



**T.C.**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER KANSERİ OLAN HASTALARDA METASTAZIN  
SAPTANMASINDA TİYOL-DİSÜLFİD DENGESİ YOL  
GÖSTERİCİ BİR MARKER OLABİLİR Mİ?**

**Dr. Özkan KURT**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**KIRIKKALE**

**2017**

**T.C.**  
**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER KANSERİ OLAN HASTALARDA METASTAZIN  
SAPTANMASINDA TİYOL-DİSÜLFİD DENGESİ YOL  
GÖSTERİCİ BİR MARKER OLABİLİR Mİ?**

**Dr. Özkan KURT**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. Selim YALÇIN**

**KIRIKKALE**

**2017**

**T.C.**  
**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI**

İç hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan **“Akciğer kanseri olan hastalarda metastazın saptanmasında tiyol-disülfid dengesi yol gösterici bir marker olabilir mi?”** isimli çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr. Özkan KURT’un UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 23/ 10 /2017

Yrd. Doç. Dr. Selim YALÇIN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Onkolji Bilim Dalı Başkanı

Jüri Başkanı

Doç.Dr. Muhammed Bülent AKINCI

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı.

Üye

Doç. Dr. Aydın ÇİFÇİ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD.

Üye

## TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitime başladığım ilk günden bu yana desteğini bir an bile esirgemeyen,  
bilgi birikimini ve tecrübesini benimle paylaşan çok değerli hocam, tez danışmanım

Yrd. Doç. Dr. Selim YALÇIN'a,

Kemoterapi ünitesi sorumlu hemşiresi Sema CANYURT BAĞCI'ya,

Uzmanlık eğitim süresince her zaman desteğini hissettiğim aileme, içten  
teşekkürlerimle...

## ÖZET

**KURT Ö, Akciğer Kanseri Olan Hastalarda Metastazın Saptanmasında Tiyol-Disülfid Dengesi Yol Gösterici Bir Marker Olabilir Mi?, Kırıkkale Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2017.**

Araştırmamıza, 12.06.2016 - 12.06.2017 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvurmuş akciğer kanseri olan, İç Hastalıkları/Tıbbi Onkoloji Kliniği ve Göğüs Hastalıkları Kliniği tarafından takibi yapılan 75 hasta dahil edilmiştir. Tanımlayıcı tipte bir çalışmadır.

Vücudumuzda tiyol-disülfid dengesi yaşamsal öneme sahiptir. Dinamik tiyol/disülfid denge durumunun; antioksidan savunmada, zararlı maddelerin uzaklaştırılmasında, hücre ölümünde, enzim aktivitelerinin düzenlenmesinde, transkripsiyon ve hücrel sinyal iletimi mekanizmalarında kritik rolleri vardır. Anormal tiol/disülfid denge düzeyleri; diyabetes mellitus, kalp-damar hastalıkları, kanser, kronik böbrek yetmezliği, Parkinson, Alzheimer, Multiple sklerozis ve karaciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların oluşmasında etkenlerden biridir.

Amacımız; akciğer kanserli hastalarda daha önce hiç kullanılmamış yeni ve kolay bir biyokimyasal test olan tiyol/disülfid dengesine bakılarak metastazların tespit edilme durumunun değerlendirilmesidir.

Hastaların yaş ortalaması  $62,8 \pm 8,6$  yıldır. %54,7'si ileri evre akciğer kanseridir. %42,7'si adenokanser, %41,3'ü squamöz hücreli kanser, %13,3'küçük hücreli kanser, %2,7'si ise diğer akciğer kanseridir. İleri evre akciğer kanserli hastaların disülfid değeri, erken evre akciğer kanserli hastalardan yüksektir ( $p < 0.001$ ). İleri evre akciğer kanserli hastalar ile erken evre akciğer kanserli hastaların native tiyol ve total tiyol değerleri arasında bir fark bulunamamıştır ( $p=0,132$  ,  $p=0,730$ ). İleri evre akciğer kanserli hastaların SS/SH (%) ve SS/ total SH (%) ortalamaları erken evre hastalardan yüksek ( $p=0,005$  ,  $p=0,002$ ), SH/ total SH (%) ortalaması ise düşüktür( $p=0,002$ ).

Sonuç olarak, ileri evre akciğer kanserli hastalarda disülfid değeri , SS/SH ve SS/total SH ortalamalarının erken evre akciğer kanserli hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu, SH/ total SH ortalamalarının ise düşük olduğu görülmüştür. Native tiyol (SH) ve total tiyol ortalamalarının ileri evre ve erken evre akciğer kanserli hasta grupları arasında anlamlı düzeyde fark içermediği görülmüştür. Tiyol/disülfid değişkenlerinin ileri ve erken evre kanser hastalarında farklı düzeylerde olduğu sonucuna varılabilir; ancak akciğer kanseri hastalarında hastalığın ciddiyetini gösteren bir belirteç olarak kullanılmadan önce tiyol/disülfid değişkenleri ile ilgili daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer kanseri, tiyol/disülfid, oksidatif stres

## ABSTRACT

**KURT O. Could Thiol-Disulfide Balance Be A Visible Marker Of Metastasis In Patients With Lung Cancer?. Kırıkkale University, Department of Internal Medicine, Expertise's Thesis, Kırıkkale, 2017.**

The research was carried out in Kırıkkale University Teaching Hospital between the dates of 12.09.2016-12.12.2016(3 months) in 75 patients who came to the hospital due to various reasons and diagnosed with lung cancer and followed up by internal medicine/medical oncology clinic. This research was a descriptive study.

Thiol-disulfide balance has vital importance in our body, it has critical roles in antioxidant defense, removal of harmful substances, cell death, regulation of enzyme activities, mechanisms of transcription and cellular signal transduction. It is one of the factors that pathogenesis of various diseases such as diabetes mellitus, cardiovascular diseases, cancer, chronic renal failure, parkinson disease, alzheimer disease, multiple sclerosis and liver diseases.

Our aim was to assess availability of thiol-disulfide balance in early detection of metastases in lung cancer patients. Thiol-disulfide balance is a new and easy biochemical test and it never used before in lung cancer patients.

The mean age of the patients was  $62,8 \pm 8,6$  years. 54,7 percent of patients were advanced stage lung cancer. The patients diagnosed with adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, small cell carcinoma and other cancer types were %42,7;%41,3;%13,3 and %2,7; respectively. 82,7 percent of patients were given chemotherapotics. Mean disulfide of patients diagnosed with advanced stage lung cancer was higher than mean disulfide of early stage lung cancer( $p < 0.001$ ). There was no significant difference of native thiol and total thiol between patients diagnosed with advanced stage lung cancer and early stage lung cancer( $p=0,132$ ,  $p=0,730$ ). Mean SS/SH(%) and SS/total SH(%) of patients diagnosed with advanced stage lung cancer was higher than mean SS/SH(%) and SS/total SH (%) of early stage lung cancer( $p=0,005$ , $p=0,002$ ) but mean SH/total SH(%) of patients diagnosed

with advanced stage lung cancer was lower than mean SH/total SH(%) of early stage lung cancer( $p=0,002$ ).

Consequently, mean disulfide, SS/SH(%), SS/total SH(%) of patients with advanced stage lung cancer was significantly higher than mean disulfide, SS/SH(%), SS/total SH(%) of patients with early stage lung cancer but mean SH/total SH(%) of patients with advanced stage lung cancer was lower than the latter. There is no significant difference for native thiol and total thiol. It is conceivable that thiol/disulfide variables have different levels in advanced and early stage cancer patients but further studies on thiol/disulfide variants are needed before being used as a marker of the severity of the disease in lung cancer patients.

**Keywords:** Lung cancer, thiol / disulfide, oxidative stress



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akciğer Kanseri.....	3
2.1.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Akciğer Kanseri Etiyolojisi.....	3
2.1.3. Akciğer Kanseri Patolojisi.....	4
2.1.3.1. Squamöz Hücreli Karsinom.....	7
2.1.3.2. Büyük hücreli karsinom.....	7
2.1.3.3. Adenokarsinom.....	7
2.1.4. Pirimer Tümör ile İlişkili Semptomlar.....	8
2.1.4.1. Öksürük.....	8
2.1.4.2. Hemoptizi.....	9
2.1.4.3. Göğüs Ağrısı.....	10
2.1.4.4. Nefes Darlığı.....	10
2.1.5. İntratorasik Yayılıma Bağlı Semptom ve Bulgular.....	11
2.1.5.1. Ses Kısıklığı.....	11
2.1.5.2. Frenik Sinir Paralizisi.....	11
2.1.5.3. Disfaji.....	11
2.1.6. Vena Kava Superior Sendromu (Vks).....	12
2.1.7. Superiorsulkus Tümörü (Pancoast Tümörü).....	12
2.1.8. Plevral Tutulum.....	12
2.1.9. Karaciğer Metastazı.....	13
2.1.10. Kemik Metastazı.....	13
2.1.11. Adrenal Metastazlar.....	13
2.1.12. Santral Sinir Sistemi Metastazları.....	14
2.1.13. Diğer Metastaz Bölgeleri.....	15
2.1.14. Sistemik Metastazların Değerlendirilmesi.....	15
2.1.15. Paraneoplastik Sendromlara Bağlı Semptom Ve Etkileri.....	15
2.1.16. Tanı Yöntemleri.....	15
2.1.16.1. Balgam Sitolojisi.....	16

