 BP seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre dağılımı

Şekil 4-3’ de görüldüğü gibi Galectin-3 BP düzeyleri metastatik hastalara ait ortalanca değerinin ($m=15.42 \mu\text{g/ml}$) altında dağılım gösterirken sağlıklı kontrol grubunda ortalanca değerinin ($m=10.95 \mu\text{g/ml}$) üzerinde dağılım göstermektedir.

Serum Galectin-3 BP düzeylerinde yetişkin ve çocuk hasta grupları (yeni, tedavide, takipte ve ex) ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır (yetişkinlerde $p=0.135$, çocuklarda $p=0.159$).

Serum Galectin-3 BP düzeyleri için yetişkin hasta gruplarının kendi aralarındaki istatistiksel anlamlılıkları hesaplanmıştır. Yeni tanı almış hastalar ile tedavi hastaları arasında istatistiksel anlamlılık bulunmuştur ($p=0.045$). Yeni tanı almış hastalar ile takip hastaları arasında da istatistiksel anlamlılık elde edilmiştir ($p=0.024$). Fakat yeni hasta-ex hasta ($p=0.293$), tedavi hastası-takip hastası ($p=0.870$), tedavi hastası-ex hastalar ($p=0.907$), takip hastası-ex hasta ($p=0.988$) grupları arasında istatistiksel anlamlılık elde edilememiştir.

Galectin-3 BP parametresinde, özellikle metastatik hasta grubunun serum seviyeleri, kontrollere göre yüksek bulunduğu için, bu hasta grubunda duyarlılık (% 68), özgülük (% 46,67) ve doğruluk (% 58,82) değeri hesaplanmıştır. Duyarlılık, özgülük ve doğruluk testleri için kontrol grubunda çalışılan Galectin-3 BP' nin ortanca değeri üst sınır değeri olarak kabul edilmiştir (metastatik grupta serum Galectin-3 BP: 10.95 µg/ml).

Serum NSE düzeylerinde tüm çocuk hastalar ile kontrol grubu arasında hiçbir istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır ($p=0.112$). Yetişkin kontrol grubunun serum NSE ortalaması tüm yetişkin hastaların serum NSE ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.009$).

Serum NSE düzeyleri için yetişkin hasta gruplarının kendi aralarındaki istatistiksel anlamlılıkları hesaplanmıştır. Yeni tanı almış hastalar ile tedavi hastaları arasında ($p=0.061$), yeni tanı almış hastalar ile takip hastaları arasında ($p=0.657$), yeni tanı almış hastalar ile ex olmuş hastalar arasında ($p=0.116$), tedavi hastaları ile takip hastaları arasında ($p=0.155$), tedavi hastaları ile ex olmuş hastalar arasında ($p=0.825$) ve takip hastaları ile ex olmuş hastalar arasında ($p=0.233$) istatistiksel olarak hiçbir anlamlılık elde edilememiştir.

Serum GGT düzeylerinde tüm yetişkin ve çocuk hasta grupları ile kontrol grupları arasında ileri derecede istatistiksel olarak anlamlılık bulunmuştur (yetişkinlerde $p=0.0001$, çocuklarda $p=0.050$).

Serum GGT düzeyleri için yetişkin hasta gruplarının kendi aralarındaki istatistiksel anlamlılıkları hesaplanmıştır. Yeni tanı almış hastalar ile tedavi hastaları arasında ($p=0.874$), yeni tanı almış hastalar ile takip hastaları arasında ($p=0.686$), yeni tanı almış hastalar ile ex olmuş hastalar arasında ($p=0.956$), tedavi hastaları ile takip hastaları arasında ($p=0.638$), tedavi hastaları ile ex olmuş hastalar arasında ($p=0.980$) ve takip hastaları ile ex olmuş hastalar arasında ($p=0.832$) istatistiksel olarak hiçbir anlamlılık elde edilememiştir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda beyin tümörlü [yeni tanı almış yetişkin (n=21), takip aşamasındaki yetişkin (n=21), ex olmuş yetişkin (n=7), tedavi aşamasındaki yetişkin (n=22), metastatik yetişkin (n=19), yeni tanı almış çocuk (n=11), takip aşamasındaki çocuk (n=20), ex olmuş çocuk (n=9), tedavi aşamasındaki çocuk (n=16) olmak üzere] toplam 146 hasta ile 30 sağlıklı kontrolün (n=15 çocuk, n=15 yetişkin) serum örneklerinde Galectin-3 BP, NSE ve GGT düzeyleri belirlendi. Elde edilen sonuçlar sağlıklı kontrollerle ve kendi aralarında karşılaştırıldı. Yeni yapılan çalışmalarda moleküler ve genetik belirleyicilerle tümörün karakterizasyonu gösterilebilmektedir. Ancak hastaların çoğunluğu için rutin olarak kullanılabilen belirleyiciler henüz bulunamamıştır. Bu moleküllerin farklı histopatolojilere sahip beyin tümörlü hastalarda araştırılmasının en önemli amacını bu oluşturmaktadır.

Galectin-3 BP, hematopoetik hücreler ve salgılatıcı mukozal epitel gibi pek çok hücre tipi tarafından sentezlenir ve salgılanır. Sağlıklı kişilerin serum ve diğer biyolojik sıvılarında µg/ml seviyelerinde bulunur (51, 53). Galectin-3 BP' nin yüksek serum seviyeleri, hepatit B ve C enfeksiyonu, otoimmün hastalıklar ve kanser gibi pek çok hastalıkta bulunmuştur (53).

Galectinlerin (özellikle Galectin-1 ve 7) kanserdeki rolü *in vitro* ve *in vivo* çalışılmıştır. Pek çok çalışmada Galectin – 3 BP 'nin yüksek seviyeleri, kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Metastatik/nonmetastatik meme kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri ve Non–Hodgkin lenfoma gibi kanser tiplerinde yapılan pek çok çalışmada serum Galectin-3 BP seviyelerinin sağlıklı bireylerin serumlarına göre çok daha yüksek olduğu bulunmuştur (57, 58). Ancak daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde, tümör progresyonunda çok önemli bir fonksiyona sahip olduğu bilinen Galectin – 3BP' in farklı beyin tümörü tiplerinde çalışılmadığı görülmüştür. Çeşitli çalışmalar, Galectin-3' ü yüksek seviyelerde ifade eden hücrelerin metastatik potansiyele sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır (89-91). Ayrıca Galectin-3' ün down regülasyonunun çıplak farelerde insan meme kanseri oluşumunu baskıladığı görülmüştür (92). Meme, gastrointestinal sistem ve akciğer kanseri hastalarının serum Galectin-3 düzeylerinin kontrollere göre oldukça yüksek ve metastaz varlığıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (93). Benzer şekilde tümör dokusunda Galectin-1 ve 3' ün artmış ekspresyonları gösterilmiş ve tiroid

karsinomasının, gliomanın, gastrointestinal sistem tümörlerinin, hepatoselüler karsinomanın malignite potansiyeliyle ilişkili bulunmuştur (94-98).

Iacobelli S. ve arkadaşları immunoradiometric assay (IRMA) yöntemiyle sağlıklı kişilerde ve meme kanseri tanılı 235 hastada Galectin- 3 BP serum düzeylerini tespit etmiştir. Sağlıklı kişilerin %95' inde serum düzeyleri <11 U/ml, kanser hastalarında ise >11 U/ml bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada evre I hastaların % 26' sında, evre IV hastaların ise %50' sinde cut-off değeri olarak belirledikleri 11 U/ml' den yüksek serum Galectin- 3BP seviyeleri görülmüştür (99).

Ameliyat sonrası takibe alınan 425 meme kanserli hastada, özellikle pozitif aksiller lenf nodu olanlarda, yüksek serum Galectin-3 BP seviyelerinin daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Böylece çok değişkenli analizlerde Galectin-3 BP' nin prognostik değerinin diğer değişkenlerden bağımsız olduğu kanıtlanmıştır (57).

310 metastatik meme kanserli hastada yapılan diğer çalışmada, yüksek serum Galectin-3 BP seviyeleri, tümör boyutu, tümör histolojisi veya östrojen reseptör durumuyla ilişkili bulunmamış; ancak karaciğerde metastaz varlığı ile ilişkili bulunmuştur ($p=0.009$) (57).

Marchetti A. ve arkadaşları 72 küçük hücreli akciğer kanserli hastada immunokimyasal bir çalışma yaparak metastaz varlığıyla Galectin-3 BP arasındaki ilişkiyi ispatlamışlardır. Düşük Galectin-3 BP ekspresyonuna sahip hastaların %21' inde uzak metastaz görülürken, bu oran yüksek Galectin-3 BP ekspresyonuna sahip hastalarda %60' a çıkmıştır (100).

Rea A. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Non-Hodgkin lenfoma tanılı 81 hastada Galectin-3 BP serum seviyelerini sağlıklı kişilere göre oldukça yüksek bulmuşlardır. Tüm sağkalım için Kaplan-Meier analizlerinde düşük Galectin-3 BP seviyesine sahip hastaların, yüksek seviyelere sahip olanlara göre daha uzun sağkalım gösterdiğini ve sağkalımın bağımsız belirleyicisi olduğunu kanıtlamışlardır (101).

Fornarini B. ve arkadaşları yeni tanı almış 116 Non-Hodgkin lenfoma hastasının serum Galectin-3 BP düzeylerini ölçmüşlerdir. Non- Hodgkin Lenfomalı hastaların serum Galectin-3 BP seviyeleri kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Lenfomalı hastalardan yüksek serum Galectin-3 BP seviyelerine sahip

olanların, tedaviye cevapta daha başarısız olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca Galectin-3 BP'nin tümör hücrelerini antikanser ilaçlarının sitotoksik etkilerine karşı korumada da rol oynayabileceğini düşünmüşlerdir (102).

Çalışmamızda yetişkin ve çocuk beyin tümörlü hastalar ve kontrol grubunda serum Galectin-3 BP düzeylerini belirledik. Hem yetişkin, hem de çocuk beyin tümörlü hasta grubunda serum Galectin-3 BP seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Yetişkin, çocuk ve metastatik hasta grupları (yeni, tedavi, takip, ex) ayrı ayrı değerlendirildi. Metastatik hasta grubunda serum Galectin-3 BP seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır ($p=0.537$).

Metastatik hasta grubumuzun primer tümörleri akciğer, meme, kolon, prostat, mesane, larinks ve nazofarinks olup, çoğunlukla adenokarsinom kökenlidir. Bu tümör tipleri ile yapılan daha önceki serum ve doku ekspresyon çalışmalarında yüksek serum Galectin-3 BP seviyeleri gösterilmiştir. Çalışmamızda da özellikle metastatik hasta grubunda yüksek serum Galectin-3 BP seviyeleri görülmesi önceki bilgileri doğrulamaktadır.

Metastatik hasta grubunda , kontrol grubuna göre yüksek serum Galectin-3 BP seviyeleri bulunmasına rağmen istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunamaması, primer tümörlerine, bilinmeyen diğer uzak metastazlarına (varsa), aldıkları tedavinin ve tedaviye verdikleri yanıtın farklı olmasıyla ilişkilendirildi.

Galectin-3 BP, komşu tümör hücreleri üzerindeki Galectin-1 ve Galectin-3 artıklarını çapraz bağlayarak homotipik hücre adezyonuna ve hücre kümelenmesine aracılık eder. Çalışmamızda metastatik hastalarda yüksek serum Galectin-3 BP seviyelerinin elde edilmesi, bu mekanizmanın, kanser hücrelerinin kanda dolaşması ve metastaz yapabilmesi için çok önemli bir olay olduğunu kanıtlamıştır. Daha önce yapılan çalışmalarla da Galectin-3 BP' yi yüksek seviyelerde ifade eden hücrelerin metastatik potansiyele sahip olduğu da gösterilmiştir (89).

Astrositoma (grad II), anaplastik astrositoma (grad III) ve glioblastoma (grad IV) tanısı almış hasta gruplarında yapılan bir Galectin-3 ekspresyonu çalışmasında, düşük graddan yüksek gradlı tümör grubuna doğru Galectin-3 ekspresyonunda bir azalma görülmüş ve bu azalma, malignite ilerlemesiyle ilişkilendirilmiştir (103). Çalışmamızda ex olmuş hastalarda ve metastatik hastalardaki serum Galectin-3 BP seviyelerinin, yeni

tanı almış, tedavi alan ve takip altındaki hastaların serum Galectin-3 BP seviyelerinden yüksek olması bununla açıklanabilir. Sırasıyla (yeni, tedavi, takip, ex) hasta gruplarının serum seviyelerine bakıldığında ciddi bir artış görülmüştür. Bu yüzden hasta gruplarının kendi aralarındaki istatistiksel analizleri yapılmış ve yeni hasta-tedavideki hasta ($p= 0.045$) ile yeni hasta-takipteki hasta grupları ($p= 0.024$) arasında istatistiksel anlamlılık bulunmuştur. Galectin-3 BP düzeyinin belirlenmesi için beyin omurilik sıvısının materyal olarak kullanılmasının daha anlamlı sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz. Çünkü her hasta grubunda Galectin-3 BP' nin seruma geçemediği, geçmeye başladığı zaman da hastanın sağ kalma süresinin yetmediği kanısındayız.

Galectin-3 BP serum seviyelerinin tanıdan terminal döneme kadar hasta gruplarında ortalama değerlerinin giderek arttığı görülmüştür. Galectin-3 BP testi sonuçlarına göre tedaviyle hastalığa yanıt alınmadığını düşünmekteyiz.

NSE, özellikle nöronlarda ifade edilmesine rağmen biyolojik sıvılarda da yüksek stabiliteye sahiptir ve nöronal membranlar hasar gördüğünde kolaylıkla beyin omurilik sıvısına ve ekstrasellüler ortama yayılabilir. Bu nedenle, BOS-NSE düzeyinin belirlenmesinin nöronal hasar için iyi bir belirteç olduğu düşünülmektedir (76, 77). Bununla ilgili inme, kafa yaralanması, anoksik ensefelopati, ensefalit, beyin metastazı, epileptikus gibi pek çok vakada nöronal hasarın şiddetini belirlemede BOS-NSE düzeyinin güvenilir tahminler verdiğiyle de ilgili çalışmalar mevcuttur (79, 80, 104, 105). Ancak BOS-NSE' nin nörodejeneratif hastalıkların erken evrelerinde artmasına rağmen, hastalık süresince adım adım bir azalma görüldüğü de ileri sürülmüştür (82).