2.1.16.2.Radyolojik Yöntemler.....	16
2.1.16.2.1.Konvansiyonel Akciğer Grafisi.....	16
2.1.16.2.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	17
2.1.16.2.3.Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	18
2.1.16.2.4.Bronkoskopi.....	19
2.1.16.2.5.Ultrasonografi.....	19
2.1.16.3.Transtorasik iğne aspirasyonu/biyopsisi.....	19
2.1.16.4.Skalen ve diğer Lenf Nodu Biyopsileri.....	20
2.1.16.5.Mediastinoskopi ve Mediastinotomi.....	20
2.1.16.6.Torakoskopi.....	20
2.1.17.Biyolojik Belirleyiciler.....	20
2.1.18.Evrelleme.....	21
2.1.19.Akciğer Kanserlerinde Tedavi ve Prognoz.....	24
2.1.19.1.Evre I-II tedavi.....	24
2.1.19.2.Evre IIIA tedavi.....	25
2.1.19.3.Evre IIIB tedavi.....	26
2.1.19.4.Evre IV tedavi.....	26
2.2. Oksidatif Stres.....	27
2.3.Reaktif Oksijen Türleri.....	28
2.4.Reaktif Oksijen Ve Nitrojen Türlerinin Kaynakları.....	29
2.5.Reaktif Oksijen Türlerinin Makromoleküller Üzerindeki Etkileri.....	29
2.5.1.Lipidler Üzerindeki Etkileri.....	30
2.5.2.Nükleik Asitler Üzerindeki Etkileri.....	31
2.5.3.Proteinler üzerindeki etkileri.....	31
2.5.4.Karbonhidratlar Üzerindeki Etkileri.....	32
2.6.Serbest Radikallere Karşı Hücrel Savunma.....	33
Sistemleri.....	33
2.7.Tiyol/Disülfid homestazisi.....	34
2.8.Akciğer Kanseri-Serbest Radikal İlişkisi.....	35
GEREÇVEYÖNTEM.....	36
BULGULAR.....	40
TARTIŞMA.....	49
SONUÇ.....	52
KAYNAKLAR.....	53

## ŞEKİLLER

**Şekil 1.** Çalışmamıza dahil edilen akciğer kanserli hastaların evreleri.....42



## TABLÖLAR

<b>Tablo 1.</b> Dünya Sağlık Örgütü 2004 Yılı Akciğer Kanseri Sınıflandırması.....	5
<b>Tablo 2.</b> IASLC, ATS, ERS tarafından önerilen Akciğer Adenokarsinom sınıflaması.....	8
<b>Tablo 3.</b> Akciğer kanseri yeni evreleme sistemi.....	22
<b>Tablo 4.</b> Yeni evreleme sistemindeki TNM sistemi.....	24
<b>Tablo 5.</b> Çalışmamıza dahil edilen akciğer kanserli hastaların histolojik tipleri....	40
<b>Tablo 6.</b> Çalışmamıza dahil edilen akciğer kanserli hastaların evreleri.....	41
<b>Tablo 7.</b> Erken evre ve ileri evre akciğer kanserli hastaların tiyol/disülfid değişkenlerinin karşılaştırılması.....	43
<b>Tablo 8.</b> Akciğer kanserli hastaların evresine göre tiyol/disülfid değişkenlerinin karşılaştırılması.....	44
<b>Tablo 9.</b> Akciğer kanserinin histolojik tipine göre Tiyol/Disülfid değişkenlerin karşılaştırılması.....	46
<b>Tablo 10.</b> Komorbid hastalığı olan ve komorbid hastalığı olmayan hastaların Tiyol/Disülfid değişkenlerin karşılaştırılması.....	47
<b>Tablo 11.</b> Hastaların kanser evrelerine göre tiyol/disülfid değişkenlerinin karşılaştırılması.....	48

## SİMGELER VE KISALTMALAR

KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	: Küçük hücre dışı akciğer kanseri
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	: Süperoksit anyonu
ROT	: Reaktif oksijen türleri
NO	:Nitrik oksit
HO	:Hidroksil radikali
ROO	:Peroksil radikali
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	:Hidrojen peroksit
SS	:Serbest disülfid bağlar
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü
IASLC	:Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü
ATS	: Amerikan Toraks Derneği
ERS	: Avrupa Solunum Derneği
PPV	: Pozitif prediktif değeri
VKSS	:Venakava superior sendromu
PET/BT	:Pozitron Emisyon Tomografi
MR	:Manyetik rezonans görüntülenmesi
SSS	:Santral sinir sistemi
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
TTİAB	:Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
YRBT	:Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
BAL	:Bronkoalveoler lavaj
TBİA	:Transbronşiyal iğne aspirasyonu

TPA	:Doku polipeptid antijeni
CA 19-9	:Karbhidrat Antijen 19-9
SCC Ag	:Squamous Cell Carcinoma Antigen
NSE	:Nöron Spesifik Enolaz
CPK-BB	:Kreatinin Fosfokinaz
UICC	:Amerikan Kanser Birliği ve Uluslararası Kanser Mücadele Birliği
SOD	: Süperoksit dismutaz
MDA	:Malondialdehit
CAD	:Katalaz
GSH-Px	:Glutasyon peroksidaz
GST	:Glutasyon S-transferaz

## GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa bağlı olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser haline gelmiştir (1). Tüm dünyada erkeklerde en sık görülen kanserdir ve kanserin neden olduğu ölümlerin en sık nedeni de akciğer kanseridir. Kadınlarda ise akciğer kanseri dördüncü sıklıkta görülmekte iken kansere bağlı ölümlerin meme kanserinden sonra ikinci en sık nedenidir (2). Akciğer kanseri sıklığı yaşla birlikte artar. Yeni kanser vakalarının % 12,4 ünü akciğer kanseri oluşturmaktadır ve yılda 1,18 milyon ölümlerle kansere bağlı ölümlerde ilk sırayı almaktadır (3). Ülkemizde Toraks Derneği-Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu çalışmasında akciğer kanserli hastaların tanı anında % 86,7'si evre III ve IV hastalık ile tanı aldıkları bildirilmiştir. Akciğer kanserleri küçük hücreli akciğer kanseri(KHAK) ve küçük hücre dışı akciğer kanseri(KHDAK) olmak üzere ikiye ayrılır. Akciğer kanseri vakalarının yaklaşık % 80'ini KHDAK oluşturmaktadır (4). KHDAK başlıca skuamöz, epidermoid, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomayı içerir (5). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 yılında patolojik tanı yöntem ve kriterlere bağlı olarak sınıflandırma yapmıştır. Patoloji, akciğer kanserinin sınıflandırılmasını, invazyon derinliğini ve cerrahi sınırı belirler. Aynı zamanda akciğer kanseri tedavisinde kullanılan EGFR(Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü) tirozin kinaz inhibitörlerine duyarlılığı veya direncinin varlığının saptanmasını sağlar (6). Akciğer kanseri gelişiminde başlıca sorumlu etken sigaradır. Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riski içmeyenlere göre 24-36 kat daha fazladır. Bu oran pasif içicilerde ise 3,5 kat oranındadır (7). Akciğer kanseri etyolojisinde yer alan yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörler % 6 oranında etkilidir (8).

Serbest radikaller, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, genellikle moleküler ağırlıkları küçük, oldukça kararsız moleküller olup hücredeki yapısal moleküllere zarar verme eğilimindedirler (9). Serbest radikaller endojen ve ekzojen kaynaklı olarak oluşabilirler. Aerobik solunum yapan canlılarda serbest oksijen radikalleri oluşumu sürekli devam eden bir metabolik faaliyet halindedir (10) (11).

Canlı sistemler serbest radikallere karşı, onların zararlarını minimize edecek antioksidan sistemler geliştirmişlerdir. Canlıdaki oksidan-antioksidan dengesi homeostatik bir denge olup, bu denge oksidan lehine kayınca oksidatif stres dediğimiz kavram ortaya çıkar. Biyolojik sistemlerdeki süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), reaktif oksijen türleri (ROT), nitrik oksit (NO), hidroksil radikali (HO), peroksil radikali (ROO) ve radikal olmayan hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) gibi serbest radikaller oksidatif strese neden olan en önemli radikallerdir (12). Herhangi bir ekstra veya intraselüler oksidatif stres sonucunda ortaya çıkan ve yıkıcı etkiye sahip olan oksidan atomlar tiyoller tarafından bağlanarak etkisiz hale getirilmektedirler, reaksiyon sonucunda ortaya serbest disülfid bağlar (SS) çıkmaktadır. Sonrasında serbest disülfid bağlar tekrar doğal tiyole hidrojen atomuyla bağlanarak dönüşürler ve bu şekilde tiyol /disülfid homeostazı sağlanmaktadır (13).

Akciğer kanserleri erişkin popülasyonda en sık görülen kanser türüdür. Bu nedenle, metastazların önceden tespit edilmesi önem kazanmaktadır.

Bu çalışmada Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Akciğer kanserli hastalarda daha önce hiç kullanılmamış yeni ve kolay bir biyokimyasal test olan tiyol/disülfid dengesine bakılarak metastazların tespit edilerek bundan sonraki deneysel ve klinik çalışmalara referans olup öncülük edeceğini düşünmekteyiz.



## GENEL BİLGİLER

### 2.1.Akciğer Kanseri

#### 2.1.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi

Akciğer kanseri, dünyada en sık görülen kanser çeşidi olup, kansere bağlı mortalitenin en sık sebebidir (3). Tüm dünyada kanserden ölümlerin erkeklerde birinci nedeni, kadınlarda ise ikinci nedenidir. Dünya çapında, erkeklerde en sık görülen kanserdir. Tüm yeni tanı almış kanser olgularının %17'si ve tüm kansere bağlı ölümlerin %23'ünden sorumludur (2). Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa toplumlarında sigara karşıtı kampanyalar sonucu akciğer kanseri görülme sıklığı 1980'den sonra erkeklerde azaldığı görülmüştür. Kadınlarda sigara kullanımını alışkanlığındaki artış nedeniyle Doğu Avrupa ülkeleri ve ülkemizde akciğer kanseri sıklığı giderek artmaktadır (14).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığının 2016 yılı kanser insidansı verilerine göre akciğer kanseri tüm kanser grupları içerisinde erkeklerde en sık, kadınlarda dördüncü en sık görülen kanserdir. İnsidans 2016 yılı istatistiklerine göre erkeklerde 59.3 /100.000, kadınlarda 10.0/100.000 kişidir (15).

Amerikada 40.909 KHDAK hastasının incelenmesi ile yapılan çalışmada hastaların, % 24,4'ünün evre I, % 8,3'ünün evre II, % 28,9'unun evre III, % 38,4'ünün evre IV hastalık ile tanı aldıkları rapor edilmiştir (3). Ülkemizde Toraks Derneği-Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu çalışmasında akciğer kanserli hastaların tanı anında % 86,7'si evre III ve IV hastalık ile tanı aldıkları rapor edilmiştir (16).