NSE, uzun zamandır apud türevli tümörler, küçük hücreli akciğer kanseri ve nöroblastoma için tümör belirteci olarak rutinde kullanılmaktadır. Yardımcı testler sayesinde nörolojik fonksiyon değerlendirilmesi, nöronal hasar sonrası hasta serumlarında NSE' nin ölçülmesi uzun dönem prognoz değerlendirilmesine yardımcı olmasıyla kullanımı gelişmiştir (106, 107).

Glioblastom tanısı almış hastalarla yapılan bir çalışmada yüksek NSE ekspresyonu kısa sağkalımla ilişkilendirilmiştir ve ortalama sağkalım süresi 297 gün olarak belirtilmiştir (108).

62 beyin tümörlü hastada yapılan NSE çalışmasında, sağlıklı yetişkinlerde serum NSE seviyeleri 4.1-8.9 ng/ml ($n=15$), BOS-NSE seviyeleri 4.9-7.3 ng/ml ($n=3$), malign

gliomalarda ve nöroektodermal tümörlü hastaların serum NSE seviyeleri ortalaması 22.3 ng/ml olarak ölçülmüştür (109).

138 prostat kanserli hastada yapılan bir çalışmada NSE seviyelerinin radyoterapi sonrasında arttığı, tedavi öncesi NSE seviyelerinin de sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (110).

Primeri bilinmeyen 63 metastatik hastanın serum NSE seviyelerinin kemoterapiye cevapla korele olduğu saptanmıştır (111).

100 prostat kanserli ve 47 lenfomalı hastada yapılan çalışmada serum NSE düzeyleri akciğer kanseri (n=35) ve periferik sinir tümörleri (n=35) kadar olmasa da sağlıklı bireylere göre yüksek bulunmuştur (112).

Serum NSE seviyelerinin nöroblastom dışındaki beyin tümörlerinde anlamlı sonuçlar vermediği ve rutinde tanı ile takipte faydalı olmadığı bilinmesine rağmen çalışmamızda karşılaştırma açısından diğer beyin tümör tiplerinde de seviyelerine bakıldı. Çocuk nöroblastom ve yetişkin nöroendokrin tümörler dışında rutinde yeri olmadığı doğrulandı.

Çalışmamızda yetişkin ve çocuk beyin tümörlü hastalarda kontrol grubuna göre serum NSE düzeylerini belirledik. Serum NSE düzeylerinde tüm çocuk hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır ($p= 0.112$). Yetişkin kontrol grubunun serum NSE ortalaması (15.28 ± 6.82 ng/ml) tüm yetişkin hastaların serum NSE ortalamasından (11.71 ± 11.45 ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.009$).

Serum NSE düzeyleri için yetişkin, çocuk (yeni, tedavi, takip, ex, metastatik) ve metastatik hasta grupları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Yeni tanı almış hastalar ile tedavi hastaları arasında ($p= 0.061$), yeni tanı almış hastalar ile takip hastaları arasında ($p=0.657$), yeni tanı almış hastalar ile ex olmuş hastalar arasında ($p=0.116$), tedavi hastaları ile takip hastaları arasında ($p=0.155$), tedavi hastaları ile ex olmuş hastalar arasında ($p= 0.825$) ve takip hastaları ile ex olmuş hastalar arasında ($p=0.233$) istatistiksel olarak anlamlılık elde edilememiştir.

Yasasever V. ve arkadaşlarının 124 sağlıklı (50 erkek, 74 kadın) yetişkinde yaptığı bir çalışmada, Türk populasyonunun NSE seviyelerinin ($\bar{x}=20.55$ ng/ml), Avrupa populasyonuna ($\bar{x} < 12.5$ ng/ml) göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu farklılığın

da etnik ve jeografik etkenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (113). Bizim çalışmamızla da sağlıklı yetişkin ($x = 15.28$ ng/ml) ve çocukların ($x = 15.51$ ng/ml) serum NSE seviyelerinin beyin tümörlü yetişkin ($x = 11.71$ ng/ml) ve çocuk ($x = 14.36$ ng/ml) grubundan daha yüksek bulunmuş olup, Türk populasyonunda, özellikle sağlıklı yetişkin ve çocuklarda NSE düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür.

GGT, aşırı alkol kullanımında ve karaciğer fonksiyon bozukluğunda önemli bir belirteç olarak uzun yıllardır rutinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda, kardiyovasküler bozukluklarla, hipertansiyonla, tip II diyabetle, metabolik sendromla, renal bozuklukla ve kanserle de ilişkisi gösterilmiştir (114-116).

Vienna General Hastanesinde yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada GGT seviyeleri kadınlarda >9 U/L, erkeklerde >14 U/L bulunmuştur ve kanserle, hepatobiliyer hastalıklarla, vasküler mortaliteyle istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir ($p < 0.001$) (117).

Tatjana Simic ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 156 renal hücre karsinomlu (RCC) ve 60 metastatik hastada yapılan bir çalışmada, serum GGT düzeylerinin metastatik RCC'li hastalar için önemli bir belirteç olduğu savunulmuştur. Özellikle hem karaciğer, hem de kemik metastazlı hasta grubunda serum GGT düzeyleri ortalamasını 360 ± 134 U/L olarak tespit etmişlerdir (118).

239 metastatik kolon kanserli hastada yapılan bir çalışmada GGT'nin sağkalım belirlemede ve kemoterapiye cevapta prediktif ve prognostik bir biyokimyasal belirteç olduğu da belirtilmiştir (119).

Grimm C ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tedavi öncesi 567 epitelyal over kanserli hastanın serum GGT düzeylerine bakılmış ve tedavi öncesi yüksek serum GGT düzeylerinin tümör derecesi ve bu hastaların düşük sağkalımıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (120).

Yang F ve arkadaşları, 639 rezektabl skuamöz hücreli karsinomlu hastada yaptıkları bir çalışmada, tedavi öncesi serum GGT düzeylerinin hastalıksız sağkalım ve tüm sağkalım için prognostik bir parametre olduğunu öne sürmüşlerdir (121).

26 astrositik gliomalı hastada yapılan bir ekspresyon çalışmasında GGT, normal beyin dokusunda ifade edilemezken, grad III astrositomalı hastalarda yüksek oranlarda ifade edilmiştir (122).

Çalışmamızda yetişkin ve çocuk beyin tümörlü hastalarda kontrol grubuna göre serum GGT düzeylerini belirledik. Toplam yetişkin ve çocuk hasta grubunda serum GGT seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu (yetişkin $p=0.0001$, çocuk $p=0.031$). Yeni, tedavi, takip, ex yetişkin ile çocuk hasta grupları ve metastatik grup ayrı ayrı değerlendirilmiş olup, tüm hasta gruplarının serum GGT seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (yetişkin grupta $p=0.0001$, çocuk grubunda $p=0.05$)

Çalışmamıza dahil edilen 19 yetişkin metastatik beyin tümörlü hastadan (125.95 ± 184.89 U/L) sonra en yüksek GGT serum düzeyleri çocukta tedavi alan hasta (39.13 ± 71.92 U/L) grubunda bulunmuştur. Çünkü radyoterapi tedavisi kanserli hücrelerin büyümesini durdururken normal hücrelerde ve biyomoleküllerde de önemli hasarlara sebep olmaktadır. Radyasyon sonucu oluşan radikalik bileşikler biyomoleküllerde önemli hasarlara ve fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Bu tür etkilerin tespitinde özellikle beyin tümörlü yetişkin ve çocuk hastalarda serum GGT miktarının biyolojik bir belirleyici olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Aynı şekilde metastatik hastalarda da hastalığın takibi ve yeni metastazlarının (özellikle karaciğer) tespiti açısından yararlı olabileceği sonucuna varıldı.