#### 2.1.2. Akciğer Kanseri Etiyolojisi

Etiyolojide en önemli faktör sigaradır. Akciğer kanseri gelişiminden % 94 oranında sigara sorumludur, sigara içenlerde akciğer kanseri riski içmeyenlerden 24-36 kat daha fazladır. Pasif sigara içiminde risk % 3,5'tur. Pasif sigara içiminde de akciğer kanseri riski 3,5 kat artmıştır. Çünkü etrafa yayılan sigara dumanında tüm karsinogenler aynen bulunur ve sigara filtresinden de geçmediğinden çok daha yoğundur (17). Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün

ve sigara tipi (filtreli, filtresiz, puro, nikotin içeriği vb.) akciğer kanseri gelişme riskini etkiler. Türkiye’de akciğer kanserinin oluşumunda rol oynayan diğer önemli bir faktör asbest ile temastır. Havayla taşınan küçük partiküllere bölünen bir mineral bileşiği olan asbest, havayoluyla taşınan liflerle karşılaşan kişilerde, özellikle de sigara içenlerde, akciğer kanseri riskini artırdığı bilinen bir karsinojendir. Sigara içen kişilerde asbest ile temas kanser riskini 90 kat arttırmaktadır. Akciğer kanserlerinin %3-4 kadarının asbeste maruz kalınmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (18). Radyasyona maruz kalanlarda akciğer kanseri riski artmaktadır. Radon gazı akciğer kanseri etiolojisinde rol oynayan diğer bir radyoaktif maddedir ve doğada değişik bölgelerde yüksek oranda bulunabilmektedir. Kronik obstruktif akciğer hastalığında, tekrarlayan akciğer inflamasyonu ve akciğerdeki skar dokularında (örneğin tüberküloza bağlı) kanser gelişimi artmaktadır. Baş, boyun kanseri olan kişilerde akciğer kanseri daha sık olarak görülmektedir. Bu, kanserojen faktörün tüm epitel yüzeye etki yapmasına bağlıdır. Ayrıca; bis (klorometil) eter, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, krom, nikel ve organik arsenik bileşikleri gibi diğer karsinojenlere maruz kalanlarda akciğer kanseri daha sık görülmektedir (19). Akciğer kanseri beslenme rejimiyle de oldukça ilintilidir. Antioksidan vitaminler (A,C,E) serbest radikalleri temizleyerek DNA’ yı oksidatif hasardan korumaktadır (20).

Akciğer kanserinin oluşumunun tek bir veya birden fazla nedene bağlanamamakla birlikte çeşitli etkenlerin varlığından söz edilebilir.Yapılan çalışmalar akciğer kanserinde genetik faktörün de etkili olduğunu göstermektedir (21).

### **2.1.3.Akciğer Kanseri Patolojisi**

Akciğer tümörlerinin %95’i bronş epitelinden kaynaklanır. Kalan %5’i içinde bronşiyal karsinoidler, mezotelyomalar, bronşiyal bez neoplazmları, mezenkimal tümörler, lenfomalar ve bazı benign lezyonlar bulunur (22). Akciğer kanserleri küçük hücreli akciğer kanseri(KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak ikiye ayrılır. Akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %80’ini KHDAK oluşturmaktadır (4). Akciğer kanserindeki epidemiyolojik, histogenetik ve molekuler bazdaki gelişmelere paralel 2004 yılında WHO tarafından yeni bir sınıflama yapılmış ve güncel olarak kullanılmaktadır (23)(Tablo 1).

**Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü 2004 Yılı Akciğer Kanseri Sınıflandırması**

<b>Akciğer Kanserinde Patolojik Sınıflandırma</b>	
<b>Malign Epitelyal Tümörler</b>	<b>Mezenkimal tümörler</b>
Skvamöz hücreli karsinom	Epiteloid hemanjiyotelyoma
Papiller	Anjiyosarkom
Berrak hücreli	Ploropulmoner blastom
Küçük hücreli	Kondroma
Bazaloid	Konjenital peribronşiyal
Küçük hücreli karsinom	miyofibroblastik tumor
Kombine küçük hücreli karsinom	Diffuz pulmoner lenfanjiyomatozis
Adenokarsinom	İnflammatuar miyofibroblastik tumor
Adenokarsinom, mikst tip	Lenfanjiyoleiyomiyomatozis
Asiner adenokarsinom	Sinovyal sarkom
Papiller adenokarsinom	Monofazik
Bronkioloalveoler	Bifazik
Non-müsinöz	Pulmoner arter sarkoması
Müsinöz	Pulmoner ven sarkoması
Mikst müsinöz ve non-müsinöz ya da belirsiz hücre tipi	Benign Epitelyal tumorlar
Musin salgılayan solid adenokarsinom	Papillomalar
Fetal adenokarsinom	Skvamöz hücreli papillom
Musinoz (kolloid) karsinom	Ekzofitik
Musinoz kistadenokarsinom	Ters yerleşimli
Taşı yüzük adenokarsinom	Glanduler papilloma
Berrak hücreli adenokarsinom	Mikst skuamöz hücreli ve glanduler papilloma
Buyuk hücreli karsinom	Adenomalar

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	Alveoler adenoma
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom	Papiller adenoma
Bazaloid karsinom	Tükürük bezi tipi adenom
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom	Mukoz gland adenomu
Berrak hücreli karsinom	Pleomorfik adenom
Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom	Diğerleri
Adenoskuamöz karsinom	Müsinöz kistadenom
Sarkomatoid karsinom	Lenfoproliferatif tumorler
Pleomorfik karsinom	MALT tipi marjinal zon B-hücre lenfoması
İğ hücreli karsinom	Diffuz büyük B hücreli lenfoma
Dev hücreli karsinom	Lenfomatoid granulomatozis
Karsinosarkom	Langerhans hücreli histiyositozis
Pulmoner blastom	Çeşitli tumorler
Karsinoid tümörler	Hamartoma
Tipik karsinoid	Sklerozan hemanjiom
Atipik karsinoid	Berrak hücreli tumor
Tükürük bezi tipindeki karsinomlar	Germ hücreli tumor
Mukoepidermoid karsinom	Teratom, matür
Adenoid kistik karsinom	İmmatür
Epitelyal-miyoepitelyal karsinom	Diğer germ hücreli tümörler
Preinvazif lezyonlar	İntrapulmoner blastom
Skuamöz hücreli in situ karsinom	Melanoma
Atipik adenomatoz hiperplazi	Metastatik tümörler
Diffuz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi	

### **2.1.3.1.Squamöz Hücreli Karsinom**

Skvamöz hücreli akciğer kanseri bronşial epitelyal hücrelerden kaynaklanır, genellikle büyük hava yollarından (lobüler ve segmental bronş) köken almaktadır. Sıklıkla santral yerleşimlidir ancak % 25 periferik bronşlerden de kaynaklanabilir. Bronşların içine yayılmış kitle adenokarsinomdan daha geç metastaz yapar (4).

### **2.1.3.2. Büyük hücreli karsinom**

Genellikle periferik yerleşimli olan büyük hücreli akciğer kanseri, sitolojik diferansiyasyon göstermemekte ve skuamöz veya glandüler kagibi kategorize edilemeyecek kadar indifferansiyel şeklidir. Kanser bazen kötü bir anaplazi gösteren dev hücrelerden oluşur. Erken dönemde uzak metastaz yapabilmektedirler (24).

### **2.1.3.3.Adenokarsinom**

Müsin salgısı olsun ya da olmasın akciğerin papiller, nodüler, alveoler ve bronko-alveoler epitelin adenomatöz malign tümörüdür. Sıklıkla periferik yerleşimli olan adenokarsinom kitle görünümünde ve pnömonik infiltrasyon şeklinde izlenebilir. Sigara içmeyen bayanlarda en yaygın saptanan akciğer kanseridir (25).

2011 yılında Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü (IASLC), Amerikan Toraks Derneği (ATS), Avrupa Solunum Derneği (ERS)'nin ortak yayınladığı adenokarsinom sınıflamasında, bronkoalveoler karsinom ve mikst subtip adenokarsinom terimleri kullanımdan kaldırılmıştır. İnvaziv adenokarsinomlar predominant paterne göre lepidik, asiner, papiller ve solid olarak ayrılmış, mikropapiller tip eklenmiştir (26)(Tablo 2).

**Tablo 2.** IASLC, ATS, ERS tarafından önerilen Akciğer Adenokarsinom sınıflaması

Preinvaziv lezyonlar Atipik adenomatöz hiperplazi Adenokarsinoma in situ( $\leq 3$ cm önceden BAC) Nonmusinöz Musinöz Mix musinöz/nonmusinöz
Minimal invaziv adenokarsinom( $\leq 3$ cm lepidik predominant tümör ile $\leq 5$ mm invazyon) Nonmusinöz Musinöz Mix musinöz/nonmusinöz
İnvaziv adenokarsinom Lepidik predominant(Önceden nonmusinöz BAC paterni ile $>5$ mm invazyon) Asinar predominant Papiller predominant Micropapiller predominant Müsin üreten solid predominant
İnvaziv adenokarsinom varyantları İnvaziv musinöz adenokarsinom Kolloid Fetal(düşük ve yüksek grade) Enterik

## 2.1.4.Pirimer Tümör ile İlişkili Semptomlar

### 2.1.4.1.Öksürük

İlk semptom olarak hastaların 1/4'ünde olmasına rağmen,diğer şüpheli semptomlar olmadığında tek başına akciğer kanserini düşündürmez ve gözden kaçabilir. Tanı anında da hastaların %50-75'inde öksürük vardır. Produktif öksürük ise hastaların %25 inde görülür (27) (28) (29). Akciğeri tutan herhangi bir kanser türü de öksürüğe neden olabilir. Ancak öksürük reseptörleri hava yollarında yerleştikleri için akciğer parankimini tutan tümörlerden ziyade havayollarında yerleşenlerde daha çok görülür (29). Örneğin akciğer adenokarsinomu periferik

yerleşimlidir ve başlangıç semptomu olarak öksürük görülmeyebilir. Özellikle yassı hücreli karsinom ile küçük hücreli karsinom santral hava yollarında yerleşme eğiliminde oldukları için ilk semptom olarak öksürük mutlaka görülür. Öksürük semptomu KHDAK'de diğer semptomlara ve/veya radyolojik anormalliklere eşlik eder. KHDAK'de öksürük tümörün mukozadaki ülserasyonlar, postobstruktif pnömoni, plevral effüzyon atelektazi ve pekçok diğer intratorasik komplikasyonları nedeni ile meydana gelir (30).

Ağır sigara içicilerinde; yeni başlayan öksürük, daha önce olan öksürükte karakter değişikliği ve de hemoptizi varlığında öksürük sebebi olarak mutlaka akciğer kanseri düşünülmelidir. Kişinin detaylı özgeçmişinde pasif sigara içimi, asbest, radon ve diğer karsinojenlere maruziyeti var ise primer akciğer kanseri akla gelmesi gerekirken, önceki hikayesinde malignite öyküsü var ise akciğer metastaz düşünülmelidir. Üç haftayı geçen persistan öksürüklerde göğüs radyografisinin çekilmesi yada uzmana yönlendirilmesi önerilmektedir (31). Büyük volümlü prodüktif öksürük bronkoalveolar karsinom ve ileri evre hastalığı düşündürmelidir. Hem KHDAK hem de KHAK postobstruktif pnömoniyeye sebep olurlar. Tümör hızlı büyüdüğü için bronşektazi oluşamaz. Yavaş büyüyen hamartom ve karsinoidlerde bronşektazi gelişimi daha sık görülür (29).

#### **2.1.4.2. Hemoptizi**

Bu semptomun en sık rastlanan sebebi kronik bronşit olmasına rağmen akciğer kanseri tanısı alan hastaların %25-50'sinde hemoptizi rapor edilmektedir. Tek başına görüldüğünde pozitif prediktif değeri (PPV) %2.4 olmasına karşılık eşlik eden diğer semptomlarla birlikte PPV %17'ye çıkabilmektedir. Bu nedenle sigara içen ve hemoptizisi olan hastalarda önce akciğer grafisi çekilmesi, normal olsa bile ileri tetkiklere devam edilmesi önerilmektedir (28).

Genellikle balgamla karışık olarak gelirse de nadiren ciddi boyutlarda gelebilir. Hasta ve doktorlar için alarm veren iki semptom olarak kabul edilen öksürük ve kanlı balgam hastaların %30'undan fazlasında ilk belirti olarak görülür. Bu semptomdan genellikle tümör içindeki damarlardaki lokal nekroz ve inflamasyon sorumlu tutulur. KHDAK nedeniyle (santral yerleşimli yassı hücreli karsinom)

gelişen hemoptizi, aşırı kaviteasyon ve bazende direkt bronşial veya pulmoner artere invazyon ile asfiksiye neden olup ölümcül seyredebilir (30).

Yapılan bir araştırmada sigara içen kişilerde 6 semptom; hemoptizi, kilo kaybı, nefes darlığı, göğüs ağrısı, halsizlik ve öksürük ve bir bulgunun (çomak parmak) varlığı ile trombositoz, anormal spirometri gibi iki anormal laboratuvar bulgusunun olması çoklu varyans analizinde akciğer kanseri ile ilişkili bulunmuş; hatta tanıdan yaklaşık 180 gün önce hemoptizi, öksürük ve spirometri anormalliklerinin mevcut olduğu saptanmıştır (28).

#### **2.1.4.3.Göğüs Ağrısı**

Primer tümör tarafından göğüs duvarı ve plevral invazyon nedeniyle göğüs ağrısı yaygın bir semptomdur. Hastalığın seyri esnasında akciğer kanserli hastaların % 50'sinden fazlası göğüs ağrısından yakınır. Ağrı tipik olarak tümörle aynı tarafta ve gençlerde yaşlılara oranla daha yaygındır. Künt vasıfta, sürekli soluk alıp verme ve öksürükle değişmeyen yan ağrısı görülmektedir. Genellikle bu ağrı mediastinal, plevral veya göğüs duvarı tutulumu veya kot metastazına bağlı olarak gelişebilir (52). Plöritik ağrı ise akciğer kanserli hastaların %8-15'inde görülür ve direkt olarak plevra tutulumu, obstrüktif pnömoni veya hiperkoagübilite nedeniyle oluşan pulmoner emboli nedeni ile olduğu düşünülmektedir (30).

#### **2.1.4.4.Nefes Darlığı**

Tanı sırasında mevcut olan yaygın semptomlardandır ve hastaların yaklaşık %25'inde saptanır. Hava yoluna dıştan bası veya intraluminal obstrüksiyon, obstrüktif pnömoni veya atelektazi, lenfanjitik yayılım, tümör embolisi, pnömotoraks, plevral effüzyon veya perikardiyal effüzyon ve/veya tamponad gibi nedenlerle nefes darlığı oluşmaktadır (32) (31). Ayrıca nefes darlığı komorbid bir hastalık olan KOAH ile ilgili olabilir.



## **2.1.5.İntratorasik Yayılıma Bağlı Semptom ve Bulgular**

### **2.1.5.1.Ses Kısıklığı**

Sigara içen bir kişide uzayan ses kısıklığının iki sebebi (akciğer veya larinks kanseri) olabilir. Daha çok sol akciğer yerleşimli tümörlerde sol rekürren sinir paralizisi gelişir. Genellikle mediastinal yayılım veya adenopatiler nedeniyle sol rekürren laringeal sinir paralizisi ve sonuçta sol vokal kord paralizisi meydana gelir (30).

### **2.1.5.2.Frenik Sinir Paralizisi**

Frenik sinir perikard boyunca bilateral olarak uzanır, primer tümör tarafından veya bulky lenfadenopatiler ile hasara uğrayabilir. Sol hemitoraks yerleşimli tümörlerde daha çok tutulur, çünkü aortikopulmoner penceredeki lenf bezlerine yakın seyredir. Bu sinir hasarı sonucunda sol diyafragma paralizisi ve volüm kaybı olur. Lokal ileri hastalık belirtisidir ve geriye dönüşü yoktur (33).

### **2.1.5.3.Disfaji**

Hiler ve mediastinal bulky lenfadenopatiler nedeniyle özafagus basısı olduğunda disfaji gelişir. Diğer nedeni de rekürren laringeal sinir paralizisi sonucu ses kısıklığı arkasından disfonksiyon nedeniyle yutmada problem ve asfiksi ile sonuçlanmasıdır.

### **2.1.6. Vena Kava Superior Sendromu (vkss)**

VKSS“lu vakaların %46-75’inden akciğer kanseri sorumlu tutulmaktadır. VKSS küçük hücreli akciğer kanserlerinde KHDAK’ne göre daha sıktır (59). Primer tümörün mediastene direkt invazyonu veya lenfatik yayılım sonucu genişlemiş sağ paratrakeal lenf nodunun vena kava superior basısı obstrüksiyona neden olmaktadır (33).

### **2.1.7. Superiorsulkus Tümörü(Pancoast Tümörü)**

Göğüs apeksinden orijin alan, sekiz servikal ile birinci ve ikinci torasik trunkusların dağılımı boyunca omuz ve kol ağrısı, el kaslarında atrofi ve güçsüzlük, Horner sendromunun eşlik ettiği semptom ve bulgular topluluğuna Pancoast sendromu, bu tümörlere de superior sulkus tümörleri denilmektedir (34) (30).

### **2.1.8. Plevral Tutulum**

Akciğer kanserlerinde plevral tutulum %8-15 oranında görülmektedir (33) (35). Neoplastik plevral invazyon başlangıcında plöretik ağrı olurken, sıvı toplandıktan sonra ağrı kaybolur. Bu sıvı nefes darlığına sebep olur, direkt plevral yayılım ile meydana gelebilir de mediastinal lenf nodu tutulumu ve lenfatik obstrüksiyon ile de oluşabilir. Sıvı olmaksızın plevral tutulum plevral kalınlaşma olarak kabul edilir. Nefes darlığı ve öksürük başlıca semptomlar olsada hastaların yaklaşık ¼’ünde plevral metastaz olmasına rağmen semptom olmayabilir (36). Malign effüzyonlu akciğer kanserli hastaların küratif rezeksiyon Çansları yoktur. Ancak bu hastaların yarısında malign sitoloji gösterilemeyebilir. Tanısal torasentezler tekrarlanarak sitolojik tetkikler yapılmalıdır. Akciğer kanserli hastalarda benign orijinli sıvıların olabileceği unutulmamalıdır (lenfatik obstrüksiyon, postobstriktif pnömoni, atelektazi, tüberküloz, kalp yetmezliği vb.) (37) (38). Cerrahi torakoskopi veya medikal plöroskopi ile 2-3 negatif sitoloji gösterildikten sonra cerrahi şansı değerlendirilmelidir. Malign sıvılar eksuda niteliğinde olup seröz, seröfibrinöz veya kanlı görünümde olabilirler. Tekrarlayan torasentezlerde tanı değeri ilk torasentezde %60 civarında iken, üçüncü torasentezde %85’lere çıkmaktadır. 10 ml ile litrelerce mayi alınması arasında sitolojik değer olarak farklılık olmadığı retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir (39).

### **2.1.9.Karaciğer Metastazı**

Otopsi bulgularına göre hem KHDAK hem KHAK“li hastaların %30-45’inde karaciğer metastazı görülmektedir (27) (33). Hastanın öyküsü, fizik muayene ve rutin biyokimyasal karaciğer fonksiyon testleri karaciğer metastazlarını göstermeyebilir. Hastalığın erken evresinde semptomatik karaciğer metastazları sık görülmez. Asemptomatik karaciğer metastazları bilgisayarlı tomografi ve/veya PET/BT (Pozitron Emisyon Tomografi) ile gösterilebilir (41) (42).