Yaptığımız çalışma, farklı histopatolojide beyin tümörlü hasta serumlarında Galectin-3 BP, GGT ve NSE parametrelerinin hem birlikte çalışıldığı, hem de çocuk ve yetişkin olmak üzere 2 farklı grupta yapıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonuçları diğer literatür verileri ile birlikte değerlendirildiğinde, serum Galectin-3 BP seviyelerinin metastatik beyin tümörü riski açısından takipte faydalı bir belirteç olacağı sonucuna varıldı. Serum NSE düzeylerinin ise Türk popülasyonunda sağlıklı yetişkinlerde de yüksek seviyelerde bulunmasından dolayı nöroblastom dışındaki beyin tümörlerinin tanı ve takibinde çok fazla yerinin olmadığını doğrulamış bulunuyoruz. Serum GGT enzim düzeyinin pek çok kanser tipinde çok önemli bir yere sahip olmasıyla beraber özellikle beyin tümörünün takibinde kullanımının faydalı olabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Armstrong TS, Berger MS, Bondy M, Chang S, Chew T. Essential Guide to Brain Tumors. *National Brain Tumor Society*, 2012. Erişim; <http://www.biaak.us/sites/default/files/pdf/The-Essential-Guide-to-Brain-Tumors.pdf>.
2. Sinir Sistemi, Milli Eğitim Bakanlığı, Ankara, 2012; 7. Erişim; http://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Sinir%20sistemi.pdf
3. McKinney PC. Brain tumours: incidence, survival, and aetiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004; **75**: 12–17.
4. National Brain Tumor Foundation (NBTF) 2007. The essential guide to brain tumors. Erişim: 30.10.2008, www.braintumor.org.
5. Armstrong TS & Gilbert, MR Metastatic brain tumors: diagnosis, treatment and nursing interventions. *Clin J Oncol Nurs*, 2000; **4**: 217–225.
6. Hill CL, Nixon CS, Ruehmeier JL & Wolf LM. Brain Tumors. *Physical Therapy*, 2002; **82**: 496–502.
7. Smith GB ve Schnell S. Nursing care of patients with central nervous system disorders. İçinde L. S. Williams, & P. D. Hopper (Ed.), *Understanding medical surgical nursing* 2003; (2th ed.pp. 849–851).
8. Doolittle ND. State of the science in brain tumor classssification. *Seminars in Oncology Nursing*, 2004; **20**: 224–230.
9. American Association of Neuroscience Nurses. Guide to the care of the patient with craniotomy post–brain tumor resection. *AANN Reference Series for Clinical Practice* 2006; Erişim: 17.01.2012, <http://www.aann.org/pdf/cpg/aanncraniotomy.pdf>.
10. Collins VP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75**(Suppl II):ii2–ii11. doi: 10.1136 /jnnp.2004.040337.
11. Biernat W, Tohma Y, Yonekawa Y ve ark. Alterations of cell cycle regulatory genes in primary (de novo) and secondary glioblastomas. *Acta Neuropathol (Berl)* 1997; **94**: 303–9.
12. James CD, Carlbom E, Dumanski JP ve ark. Clonal genomic alterations in glioma malignancy stages. *Cancer Res* 1988; **48**: 5546–51.
13. Reifenberger G, Ichimura K, Reifenberger J ve ark. Refined mapping of 12q13-q15 amplicons in human malignant gliomas suggests CDK4/SAS and MDM2 as independent amplification targets. *Cancer Res* 1996; **56**: 5141–5.
14. Ichimura K, Bolin MB, Goike HM ve ark. Dereglulation of the p14ARF/ MDM2/p53 pathway is a prerequisite for human astrocytic gliomas with G1-S transition control gene abnormalities. *Cancer Res* 2000; **60**: 417–24.
15. McCormack BM, Miller DC, Budzilovich GN ve ark. Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults—1977–1988. *Neurosurgery* 1992; **31**: 636–42; discussion 642.
16. Simpson JR, Horton J, Scott C ve ark. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive radiation therapy oncology group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiation Oncol Biol Physics* 1993; **26**: 239–44.
17. Rausing A, Ybo W, Stenflo J. Intracranial meningioma—a population study of ten years. *Acta Neurol Scand* 1970; **46**: 102–10.
18. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 2003; **29**: 533–40.

19. Mehta M, Vogelbaum MA, Chang S ve ark. Neoplasms of the central nervous system. İçinde DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. pp, 1700-49.
20. Hutter A, Schweteye KE, Bierhals AJ ve ark. Brain neoplasms: epidemiology, diagnosis, and prospects for cost-effective imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2003; **13**: 237-50, x-xi.
21. Schaefer PW, Budzik RF Jr, Gonzalez RG. Imaging of cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am* 1996; **7**: 393-423.
22. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler D ve ark. WHO classification of tumours of the central nervous system. *IARC Press, Lyon* 2007.
23. Fritz A, Percy C, Jack A ve ark. International classification of diseases for oncology. 3rd ed. *World Health Organization, Geneva* 2000.
24. Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS). Statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2004-2005. 2009; Erişim: 06.01.2013, <http://www.cbtrus.org/reports/2009-NPCR-04-05/CBTRUS-NPCR2004-2005-Report-.pdf>.
25. Türk Tabipler Birliği (TTB). Türkiye Cumhuriyeti sağlık istatistikleri. (2. Baskı, sy.43-62). Ankara: *Türk tabipler birliği yayınları* 2006.
26. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M ve Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: Current concepts and review of the literature. *Neuro-oncology*, 2002; **4**: 278-299.
27. Smeltzer SC ve Bare BG. Brunner & suddarth's textbook of medical surgical nursing. (10th Edition, pp.1970–1977). *USA: Lippincott Williams & Wilkins* 2005.
28. Soffietti R, Ruda R ve Mutani R. Management of brain metastases. *Journal of Neurology*, 2002; **249**: 1357-1369.
29. Coleman MP, Babb P, Damiecki D ve ark. Cancer survival trends in England and Wales, 1971–1995: deprivation and NHS region. *Studies in medical and population subjects* no. 61. London: Stationery Office, 1999.
30. Davis FG, McCarthy BJ. Current epidemiological trends and surveillance issues in brain tumours. *Expert Rev Anticancer Ther* 2001; **1**: 395–401.
31. Taylor AJ, Little MP, Winter DL ve ark. Population-Based Risks of CNS Tumors in Survivors of Childhood Cancer: The British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 5287-93.
32. Schlehofer B, Blettner M, Preston-Martin S, Niehoff D, Wahrendorf J, Arslan A, Ahlbom A, Choi WN, Giles GG, Howe GR, Little J, Ménégos F ve Ryan P. Role of medical history in brain tumour development: Results from the International Adult Brain Tumour Study. *Int. J. Cancer* 1999; **82**: 155-160.
33. Berleu MP ve Cordier S. The role of chemical, physical, or viral exposures and health factors in neurocarcinogenesis: Implications for epidemiologic studies of brain tumors. *Cancer Causes Control* 1995; **6**: 240-256.
34. Preston-Martin S ve Mack W. Neoplasms of the nervous system. İçinde Schottenfeld D ve Fraumeni JF Jr. *Cancer Epidemiology and Prevention*. İkinci basım. New York: Oxford University Press. 1996; 1231-1281.
35. Boffetta P, Tredaniel J ve Greco A. Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: A metaanalysis. *Environ. Health Perspect.* 2000; **108**: 73-82.
36. Norman MA, Holly EA ve Preston-Martin S. Childhood brain tumors and exposure to tobacco smoke. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1996; **5**: 85-91.