### **2.1.10. Kemik Metastazı**

KHDAK’inde kemik metastazları tanı sırasında %20 sıklıkla görülmektedir. KHAK’lerinde ise kemik metastazları görülme sıklığı daha fazla olup %30-40 düzeyine çıkmaktadır. Osteolitik metastazlar osteoblastik metastazlara göre daha sık görülmekte, en yaygın tutulumda vertebra korpus, kotlar ve uzun kemiklerde olmaktadır. Nadiren kemik metastazları için atipik kabul edilen osteoartiküler metastazlarda bildirilmektedir (43). Klinik olarak kemik metastazları asemptomatik seyredebildiği gibi, hastaların %25’inde başlangıçta semptom vardır. Başlıca semptom sırt, göğüs ve ekstremitelerde ağrıdır. Kostalarda tutulum var ise plöretik ağrı komponenti tabloya ilave olmaktadır. Yaygın kemik metastazlarında serum alkalin fosfataz ve kalsiyum düzeyleri yükselebilir. Ancak paraneoplastik sendrom olarak da kabul edilen hiperkalsemi paratiroid hormon benzeri madde nedeniyle de ortaya çıkabilmektedir (27) (35) (44).

### **2.1.11.Adrenal Metastazlar**

Adrenal bezler sık görülen metastaz bölgesi olmasına rağmen nadiren semptom verirler. Masif tutulum olduğunda ciddi abdominal ağrı görülebilir. Tek taraflı sürrenal kitlesi tespit edildiğinde özellikle operable evredeki KHDAK’li akciğer kanserli hastada problemin netleştirilmesi gerekir. Bu durumda Manyetik rezonans görüntülenmesi (MR), PET/CT ve negatif iğne biyopsisi yardımcı olabilmektedir. Opere edilebilir evrede 330 KHDAK’li hastayı kapsayan bir çalışmada %10 hastada izole adrenal kitle tespit edilmiş; bunların ancak %25’i

malign karakterde, kalanların adenom, nodüler hiperplazi vb.nonmalign patolojilerden kaynaklandığı gösterilmiştir. Görüntülemenin negatif çıkması adrenal matatazı ekarte ettirmemektedir. Bu görüşü destekleyen bir çalışmada normal adrenal BT'si olan KHAK'li bir grup hastada adrenal bezden yapılan biyopsi ile %17 oranında metastaz tespit edildiği gösterilmiştir (44) (45).

### **2.1.12.Santral Sinir Sisitemi Metastazları**

Tanı sırasında santral sinir sistemi metastazı %10 oranında görülürken otopsilerde saptanma sıklığı %50-60 civarına çıkmaktadır. Klinik açıdan önemli olan SSS metastazları ile KHDAK'li hastalardaki SSS ile ilişkili paraneoplastik sendromlarının ayırt edilmesidir (35) (46).

Genellikle SSS metastazlarında asimetrik, soliter nörolojik defisitler radyolojik anormalliklere eşlik etmektedir (47). Ancak görüntüleme normal olup fizik muayene bulgularında simetrik ve multiple nörolojik defisitler var ise paraneoplastik sendromlar düşünülmelidir. Beyin metastazları KHDAK'lerinden histolojik alt tip olarak adenokarsinomda en fazla, yassı hücreli karsinomda ise daha az görülmektedir (33). Primer tümörün boyutunun artması ve bölgesel lenf bezi tutulumu riski arttırmaktadır. Operable evrede KHDAK'li bir hastada senkron soliter beyin metastazı da varsa ardışık operasyonlarla veya pulmoner rezeksiyon ve gama knife sterotaktikradiocerrahi yöntemi ile daha iyi bir sağkalım elde edilebileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmektedir (46) (48) (49). Beyin metastazlarında görülebilecek en sık semptomlar olarak baş ağrısı, kusma, görme alanı kaybı, hemiparezi, kranial sinir defekti ve felç sayılabilir. Sadece görüntüleme yöntemleriyle saptanabilen asemptomatik vakalar nadirdir. Epidural spinal kord metastazı nadir olsa da, KHDAK de acil müdahale edilmesi gereken metastaz yeri olarak kabul edilir. Çünkü nörolojik defisit irreverzibil, progresif seyirli olup arkasından duyuşal refleks, motor kayıp, inkontinans ve parapleji ile sonuçlanabilir (33).

### **2.1.13.Diğer Metastaz Bölgeleri**

Akciğer kanseri metastazları yukarıda bahsedilen organların dışında nadiren görülebilir. Bunlar arasında deri, yumuşak doku, barsaklar, tiroid, overler, pankreas ve diğer bölgeler sayılabilir (33).

### **2.1.14.Sistemik Metastazların Değerlendirilmesi**

En iyi prognozlu hastaların sadece primer tümöre ait semptomlu hastaların olduğu, halsizlik, kilo kaybı, anoreksiya ve metastatik hastalığa bağlı semptomu olanların ise kötü prognozu oldukları belirtilmiştir. Ayrıca herhangi bir evrede olsa dahi anoreksia, kilo kaybı ve halsizliğin de kötü prognozu işaret ettiği vurgulanmaktadır (35).

### **2.1.15.Paraneoplastik Sendromlara Bağlı Semptom Ve Etkileri**

Sıklıkla tümörün kendisinden veya metastazlarından uzak bölgelerde görülen, kansere bağlı olarak gelişen bir grup semptom ve bulgudan oluşmaktadır. Polipeptid hormonlar, hormona benzer peptidler, antikorlar, immün kompleksler, prostaglandinler ya da sitokinler gibi tümörün oluşturduğu sistemik faktörlerin ürünleri oluşurlar. Paraneoplastik sendromların tanınması altta yatan akciğer kanserinin erken tanı ve tedavisine olanak sağlayabilir (50)

### **2.1.16.Tanı Yöntemleri**

Akciğer kanserinde tanı ve evreleme amacıyla yapılabilecek birçok girişimli (invaziv) ve girişimsiz (noninvaziv) tanı yöntemi vardır. Tanı için kullanılan yöntemler aşağıda belirtilmiştir.

### **2.1.16.1.Balgam Sitolojisi**

Akciğer kanserinin malign hücreleri bronş sekresyonlarına karışarak dışarı atılırlar. Balgamın incelenmesi tecrübeli ellerde yüksek tanısal değere sahiptir. Şüpheli her olguda sabah balgamı 3 gün üst üste incelenmelidir. Balgam sitolojisinde santral bronş kanserlerinde yaklaşık %80, periferik bronş kanserlerinde ise %50 balgam sitolojisi pozitifliği saptandığı bildirilmiştir. Tecrübeli bir patolojist malign hücre saptanan balgam örneklerinin %85- 95'inde hücre tipini belirleyebilir (30). Balgam çıkaramayan hastalara %15 serum fizyolojik ve %20 propylene-glycol karışımı inhale ettirilerek öksürük ve balgam çıkarma indüklenebilir.

### **2.1.16.2.Radyolojik Yöntemler**

#### **2.1.16.2.1.Konvansiyonel Akciğer Grafisi**

Solunum hastalıklarının radyolojik tanısında ilk adımı oluşturur. En sık posteroanterior (PA) akciğer grafileri kullanılmaktadır. Lateral grafiler PA grafide gözlenen bir lezyonun anatomik yerleşimini saptamak amacıyla kullanılır. Özellikle akciğer parenkimini değerlendirmek için yararlıdır. Tanı değeri %70-88 arasında değişmektedir. Hiler lenf nodlarının saptanmasında güvenilirliği %61-71, mediastinal lenf nodlarında ise bu oran %47-60'tır (51). Akciğer grafisi ile kanserin tipi hakkında diagnostik bir görünüm olmasa da, santral yerleşmiş tümörler daha çok epidermoid veya KHAK, periferik yerleşimli tümörler daha çok adeno veya büyük hücreli kanser tipinde olmaktadır. Santral tümörler, radyolojik olarak santral kitle, unilateral hiler büyüme, tümör büyüdükçe ve havayolunu tıkadıkça atelettazi ve postobstrüktif pnömoniye ait görünüme neden olurlar. KHAK yoğun bir mediastinal lenfadenopati oluşturur. Periferik tümörler "corona radiata", plevral kuyruk işareti, satellit lezyon gösteren soliter kitle olarak görülürler.

Adenokarsinom, parenkimal skarlar ve ekzantrik kalsifikasyonlarla beraber olabilir. Adenokarsinomun bir alt grubu olan bronkoalveoler karsinom, soliter bir kitle, pnömonik infiltrasyon alanı veya multipl infiltrasyon alanları olarak karşımıza çıkabilir. İnfiltrasyonlar içinde hava bronkogramları görülür. Büyük hücreli akciğer

kanserinin 2/3'sinde periferik lezyonlar 4 cm'den büyük bulunmaktadır. Pancoast tümöründe asimetrik apikal plevral kalınlaşma görülür. Çoğunlukla yassı epitel hücreli tiptedir ve kosta harabiyeti sık görülür. Ayrıca tümöre sekonder bulgular plevral efüzyon, kosta ve vertebra harabiyeti, diafragma paralizisi görülebilir.

#### **2.1.16.2.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

Akciğer kanserinin tanı, evreleme ve uygun tedavi şemasının seçiminde bilgisayarlı tomografi önemli bir yer tutmaktadır. Akciğer kanserinde prognoz ve uygun tedavi kombinasyonunun seçimi, primer tümör ve metastazlarının ayrıntılı biçimde ortaya konmasına bağlıdır.

Akciğer kanserinin BT kesitlerinde, belirsiz kenarlı, lobüle, heterojen yapıda ve yumuşak doku yoğunluğunda yapılar gözlenir. BT ile lezyonun boyutları, kenar özellikleri, yoğunluğu ve kalsifikasyon olup olmadığı saptanarak benign/malign ayırımı yapılabilir. BT direkt grafilerle saptanamayan multipl pulmoner nodülleri %50-75 sensitiviteyle gösterebilir. Direkt grafiler mediastinal ganglion metastazlarını belirlemede yetersizdir. BT ise tercih edilecek tanı yöntemidir. 10 mm'den daha büyük ganglionlar patolojik olarak kabul edilir. Gerek BT gerekse diğer görüntüleme yöntemleri ile selim/habis ganglion ayırımı yapmak mümkün değildir. Son yapılan çalışmalarda, akciğer kanserinin intratorasik lenf nodu evrelemesinde, mediastinoskopi ile karşılaştırılan BT'nin, yaklaşık %90 spesifisite ve sensitiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Fakat daha geniş planlanmış prospektif çalışmalarda ise, sensitivite ve spesifite %60 civarında tespit edilmiştir.

BT, mediastinal invazyon ve göğüs duvarı invazyonunu belirlemede, sınırlı bir değere sahiptir. Ancak plevral anormalliklerin erken tanısında diğer yöntemlere göre üstündür. Uzak metastazların saptanması için BT karaciğer ve sürrenalleri içine almalıdır. Karaciğer metastazlarını belirlemedeki en iyi tanı yöntemi BT ve Arteriyel Portografidir. BT'de sürrenallerde saptanan 3 cm'den büyük, düzensiz konturlu, nonhomojen boyanan tümörlerde malignite düşünmek uygun olur.

Akciğer kanseri şüphesi olan torakal kitlelerde BT eşliğinde 'Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi' (TTİAB) yapılabilir. Tanı oranının yüksekliği nedeniyle daha çok periferik, soliter, multipl yuvarlak opasitelerde ve Pancoast

tümörlerinde ön planda düşünülen bir yöntemdir. Habis lezyonlarda pozitif tanı, çeşitli serilerde %83-85 oranında bildirilmiştir (30). TTİAB ile tümöre ait hücre tipinin belirlenmesi, ancak %60-90 olguda mümkün olabilmektedir.

Bilgisayarlı tomografi, kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının tanısında yetersiz kalmaktadır. Akciğer parenkimini değerlendirmek için, yeni bir teknik kullanılarak Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi(YRBT) çekilmektedir. Özellikle bronşektazi olmak üzere havayolu ve interstisiyel akciğer hastalıklarının tanısında önemli bilgiler sağlamaktadır.

Son yıllarda kullanılmaya başlayan Spiral (helikal) BT pulmoner nodüllerin saptanması ve özelliklerinin tanımlanmasında, normal BT'den üstündür. Bu yöntemle küçük arteriovenöz malformasyonlar, anjiografiden daha iyi gösterilebilmektedir. Mediastinal ve parankimal vasküler lezyonları, santral havayolu hastalıklarını, Spiral BT ve üç boyutlu görüntüleme özelliği sayesinde daha iyi tanımlamak mümkündür.

#### **2.1.16.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

Bu yöntem birçok düzlemde görüntü vermekte, doku farklılığını ortaya koyabilmekte ve akımı gösterebilmektedir. T1 ağırlıklı grafilerde anatomik görüntü, T2 ağırlıklı grafilerde ise patolojik değişiklikler çok iyi gösterilmektedir.

MRG, kas ve yağ dokusu ile tümör dokusu arasındaki kontrast farkını daha iyi belirlediği için, tümörün göğüs duvarı invazyonunu BT'den daha iyi saptar. Özellikle pancoast tümörlerinde, göğüs duvar invazyonunun uzanımını, subklavian arter veya brakial plexus tutulumunu en iyi belirleyen görüntüleme yöntemidir. MRG mediastinal, kardiyak veya vasküler tutulumun değerlendirilmesinde BT'den iyidir. Ayrıca obstrüktif ve nonobstrüktif atelektazilerin ve tümör dokusunun postobstrüktif akciğer konsolidasyonundan ayırılmasında kullanılır (52).

Mediastinal adenopatilerin ayırılmasında, BT'ye belirgin bir üstünlüğü yoktur. Ancak subkarinal ve aortopulmoner penceredeki ganglionları belirlemede, BT'den daha üstündür. Hiler adenopatileri vasküler yapılardan ayırmada ve skar dokusunun rezidüel veya rekürrent tümörden ayrılmasında MRG kullanılmaktadır. Akciğer parankiminin değerlendirilmesinde, BT daha üstündür.



#### **2.1.16.2.4.Bronkoskopi**

Günümüzde rijid ve fiberoptik bronkoskopi, akciğer kanserinin tanısı ve evrelemesi ve bazı tedavi uygulamalarında kullanılmaktadır. Bugün için endoskopik olarak görülebilen akciğer kanserlerinin doku tanısına ulaşmak için ana yöntemdir, ancak verimliliği tümörün yerleşimi ve boyutu ile ilişkilidir. Fiberoptik bronkoskopi ile segmental ve subsegmental bronş seviyelerine kadar bronşiyal alanlardan kaynaklanan tümörler direkt olarak gözlemlenebilir ve uygun alanlardan gereken örnekler alınabilir. Fiberoptik bronkoskopi ile endobronşiyal forseps biyopsi, endobronşiyal fırçalama, bronşiyal lavaj, bronkoalveoler lavaj (BAL) ve transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) teknikleri uygulanıp, şüpheli alanlardan gereken örnekler alınarak tanıya gidilebilir (53).

#### **2.1.16.2.5.Ultrasonografi**

Plevra ve subplevral alanları incelemek için kullanılan bir yöntemdir. Özellikle plevral sıvı miktar ve lokalizasyonunu belirlemek, plevra kalınlaşmasını minimal plevral sıvıdan ayırmak, toraks duvarına 2 cm den yakın pulmoner parankimal kitlenin lokalizasyonu ve iğne biyopsisi, perkütan iğne biyopsileri alınmasında kullanılmaktadır.

#### **2.1.16.3.Transtorasik iğne aspirasyonu/biyopsisi**

Fluoroskopi, ultrasonografi ve BT eşliğinde uygulanan perkütan transtorasik iğne aspirasyonu, toraks malignitelerinin tanısında etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Özellikle 3 cm'den küçük tümörlerde tanı oranı % 80 ile % 95'dir. BT rehberliğinde girişimin özgülüğü % 96-100, duyarlılığı % 89-92'dir. Yanlış negatiflik veya yetersiz tanı oranı % 10 ile % 30 arasında değişebilir. Tekrarlanan girişimlerde ise tanı konma oranı % 35-65'dir (54).

#### **2.1.16.4.Skalen ve diğler Lenf Nodu Biyopsileri**

Supraklaviküler çukurda, ön skalen kasın alt ucundaki küçük lenf düğümlerine veya başka bir bölgede palpe edilen lenf nodu varsa, biyopsi yapılmalıdır. Bu hem tanıyı koydurur hemde tümörün unrezektabl olduğunu gösterir.

#### **2.1.16.5.Mediastinoskopi ve Mediastinotomi**

Cerrahi tedavi düşünölen akciğler kanseri olgularında, karşı mediastinal tutulma şüphesi varsa, evlendirmenin doğru olarak yapılması için bu yöntemlerin kullanılması gereklidir.

#### **2.1.16.6.Torakoskopi**

Son yıllarda videotorakoskopik yöntemlerle akciğler parankiminden veya hiler mediastinal lenf düğümlerinden biyopsi alınabilmektedir. Akciğler kanserinde pozitif tanı değeri %90-95 tir (55).

#### **2.1.17.Biyolojik Belirleyiciler**

Tümör tarafından yapılan veya tümör varlığı ile yakından ilişkili maddelerdir. Kanda, vücut sıvılarında ve tümör dokularında ölçülebilmektedirler. Akciğler kanserinde ideal bir tümör belirleyicisi olmamakla birlikte en önemlileri şunlardır: Karsinoembriyonik antijen (CEA), Doku polipeptid antijeni (TPA), Karbohidrat Antijen 19-9 (CA 19-9), Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC Ag), Nöron Spesifik Enolaz (NSE), Kreatinin Fosfokinaz (CPK-BB), Cyfra 21-1, Bombesin, (Gastrin Releasing Peptid), ACTH, ADH, Calsitonin. Bu testler tanı amacından izlem ve prognoz açısından yararlı olabilir.

### 2.1.18.Evreleme

Evreleme sisteminin amaçları; iletişim için yaygın ve aynı bir dilin kullanımını sağlamak, homojen hasta gruplarını elde etmek, benzer yaşam sürelerine sahip grupları tanımlamak, tedavi algoritmelerinin seçiminde evre gruplarına göre karar vermek, benzer biyolojik davranış gösteren grupları tanımlamaktır (56). Kanserli hastaları prognoz özelliklerine göre gruplayıp, ona göre tedavi planlama ihtiyacı bir evreleme sisteminin geliştirilmesine yol açmıştır. İlk kez 1946 yılında önerilen TNM sistemi, Amerikan Kanser Birliği ve Uluslararası Kanser Mücadele Birliği (UICC) 1986 yılında Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi adı altında tek bir sistem meydana getirmişlerdir. 1996 yılında tekrar gözden geçirilen bu sistemin KHDAK'da uygulanması önerilmiştir (57). TNM evrelendirme sistemi 2007 yılında tekrar gözden geçirilerek 19 ülkede, 46 merkezden, 67725 KHDAK hastasının verileri kullanılarak 7. düzenleme önerisi sunulmuştur (58). 2009 yılında yayınlanan yeni evreleme sisteminde aynı akciğerde farklı loba'daki nodül M1 iken T4 kabul edilmiştir. Malign plevral ve perikardiyal efüzyon T4 iken M1a kabul edilmiştir. Lenf bezlerinin evrelemesinde alt grupları değerlendirmek için yeterli sayıda hasta olmadığı için herhangi bir değişiklik önerisi yapılamamıştır. Lenf nodları açısından eski evreleme sisteminin kullanılmaya devam edilmesi önerilmiştir (59).