37. DeAngelis LM: Brain tumors. *N Engl J Med* 2001; **344**: 114-23.
38. Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon, France: *International Agency for Research on Cancer* 2000.
39. Buckner JC. Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin Oncol.* 2003; **30**: 10-4.
40. Hoang-Xuan K, Sanson M, Thillet J. Molecular changes in gliomas. *Curr Opin Oncol.* 2004; **16**: 607-13.
41. Brain and spinal cord. İçinde Edge SB, Byrd DR, Compton CC ve ark. AJCC Cancer Staging Manual. 7. basım. New York, NY: *Springer* 2010; pp 593-7.
42. Buckner JC, Brown PD, O'Neill BP, Meyer FB, Wetmore CJ ve Uhm CH. Central nervous system tumors. *Mayo Clinic Proceedings*, 2007; **82**: 1271–1286.
43. Chandana SR, Movva S, Arora M, Singh T. Primary brain tumors in adults. *Am Fam Physician.* 2008; **77**: 1423-30.
44. Fitzsimmons B ve Bohan E. Common neurosurgical and neurological disorders. İçinde Morton PG, Fontaine D, Hudak CM & Gallo BM (Ed.). *Critical care nursing a holistic approach* 2004; (8. baskı. 796–838), USA.
45. Laskowski-Jones, L. Nursing management acute intracranial problems. İçinde Lewis SL, Heitkemper MM, Dirksen SR, Q'Brien PG & Bucher L (Ed.). *Medical Surgical Nursing Assessment and Management of Clinical Problems Volume 2* 2007; (7. Baskı 1467–1501), Mosby Elsevier.
46. Camp-Sorrell D ve Hawkins RA. (Editör). Clinical Manual for the Oncology Advanced Practice Nurse. *Oncology Nursing Society*, 2006.
47. McKinney PA, Feltbower RG, Parslow RC, Lewis IJ, Glaser AW, Kinsey SE. Patterns of childhood cancer by ethnic group in Bradford, UK 1974-1997. *Eur J Cancer*, 2003; **39**: 92-97.
48. Rabinovich GA ve ark. An emerging role for galectins in tuning the immune response: lessons from experimental models of inflammatory disease, autoimmunity and cancer. *Scand J Immunol* 2007; **66**: 143-158.
49. Liu FT ve Rabinovich GA. Galectins as modulators of tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2005; **5**: 29-41.
50. Barondes SH, Cooper DN, Gitt MA, Leffler H, Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins, *J Biol Chem* 1994; **269**: 20807–10.
51. Koths K, Taylor E, Halenbeck R, Casipit C, Wang A. Cloning and characterization of a human Mac-2-binding protein, a new member of the superfamily defined by the macrophage scavenger receptor cysteine-rich domain, *J Biol Chem* 1993; **268**: 14245–9.
52. Ullrich A, Sures I, D'Egidio M, Jallal B, Powell TJ, Herbst R, Dreps A, Azam M, Rubinstein M, Natoli C ve ark. The secreted tumor-associated antigen 90K is a potent immune stimulator. *J Biol Chem* 1994; **269**: 18401–7.
53. Iacobelli S, Arno E, D'Orazio A, Coletti G. Detection of antigens recognized by a novel monoclonal antibody in tissue and serum from patients with breast cancer. *Cancer Res* 1986; **46**: 3005–10.
54. Sasaki T, Brakebusch C, Engel J, Timpl R. Mac-2 binding protein is a cell-adhesive protein of the extracellular matrix which self-assembles into ring-like structures and binds beta1 integrins, collagens and fibronectin. *EMBO J* 1998; **17**: 1606–13.
55. Rabinovich GA, Baum LG, Tinari N ve ark. Galectins and their ligands: Amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response? *Trends Immunol* 2002; **23**: 313–320.

56. Grassadonia A, Tinari N, Iurisci I ve ark. 90K (Mac-2 BP) and galectins in tumor progression and metastasis. *Glycoconj J* 2004; **19**: 551e6
57. Iacobelli S, Sismondi P, Gai M ve ark. Prognostic value of a novel circulating serum 90K antigen in breast cancer. *Br J Cancer* 1994; **69**: 172e6.
58. Marchetti A, Tinari N, Buttitta F ve ark. Expression of 90K (Mac-2 BP) correlates with distant metastasis and predicts survival in stage I non-small cell lung cancer patients. *Cancer Res* 2002; **62**: 2535e9.
59. Pastorino F, Mumbengegwi DR, Ribatti D, Ponzoni M, Allen T. Increase of therapeutic effects by treating melanoma with targeted combinations of c-myc antisense and doxorubicin *J Control Release* 2008; **126**: 85–94.
60. Chiesa S, Prigione I, Morandi F, Buoncompagni A, Picco P, Bocca P, Martini A, Pistoia V, Gattorno M. Cytokine flexibility of early and differentiated memory T helper cells in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004; **31**: 2048–2054.
61. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. *Lancet* 2007; **369**: 2106–2120.
62. Inohara H, Akahani S, Kohts K, Raz A, Interactions between galectin-3 and Mac-2-binding protein mediate cell-cell adhesion. *Cancer Res* 1996; **56**: 4530–4.
63. Matarrese P, Fusco O, Tinari N, Natoli C, Liu FT, Semeraro ML, Malorni W, Iacobelli S. Galectin-3 overexpression protects from apoptosis by improving cell adhesion properties. *Int J Cancer* 2000; **85**: 545–54.
64. Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı, Hematoloji ve Seroloji Bölümü, 2. baskı. Ed: Mehmetoğlu D. Konya 2002; 150.
65. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper G. Gamma-glutamyl transferase: Determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *American Journal of Epidemiology* 1995; **142**: 699-708
66. Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Ann Rev Biochem* 1983; **52**: 711 –60.
67. Griffith O, Meister A. Translocation of intracellular glutathione to membrane-bound γ -glutamyl transpeptidase as a discrete step in the γ -glutamyl cycle. Glutathionuria after inhibition of transpeptidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; **76**: 268 –72.
68. Meister A. Mitochondrial changes associated with glutathione deficiency. *Biochim Biophys Acta*. 1995; **1271**: 35-42.
69. Paolicchi A, Minotti G, Tonarelli P ve ark. Gamma glutamyl transpeptidase-dependent iron reduction and LDL oxidation: A potential mechanism in atherosclerosis. *J Investig Med* 1999; **47**: 151-160.
70. Christoph Schäfer, Carsten Fels, Matthias Brucke ve ark. Gamma-Glutamyl Transferase Expression in Higher-grade Astrocytic Glioma. *Acta Oncologica* 2001; 4: pp. 529–535.
71. Pompella A, De Tata V, Paolicchi A ve Zunino F. Expression of gamma-glutamyltransferase in cancer cells and its significance in drug resistance. *Biochem Pharmacol* 2006; **71**: 231-238.
72. Shi M, Gozal E, Choy HA ve Forman HJ. Extracellular glutathione and gamma-glutamyl transpeptidase prevent H₂O₂- induced injury by 2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinone. *Free Rad Biol Med* 1993; **15**: 57-67.
73. Hochwald SN, Rose DM, Brennan MF ve Burt ME. Elevation of glutathione and related enzyme activities in high-grade and metastatic extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 1997; **4**: 303-309.
74. Godwin AK, Meister A, O'Dwyer PJ, Huang CS, Hamilton TC ve Anderson ME. High resistance to cisplatin in human ovarian cancer cell lines is associated with