**Tablo 3.** Akciğer kanseri yeni evreleme sistem

<b>T</b>	<b>Primer tumor</b> <b>Tx:</b> Primer tümör değerlendirilemedi ya da balgam sitolojisinde veya bronşiyal lavajda malign hücreler tespit edildi ancak görüntüleme yöntemleriyle veya bronkoskopi ile gösterilemedi. <b>T0:</b> Primer tümöre ait bir bulgu yok <b>T1:</b> Tümörün en büyük çapı 3cm veya daha küçük, akciğer veya visseral plevrayla çevrilmiş, bronkoskopide lobar bronştan daha proksimale ulaşmamış (ana bronшта tümör yok). <b>T1a:</b> Tümörün en büyük çapı 2cm veya daha küçük <b>T1b:</b> Tümörün en büyük çapı 2cm'den daha büyük fakat 3cm'e eşit veya daha küçük <b>T2:</b> Tümörün en büyük çapı 3cm'den büyük fakat 7cm'den daha büyük değil; veya tümör aşağıdaki durumlardan birine sahip •Karinadan 2cm veya daha uzak noktada ana bronş tutulmuş •Visseral plevra invazyonu var •Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni <b>T2a:</b> Tümörün en büyük çapı 3cm'den daha büyük fakat 5cm'e eşit veya daha küçük <b>T2b:</b> Tümörün en büyük çapı 5cm'den daha büyük fakat 7cm'e eşit veya daha küçük <b>T3:</b> Tümörün çapı 7cm'den büyük veya aşağıdaki aşağıdaki durumlardan birine sahip •Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, parietal perikard invazyonu • Tümör ana bronшта karinayı tutmadan 2cm'den daha yakın mesafede • Akciğerin tamamını kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni <b>T4:</b> Aşağıdaki yapıları invaze eden herhangi bir büyüklükteki tümör • Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina • Primer tümörle aynı akciğerde fakat ayrı lobta satellit nodül.
<b>N</b>	<b>Bölgesel lenf nodları</b> <b>Nx:</b> Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

**M**

**N0:** Bölgesel lenf nodu metastazı yok

**N1:** İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler ve intrapulmoner lenf nodlarında metastaz

**N2:** İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastaz

**N3:** Kontrlaterale mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral ve/veya kontrlaterale skalen veya supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

**Uzak metastaz**

**M0:** Uzak metastaz yok

**M1:** Uzak metastaz var

**M1a:** Kontrlaterale akciğerde metastatik nodül; malign plevral veya perikardial effüzyon veya plevrada tümör nodülleri

**M1b:** Uzak organ metastazı

**Tablo 4.** Yeni evreleme sistemindeki TNM sistemi

<b>Gizli karsinom</b>	<b>Tx</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Evre 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Evre 1A</b>	T1a,b	N0	M0
<b>Evre 1B</b>	T2a	N0	M0
<b>Evre 2A</b>	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
<b>Evre 2B</b>	T2b	N0	M0
	T3	N0	M0
<b>Evre 3A</b>	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
<b>Evre 3B</b>	T4	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
<b>Evre 4</b>	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a,b

### **2.1.19. Akciğer Kanserlerinde Tedavi ve Prognoz**

Tedavi, hastalığın evresi ve performans durumu gözönüne alınarak planlanmalıdır.

#### **2.1.19.1. Evre I-II tedavi**

Evre IA ve IB tümörlerinin tedavisinde standart yaklaşım, cerrahi olarak tümörün ilgili akciğer dokusuyla beraber çıkartılması ve hiler, mediastinal lenf bezi diseksiyonu ile tam rezeksiyondur. Tercih edilen rezeksiyon tipi lobektomidir, gerekirse daha geniş rezeksiyon yapılabilir. Pulmoner rezervi sınırlı olgularda, segmentektomi, wedge rezeksiyon düşünülebilir. Hiler ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır. Prospektif, randomize çalışmalarda, sistematik mediastinal lenf bezi örnekleme ya da komplet mediastinal lenf bezi diseksiyonu arasında lokal nüks oranları ve yaşam süreleri açısından fark saptanmamıştır (60). Evre IIA ve IIB KHDAK'da standart tedavi yaklaşımı

cerrahidir. Postoperatif dönemde de adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Tam rezeke edilemeyen olgularda cerrahi tedavi ve tamamlayıcı cerrahi uygulanamayan olgularda ve medikal inoperabl olgularda primer tümör alanına ve mediastene torasik RT uygulanır (61). Günümüzde opere olgularda adjuvan kemoterapinin Evre IA'da yeri yoktur, evre IB'de ise yararı olmadığı yönündeki deliller daha kuvvetlidir. Fakat 4 santimetreden büyük tümör olması, kötü diferansiyasyon, nöroendokrin karsinom gibi kötü prognostik faktörlerin olduğu durumlarda adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Evre II'de yeni platin kombinasyonları ile adjuvan kemoterapi uygulamasının yararı konusunda deliller bulunmaktadır. Medikal inoperable olan ya da cerrahiye kabul etmeyen evre I ve II KHDAK hastalarda küratif intent fraksiyone radyoterapi önerilmektedir. Pozitif cerrahi sınırlı hastalara ilave lokal tedavi modaliteleri (re-rezeksiyon veya uygun değilse radyoterapi) uygulanmalıdır. Klinik evre I olan ve cerrahiye kontraendikasyon oluşturmayan KHDAK hastalar için neoadjuvan ve adjuvan radyoterapi rutin olarak kullanılmamalıdır. Komplet rezeksiyon uygulanan evre IA ve IB KHDAK hastalarda postoperatif radyoterapi sağkalımı azalttığından önerilmemektedir. Komplet rezeksiyon uygulanan evre II KHDAK hastalarda postoperatif radyoterapi uygulaması lokal rekürrens oranını azalttığı gösterilmekle birlikte sağkalıma faydası gösterilememiş olduğundan postoperatif radyoterapi verilmesi önerilmemektedir (62).

### **2.1.19.2.Evre IIIA tedavi**

Göğüs duvarı, mediastinal plevra, pariyetal perikard, mediastinal yağ dokusu ve ana bronş tutulumu nedeniyle T3 (N1) olgularda tercih edilecek tedavi, hastalığın cerrahi olarak tam rezeksiyonudur. Tam rezeke edilen olgularda rutin olarak postoperatif torasik RT uygulamasının sağ kalımı uzattığına dair kanıt olmamakla beraber, lokal nüksü azalttığı bildirilmiştir. Preoperatif mediasten değerlendirmesi (BT, mediastinoskopi, diğer nodal biyopsiler, PET) ve torakotomi anında yapılan "frozen" çalışmalarında N2 saptanmayan olgularda; primer tümörün rezeksiyonu ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu ile operasyon tamamlanır. Tam rezeke edilen ve N2 saptanmayan olgularda postoperatif torasik RT programına gerek yoktur (63).

Preoperatif olarak N2 hastalık belirlenen evre IIIA akciğer kanserli hastalar kesin tedavi başlamadan önce subgrup oluşturarak multidisipliner bir değerlendirme yapılmalıdır. Bu hastalarda primer tedavi olarak platin bazlı kombine kemoradyoterapi önerilmektedir. Cerrahi debulking prosedürler önerilmemektedir. Komplet olmayan rezeksiyon yapılan hastalarda postoperatif platin bazlı kemoradyoterapi önerilmektedir. Performans durumu iyi olan Bulky N2 hastalarda eş zamanlı platin bazlı kemoterapi ve radyoterapi önerilmektedir (64).

### **2.1.19.3.Evre IIIB tedavi**

Evre 3B de standart tedavi ardışık veya kombine kemoradyoterapidir (65). Rezeksiyon potansiyeli olan T4 N0-1 M0 olgularda (süperior vena kava, sol atrium, vertebra cismi, ana karina, distal pulmoner arterin minimal tutulduğu seçilmiş olgular) 2-3 kür sisplatin bazlı sistemik indüksiyon KT'si uygulandıktan sonra, primer tümörde küçülme varsa cerrahi tedavi yönünden tekrar değerlendirilir. Stabil ya da progresyon varsa, radikal torasik RT veya eş zamanlı kemoradyoterapi programına alınır. Cerrahi için uygun olmayan ve performans durumu ECOG 0-1, Evre IIIA ve IIIB olgularda ardışık ya da eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanır. KT + RT kombine modellerde sisplatin bazlı kombinasyon rejimleri kullanılmalıdır (66). Kombine kemoradyoterapi tek başına kemoterapi veya radyoterapiden üstün bulunmuştur (67).

### **2.1.19.4.Evre IV tedavi**

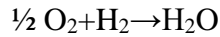
Evre IV olgularda temel yaklaşım sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisidir (68). Yeni tanı alan KHDAK'lerinin % 40' ı evre 4 tür. Tedavi hedefleri sağkalımın artırılması ve hastalığa bağlı semptomların iyileştirilmesine yöneliktir. Tedavi seçenekleri sitotoksik kemoterapi ve hedefe yönelik ajanları içerir. Tedavi seçimini etkileyen faktörler; perfonmans durumu, komorbitide, kanserin histolojik yapısı ve moleküler genetiğidir. Semptom palyasyonu için seçilmiş vakalarda radyoterapi ve cerrahi uygulanabilir (69).



Randomize kontrollü çalışmalarda sisplatin temelli kemoterapilerin performans durumu iyi olan hastalarda sağkalımı artırdığı ve hastalığa bağlı semptomları kontrol altına aldığı gösterilmiştir. Hemoptizi yada diğer kanama bozukluğu olmayan, yakın bir zamanda kardiyovasküler olay geçirmeyen, iyi performansa sahip non-sküamöz hücreli hastalarda bevacizumabın carboplatin ve paklitaksele eklenmesi yarar sağlayabilir. İkinci basamak sistemik tedavi olarak nivolumab, dosetaksel, pemetreksat veya erlotinibin iyi performanslı hastalarda kullanılması sağkalımı uzatması üzerine olumlu etkileri görülmüştür. Bu tedavinin düşük performanslı hastalar üzerine etkisi kesin değildir (70). EGFR mutasyonu saptanan hastalarda ilk basamak olarak tirozin kinaz inhibitörleri kullanılabilir (69).