- marked increase of glutathione synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, **89**: 3070-3074.
75. Fletcher L, Rider CC ve Taylor CB. Enolase isoenzymes. III. Chromatographic and immunological characteristics of rat brain enolase. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1976; **452**: 245-252.
 76. Marangos PJ & Schmechel DE. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Annual Review of Neuroscience* 1987; **10**: 269-295.
 77. Marangos PJ, Schmechel D, Parma AM, Clark RL ve Goodwin FK. Measurement of neuron-specific (NSE) and non-neuronal (NNE) isoenzymes of enolase in rat, monkey and human nervous tissue. *Journal of Neurochemistry* 1979; **33**: 319-329.
 78. Anastasiades KD, Mullins RE ve Conn RB. Neuron-specific enolase. Assessment by ELISA in patients with small cell carcinoma of the lung. *American Journal of Clinical Pathology* 1987; **87**: 245-249.
 79. Royds JA, Timperley WR ve Taylor CB. Levels of enolase and other enzymes in the cerebrospinal fluid as indices of pathological change. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1981; **44**: 1129-1135.
 80. Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J, Rundstrom G, Mendel- Hartvig I, Esscher T ve Pahlman S. S-100 protein and neuronspecific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 1987; **18**: 911-918.
 81. Studahl M, Rosengren L, Gunther G ve Hagberg L. Difference in pathogenesis between herpes simplex virus type 1 encephalitis and tick-borne encephalitis demonstrated by means of cerebrospinal fluid markers of glial and neuronal destruction. *Journal of Neurology* 2000; **247**: 636-642.
 82. Cutler NR, Kay AD, Marangos PJ ve Burg C. Cerebrospinal fluid neuron specific enolase is reduced in Alzheimer's disease. *Archives of Neurology* 1986; **43**: 153-154.
 83. Lamerz R. NSE (Neuronen-spezifische Enolase), γ -Enolase. İçinde Thomas L(editör). *Clinical Laboratory Diagnosis*, TH-Books, Frankfurt, 1. basım 1998:979-981, 1998; **5**: 1000-1003.
 84. Martens P. Serum neuron-specific Enolase as a Prognostic Marker for Irreversible Brain Damage in Comatose Cardiac Arrest Survivors. *Acad Emerg Med* 1996; **3**: 126-131.
 85. Fizazi K, Cojean I, Pignon JP, Rixe O, Gatineau M, Hadeif S ve ark. Normal Serum Neuron Specific Enolase (NSE) Value after the First Cycle of Chemotherapy. *Cancer* 1998; **82**: 1049-1055.
 86. Ebert W, Hoppe M, Mulley TH, Drings P. Monitoring of Therapy in Inoperable Lung Cancer Patients by Measurement of CYFRA 21-1, TPA-TP, CEA and NSE. *Anticancer Res* 1997; **17**: 2875-2878.
 87. Sandwich-Type Electrochemiluminescence Immunosensor Based on PDDA-G@Lu-Au Composite for Alpha-Fetoprotein Detection Ning Gan, Jianguo Hou, Futao Hu, Yuting Cao¹, Tianhua Li, Lei Zheng, Jun Wang. *Int. J. Electrochem. Sci* 2011; **6**: 5146 – 5160.
 88. Mary Beth Myers. *The Immunoassay Handbook (Fourth Edition)* Chapter 7.17 – Elecsys® Immunoassay Systems, 2013; 603–607 DOI: 10.1016/B978-0-08-097037-0.00050-6.

89. Raz A, Lotan R. Endogenous galactoside-binding lectins: A new class of functional tumor cell surface molecules related to metastasis. *Cancer Metastasis* 1987; **6**: 433–52.
90. Inufusa H, Nakamura M, Adachi T, Aga M, Kurimoto M, Nakatani Y, Wakano T, Miyake M, Okuno K, Shiozaki H, Yasutomi M. Role of galectin-3 in adenocarcinoma liver metastasis. *Int J Oncol* 2001; **19**: 913–9.
91. Song YK, Billiar TR, Lee YJ. Role of galectin-3 in breast cancer metastasis: Involvement of nitric oxide. *Am J Pathol* 2002; **160**: 1069–75.
92. Honjo Y, Nangia-Makker P, Inohara H, Raz A. Down-regulation of galectin-3 suppresses tumorigenicity of human breast carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 2001; **7**: 661–8.
93. Iurisci I, Tinari N, Natoli C, Angelucci D, Cianchetti E, Iacobelli S. Concentrations of galectin-3 in the sera of normal controls and cancer patients. *Clin Cancer Res* 2000; **6**: 1389–93.
94. Xu XC, el-Naggar AK, Lotan R. Differential expression of galectin-1 and galectin-3 in thyroid tumors: Potential diagnostic implications. *Am J Pathol* 1995; **147**: 815–22.
95. Chiariotti L, Berlingieri MT, Battaglia C, Benvenuto G, Martelli ML, Salvatore P, Chiappetta G, Bruni CB, Fusco A. Expression of galectin-1 in normal human thyroid gland and in differentiated and poorly differentiated thyroid tumors. *Int J Cancer* 1995; **64**: 171–5.
96. Camby I, Belot N, Rorive S, Lefranc F, Maurage CA, Lahm H, Kaltner H, Hadari Y, Ruchoux MM, Brotchi J, Zick Y, Salmon I, Gabius HJ, Kiss R. Galectins are differentially expressed in supratentorial pilocytic astrocytomas, astrocytomas, anaplastic astrocytomas and glioblastomas, and significantly modulate tumor astrocyte migration. *Brain Pathol* 2001; **11**: 12–26.
97. Lotan R, Ito H, Yasui W, Yokozaki H, Lotan D, Tahara E. Expression of a 31-kDa lactoside-binding lectin in normal human gastric mucosa and in primary and metastatic gastric carcinomas. *Int J Cancer* 1994; **56**: 474–80.
98. Berberat PO, Friess H, Wang L, Zhu Z, Bley T, Frigeri L, Zimmermann A, Buchler MW. Comparative analysis of galectins in primary tumors and tumor metastasis in human pancreatic cancer. *J Histochem Cytochem* 2001; **49**: 539–49.
99. Iacobelli S, Arno E, Sismondi P, Natoli C, Gentiloni N, Scambia G, Giali M, Cortese P, Panici PB, Mancuso S. Measurement of a breast cancer associated antigen detected by monoclonal antibody SP-2 in sera of cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1988; **11**: 19–30.
100. Marchetti A, Svec J, Hlavay E, Veselovska Z, Castagna M, Squartini F. Morphologic and antigenic properties of mouse mammary tumor virus produced in a hormone-responsive fashion by C57Bl/10 mammary tumors of non-viral origin. *Tumori*. 1988; **74**: 261–7.
101. Rea A, Calmieri G, Tinari N, Natoli C, Tagliaferro P, Morabito A, Grassadonia A, Bianco AR, Iacobelli S. 90K is a serum marker of poor prognosis in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Oncol Rep* 1994; **1**: 723–5.
102. Fornarini B, D'Ambrosio C, Natoli C, Tinari N, Silingardi V, Iacobelli S. Adhesion to 90K (Mac-2 BP) as a mechanism for lymphoma drug resistance in vivo. *Blood* 2000; **96**: 3282–5.
103. Gordower L, Decaestecker C, Kacem Y, Lemmers A, Gusman J, Burchert M, Danguy A, Gabius H, Salmon I, Kiss R, Camby I. Galectin-3 and galectin-3-binding

- site expression in human adult astrocytic tumours and related angiogenesis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1999; **25**: 319-30.
104. Hay E, Royds JA, Davies-Jones GA, Lewtas NA, Timperley WR ve Taylor CB. Cerebrospinal fluid enolase in stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1984; **47**: 724-729.
 105. Roine RO, Somer H, Kaste M, Viinikka L ve Karonen SL. Neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. Prediction by cerebrospinal fluid enzyme analysis. *Archives of Neurology* 1989; **46**: 753-756.
 106. Zeltzer PM, Marangos PJ, Parma AM, Sather H, Dalton A, Hammond D ve ark. Raised neuron-specific enolase in serum of children with metastatic neuroblastoma. A report from the Children's Cancer Study Group. *Lancet* 1983; **2**: 361-363.
 107. Abrams J, Doyle LA and Aisner J. Staging, prognostic factors, and special considerations in small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1988; **15**: 261-277.
 108. Tao Yan, Kai Ove Skaftnesmo, Lina Leiss, Linda Sleire, Jian Wang, Xingang Li1 ve Per Øyvind Enger, Yan ve ark. *BMC Cancer* 2011; **11**: 524, <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/11/524>.
 109. Taomoto K, Kokunai T, Okuda T, Tamaki N, Matsumoto S, Hashimoto N. The value of neuron specific enolase (NSE) in patients with brain tumors. *No To Shinkei* 1987 Feb; **39**: 169-73.
 110. Lilleby W, Paus E, Skovlund E, Fosså SD. Prognostic value of neuroendocrine serum markers and PSA in irradiated patients with pN0 localized prostate cancer. *Prostate* 2001; **46**: 126-33.
 111. Pejčić I, Vrbić S, Filipović S ve ark. Significance of serum tumor markers monitoring metastases in carcinomas of unknown primary site. *Vojnosanit Pregl* 2010; **67**: 723-31.
 112. Bilgin E, Dizdar Y, Serilmez M, Soydinc HO, Yasasever CT, Duranyildiz D, Yasasever V. For which cancer types can neuron-specific enolase be clinically helpful in Turkish patients? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; **14**: 2541-4.
 113. Vildan Yasasever, Rasim Meral, Hakan Çamlıca, Derya Duranyıldız, Nejat Dalay. Serum NSE levels in the Turkish population. *Journal of Tumor Marker* 1999; **14**: 3.
 114. Whitfield JB. Gamma-glutamyltransferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001; **38**: 263-355.
 115. Emdin M, Passino C, Pompella A ve Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase as a cardiovascular risk factor. *Eur Heart J* 2006; **27**: 2145-2146.
 116. Ryu S, Chang Y, Kim DI, Kim WS ve Suh BS. Gama-glutamyltransferase as a predictor of chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. *Clin Chem* 2007; **53**: 71-77.
 117. Kazemi-Shirazi L, Endler G, Winkler S, Schickbauer T, Wagner O ve Marsik C. Gamma-glutamyltransferase and long-term survival: is it just the liver? *Clin Chem* 2007; **53**: 940-946.
 118. Simic T, Mimic-Oka J, Dragicevic D ve ark. Glutathione metabolism in renal cell carcinoma: an enzyme based approach. *Nephrol. Dial. Transplant* 1998; **13**: A7.
 119. He WZ, Guo GF, Yin CX, Jiang C, Wang F, Qiu HJ, Chen XX, Rong RM, Zhang B, Xia LP. Gamma-glutamyl transpeptidase level is a novel adverse prognostic indicator in human metastatic colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2013 Aug; **15**: e443-52. doi: 10.1111/codi.12258.
 120. Grimm C, Hofstetter G, Aust S, Mutz-Dehbalaie I, Bruch M, Heinze G, Rahhal-Schupp J, Reinthaller A, Concin N ve Polterauer S. Association of gamma-

- glutamyltransferase with severity of disease at diagnosis and prognosis of ovarian cancer. *British Journal of Cancer* 2013; **109**: 610–614.
121. Yang F, Zhang S, Yang H, Luo K, Wen J, Hu Y, Hu R, Huang Q, Chen J, Fu J. Prognostic significance of gamma-glutamyltransferase in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2014 Apr 27; doi: 10.1111/dote.12227.
122. Schäfer C, Fels C, Brucke M, Holzhausen HJ, Bahn H, Wellman M, Visvikis A, Fischer P, Rainov NG. Gamma-glutamyl transferase expression in higher-grade astrocytic glioma. *Acta Oncol.* 2001; **40**: 529-35.

FORMLAR

HASTA BİLGİLENDİRME ve GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

I-Araştırmayla İlgili Bilgi

ÇALIŞMA ADI: BEYİN TÜMÖRLÜ HASTALARDA “GALECTIN-3 BP”, “NSE” VE “GGT” DÜZEYLERİ

Tez Öğrencisi: Biyokim. Ece AKŞİT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Vildan YASASEVER

Amaç: Planlamış olduğumuz bu çalışmada çocuk ve yetişkin beyin tümörlü hastalarda diagnostik ve prognostik önemi olabilecek Galectin – 3BP, GGT ve NSE serum değerleri belirlenecektir. Aynı parametreler sağlıklı kontrollerden alınacak serum örnekleri de değerlendirilerek karşılaştırılacaktır.

Çalışmada tanıları patolojik olarak konulmuş beyin tümörlü çocuk (56 hasta), yetişkin (90 hasta) ve sağlıklı 30 kişinin (15 çocuk, 15 yetişkin) serumları materyal olarak kullanılacaktır. İ.Ü Onkoloji Enstitüsü Kanser Biyokimyası Bilim Dalı Laboratuarlarında yapılacak deneyler sonucu elde edilecek sonuçlar sağlıklı kontroller ile karşılaştırılacaktır.

Çalışma ilerlerken eğer gerekli görülürse ayrılan serum örneklerinde başta belirtilen parametrelerin dışında başka biyokimyasal testler de çalışılacaktır.

Konunun Özgünlüğü ve Bilimsel Önemi: Klinik olarak daha önce farklı histopatolojide beyin tümörlü hasta serumlarında Galectin–3 BP, GGT ve NSE parametrelerinin hem birlikte çalışıldığı hem de çocuk ve yetişkin olmak üzere 2 farklı grupta yapılan benzer araştırma yapılmamıştır. elde edilecek sonuçların beyin tümörlü yetişkin ve çocuk hastaların tanı ve takibinde klinik bulgularla birlikte faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Planlamış olduğumuz bu çalışmaya beyin tümörlü [yeni tanı almış yetişkin, takip aşamasındaki yetişkin, ex olmuş yetişkin, tedavi aşamasındaki yetişkin, metastatik yetişkin, yeni tanı almış çocuk, takip aşamasındaki çocuk, ex olmuş çocuk, tedavi aşamasındaki çocuk hasta gruplarının dahil edilmesi ile her grup arasındaki olası farklar

belirlenerek bu parametrelerin kanserin ilerlemesindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Bu bağlamda klinik olarak faydalı bir çalışma olacağı kanaatindeyiz.

Yönetim Düzeni: Proje yöneticisi, çalışmanın sürdürülmesi için birimler arasındaki iletişimi sağlayacak ve deneysel çalışmalarda yer alacaktır. Proje yöneticisi konuyla ilgili literatür bilgilerinin toplanması ve değerlendirilmesi, hastalardan alınan serum örneklerinin uygun koşullarda saklanması, deneylerin yapılması, verilerin değerlendirilmesi ve sonuçların klinik anlamda karşılaştırılması ve değerlendirilmesi aşamalarından sorumludur.

İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü'ndeki araştırmacılar, hastaların anamnezi alınarak ve gerekli muayeneleri yapılarak klinik olarak tanılarının konulması, serum örneklerinin uygun olarak alınması aşamalarında, görev alacaklardır.

Çalışma kapsamında yapılacak olan serumda bildirilen parametrelerin kantitatif düzeylerinin belirlenmesi proje yürütücüsünün bağlı olduğu İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Kanser Biyokimyası Bilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirilecektir.

II-Gönüllünün Haklarıyla İlgili Bilgi

Bu çalışmaya gönüllü olmaya karar verirsiniz bu bilgilendirilmiş olur (onay) formunu imzalamanız gerekecektir. Sadece kendi rızanız ile hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, tedaviniz esnasında doktorunuza danışılarak alınacak 7-10 cc.'lik kan örneğiniz ile bu bilimsel çalışmaya katılmış olacaksınız. Çalışma ilerlerken eğer gerekli görülürse ayrılan kan örneklerinizde başta belirtilen parametrelerin dışında başka biyokimyasal testler de çalışılacaktır. Kan alma sırasında kan alınan bölgede acı, morarma, kanama ya da diğer rahatsızlıklar meydana gelebilir, fakat bu güçlüklerin en aza indirilmesi için önlemler alınacaktır. Size kişisel bilgileriniz olarak sadece yaşıınız sorulacaktır. Etik kurullar inceleme amacıyla medikal kayıtlardaki kişisel medikal bilgilerinize ve bu çalışmadan elde edilen bilgilere erişebilirler. Medikal bilgilerinize erişim çalışma için gereken verilerin toplanması ve işlenmesi ile sınırlı olacaktır.

Araştırma amaçlı bu çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılarda ya da yayınlarda sunulabilir, ancak bu sunumlarda sizin kimliğiniz açıklanmayacaktır. Ayrıca sizden araştırma ile ilgili olarak herhangi bir maddi talepte bulunulmayacak ve size de herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Katılmaya karar verdikten sonra da herhangi bir zamanda bu çalışmaya katılma için olurunuzu geri çekebilir ve çalışmadan çıkabilirsiniz. Bu karar medikal tedavinizi etkilemeyecektir. ayrıca bu araştırmaya katılmaya karar verdiğiniz

takdirde ileriye dönük olarak hastalığınız hakkında elde edilecek bilgilerle bilim dünyasını konuyla ilgili olarak önemli derecede katkı sağlayacağınız kesindir. Gönüllü olmaya karar verdiğiniz ve bu bilgilendirilmiş gönüllü onay ve rıza formunu imzaladığınız takdirde yukarıda yazılanları okuyup kabul ettiğinizi ve hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın ailenizin bilgisi dahilinde sadece kendi rızanız ile karar verdiğinizi onaylamış olacaksınız.

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Sayın **Prof. Dr. Vildan YASASEVER**'in gözetiminde **Biyokim. Ece AKŞİT** tarafından İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, **Prof. Dr. Rasim Meral**'i 0212 414 24 34 no'lu telefondan ve İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü'nden arayabileceğimi biliyorum.

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

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-soyadı, İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-soyadı, İmzası, Görevi

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1162

Tarih : 28.08.2013

Konu : Prof. Dr. Vildan YASASEVER

Sayın Prof. Dr. Vildan YASASEVER
Onkoloji Enstitüsü Müdürlüğü

İlgil : Onkoloji Enstitüsü Müdürlüğü'nün 01/08/2013 gün ve 2131 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Ece AKŞİT'in yürüteceği 2013/1062 dosya numaralı "Beyin Tümörli Hastalarda "Galectin – 3 BP", "GGT" ve "NSE" Düzeyleri" başlıklı çalışma kurulumuzun 16/08/2013 gün ve 14 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	12/08/2013		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☒		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	☐	Açıklama	
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐		
	ILAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☒	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgu Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD	
	KARAR BELGELERİ	Karar No:14	Tarih: 16/08/2013	İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Modürliğinde görevli Prof. Dr. Vildan YASASEVER 'un sorumluluğunda ve Eee AKŞİT'in yürüttüğü yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU									
ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Sevdâ ÖZEL	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile ilişki
 ** :Toplantıda Bulunma

Bu karar araştırma projesinin etik açıdan değerlendirme sonucunu bildirmektedir. Klinik ilaç araştırması projeleri için, etik kurul onayı sonrasında, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğin 5/a maddesi gereğince, Sağlık Bakanlığına da başvurulması ve gerekli iznin alınması gerekmektedir.

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Beyin Tümörlü Hastalarda "Galectin – 3 BP", "GGT" ve "NSE" Düzeyleri"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Vildan YASASEVER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kanser Biokimyası			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Müdürlüğü			
	DESTEKLEYİCİ	İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
		Yüksek Doz Araştırması	☐		
		Diğer ise belirtiniz : Deneysel Araştırma			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	ÇOK MERKEZLİ	ULUSAL	ULUSLAR ARASI
		☒	☐	☒	☐

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ece	Soyadı	Akşit
Doğ.Yeri	Burdur	Doğ.Tar.	16.06.1989
Uyruğu	TC	TC Kim No	35695079970
Email	eceaksit@gmail.com	Tel	0505 7366746

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Lisans	Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Bölümü	2012
Lise	Burdur Anadolu Öğretmen Lisesi	2008

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	İyi	İyi	52.50	
Almanca	Orta	Zayıf	Zayıf		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	75,23657	72,34338	59,52858

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Word, Excel, Powerpoint	Çok iyi
SPSS 18 (PASW)	İyi