## 2.2. Oksidatif Stres

Oksijen molekülü temel organik bileşiklerin yapısına katıldığı gibi aerobik canlılar için temel bir enerji kaynağıdır. Yüksek organizasyonluların enerji ihtiyacı glikolizle karşılanamayacak derecede yüksektir. Aerobik canlıların mitokondriyel elektron taşıma sisteminde son elektron alıcısı olarak O<sub>2</sub> molekülü görev yapar. Bu reaksiyon aşağıdaki gibi özetlenebilir:



Fakat mitokondri elektron taşıma sisteminde bulunan O<sub>2</sub> molekülünün tamamı yukarıda örneklenen reaksiyona girmez. Yaklaşık %2-3 lük bir kısmı O<sub>2</sub>, OH ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> diye adlandırdığımız ve aktif olmayan (reaktif) ve kararsız molekülleri oluştururlar. Bu kararsız moleküllerin her biri serbest radikal olarak adlandırılır (71). Serbest radikaller oldukça dayanıksız ve aynı zamanda reaktif moleküller olup, elektronları hücredeki diğer moleküllerle etkileşime girerek oksidatif hasar dediğimiz etkiyi meydana getirirler. Organizmada çeşitli nedenlerle kontrolsüzce oluşan reaktif oksijen türleri nükleik asit, protein, enzim gibi önemli biyolojik molekülleri okside

ederek genetik bilgiyi değiştirmekte, proteinleri denatüre etmekte, enzimleri inaktive etmekte kısaca tüm metabolizmayı olumsuz etkilemektedir (72). Bunun yanı sıra serbest radikaller, çeşitli kimyasal türlerle reaksiyona girerek onları hücre sinyalizasyonunda, enzimolojide ve çok sayıda biyolojik fonksiyonda ideal hale getirme potansiyeline sahiptir.

Oksidatif stres; oksidan-antioksidan dengesinin oksidan lehine kaymasını ifade etmek için kullanılır. Oksidan lehine olan bu ciddi dengesizlik, makromolekül (nükleik asit, protein, yağ) hasarı ile birlikte doku hasarı, ateroskleroz, kanser, diyabet gibi organizmalar için tehdit oluşturacak durumlar meydana getirebilir.

Reaktif oksijen türleri (ROT) aynı zamanda oksidan moleküller olarak da adlandırılır. Oksidan moleküller, bir veya daha fazla eşlenmemiş elektrona sahip, kararsız, kısa ömürlü moleküller oldukları için hücrelerin yapısal bileşenlerine zarar vermeleri kaçınılmazdır. Bu durumda biyolojik sistemler, antioksidan moleküller üretilip serbest radikallerin olumsuz etkilerinden kendilerini koruma yollarına gitmişlerdir. Biyolojik sistemlerdeki reaktif oksijen türleri (ROT), süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), hidroksil radikali ( $OH^-$ ), nitrik oksit (NO), peroksil radikali ( $ROO^-$ ) ve radikal olmayan hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) gibi serbest radikaller oksidatif stresin en önemli nedenlerini oluştururlar.

### **2.3.Reaktif Oksijen Türleri**

Oksijen suda çözünebilir, kararlı, genellikle moleküler halde bulunan, kokusuz bir gazdır. Canlılar için hayati bir öneme sahip olan oksijeninin son yörüngesinde iki tane eşlenmemiş elektronun bulunması bu hayati molekülü canlılar için tehlikeli forma getirir. Oksijen süperoksit grubuna bazı demir kükürt içeren yükseltgenme-indirgenme enzimleri ve flavoproteinlerin etkisiyle indirgenir. Son derece etkin olan ve hücre hasarına yol açan süperoksit grubu, bakırlı bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) aracılığında  $H_2O_2$  ve oksijene çevrilir. Süperoksit grubundan daha zayıf etkili olan  $H_2O_2$  dokularda bulunan katalaz, peroksidaz, glutatyon peroksidaz gibi enzimlerle su ve oksijen gibi hücre için tehlikeli olmayan ürünlere dönüştürülür (73)

## 2.4.Reaktif Oksijen Ve Nitrojen Türlerinin Kaynakları

Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin kaynakları hücre içi (endojen) ve hücre dışı (ekzojen) olmak üzere 2 çeşittir.

### Hücre İçi (Endojen) Kaynaklar

Mitokondriler

Endoplazmik Retikulum

Peroksizomlar

Fagositler

Hücre membranları

### Hücre Dışı (Ekzojen) Kaynaklar

Toksik kimyasal maddeler

Radyasyon

Antineoplastik ajanlar

Çevresel faktörler

Fotokimyasal hava kirliliği

Hiperoksi

Böcek ilaçları

Tütün

Çözücüler

Anestezik maddeler

İlaç oksidasyonları

## 2.5.Reaktif Oksijen Türlerinin Makromoleküller Üzerindeki Etkileri

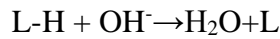
Serbest radikaller, canlı sistemlerde meydana gelen hemen hemen bütün anabolik ve katabolik reaksiyonlarda açığa çıkabilen moleküllerdir. Canlı sistemler, bu oluşan oksidanlara ve serbest radikallere karşı antioksidan savunma sistemleri geliştirmişlerdir. Ancak antioksidan savunma sistemlerinin yetersiz olduğu durumlarda oksidatif stres dediğimiz olgu ortaya çıkar. Yani oksidan moleküller hücrelere, dokulara, sistemlere dolayısıyla tüm organizmaya zarar verir. Bu zararı

doğrudan organizmaya verebildiği gibi temel yapıtaşı olan, hayatsal öneme sahip hücrenel komponentlere de verebilir (74).

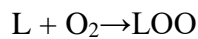
### 2.5.1.Lipidler Üzerindeki Etkileri

Lipidler, radikallere karşı hücrede oldukça duyarlılık gösteren makromoleküllerdir. Hücre sitozolünde ve hücre zarlarında bulunan fosfolipidlerin doymamış çoklu yağ asidi zincirleri önemli derecede oksidasyona açık moleküller olup reaksiyon sonunda peroksidasyon ürünü oluşturma özelliğine sahiptirler. Lipid peroksidasyonu membranda bulunan fosfolipid, glikolipid, gliserid ve sterol yapısında yer alan poliansatüre yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri tarafından peroksitler, alkoller, aldehitler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlerle yıkılması reaksiyonudur. Lipid peroksitlerin yıkımı ile oluşan ve biyolojik olarak aktif olan aldehitler hücre düzeyinde metabolize edilirler. Üç ya da daha fazla çift bağ ihtiva eden yağ asitlerinin peroksidasyonunda tiyobarbitürik asitle ölçülebilen malondialdehit (MDA) meydana gelir. MDA yağ asiti oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir, fakat lipid peroksidasyonunun derecesiyle pozitif korelasyon gösterir. Lipid peroksidasyonu, biyolojik zarlarda önemli hücre hasarlarına yol açan değişiklikler yaparak hastalık patogenezinde önemli bir rol oynar (75). Lipid peroksidasyonu hücrenel komponentlere en çok zarar veren reaksiyonlardan biridir.

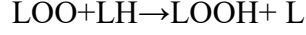
Lipid peroksidasyonu genellikle OH<sup>-</sup>'ın yağ asitlerine etki ederek hidrojen atomunu çıkarması ve bu şekilde yağ asidi zincirinin lipid radikali özelliği kazanması ile başlar:



Oluşan lipid radikali kararsızdır. Bu kararsız lipid radikali moleküler oksijenle reaksiyona girer:



Oluşan LOO hücre membranındaki diğer yağ asitleriyle etkileşir ve LOOH (lipid peroksit) oluşur:



Bu reaksiyonlar bir döngü şeklinde devam eder (76). Lipid peroksidasyonu hücrede membran akışkanlığını azaltır, membran geçirgenliğini artırır (77). Membran geçirgenliğini artırması ve hücre zarlarına zarar vermesi hücre homeostazisine olumsuz etki yaparak hücreye zarar verir.

### **2.5.2. Nükleik Asitler Üzerindeki Etkileri**

Serbest radikaller DNA'daki pürin ve pirimidin bazları ile deoksiriboz şekerine zarar verir. Ayrıca oksidatif hasar genel olarak DNA lezyonları oluşturur (78). En iyi bilinen DNA lezyonu 8- (8-oxoGua)'dir. Bu lezyonların araştırılması DNA kanser etiyolojisinin araştırılması ve soruların cevaplanmasında önem taşır (79). Ayrıca yapılan araştırmalarda oksidatif DNA hasarının akciğer kanseriyle de ilintili olabileceği belirtilmiştir (80).

Oksidatif hasardan kaynaklanan bu durumlar hücre döngüsünü, yaşlanmayı ve mutasyonu başlatıcı etki eder. Aslında çeşitli kanser dokularında serbest radikaller DNA yıkımını oluşturur. ROT, DNA hasarı transkripsiyon hasarı, replikasyon hatası ve genomik dayanıksızlık olarak hücre döngüsünde kendini gösterir.

### **2.5.3. Proteinler üzerindeki etkileri**

Proteinler serbest radikallere karşı poliansatüre yağ asitlerinden daha az hassastırlar. Proteinlerin serbest radikal harabiyetinden etkilenme derecesi aminoasit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi aminoasitlere sahip proteinler serbest

radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Bu etki sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur. Serbest radikallerin etkileri sonunda, yapılarında fazla sayıda disülfid bağı bulunan immünoglobülin G ve albümin gibi proteinlerin tersiyer yapıları bozulur, normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Prolin ve lizin, ROT üreten reaksiyonlara maruz kaldıklarında nonenzimatik hidroksilasyona uğrayabilirler. Hemoglobin gibi hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin  $O_2^-$  veya  $H_2O_2$  ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna neden olur.

Biomarkerların verdiği oksidatif protein hasarının detayları hala çalışılmaya devam edilmektedir. Protein oksidasyonu Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, eklem iltihabı, amyotrophic lateral skleroz gibi hastalıklara sebep olabilir (81).

Pek çok sayıda mekanizmanın protein oksidasyonuna neden olduğu bilinmektedir. Proteinlerde yapısal değişikliğe yol açan başlıca moleküler mekanizmalar: protein karbonil (PCO) oluşumu ile karakterize edilen metal katalizli protein oksidasyonu, protein tiyol (P-SH) gruplarının kaybı, 3-NT, ditirozin (diTyr) oluşumu olarak sıralanabilir (82).

#### **2.5.4.Karbonhidratlar Üzerindeki Etkileri**

Serbest radikallerin karbonhidratlara etkisi glikozaminglikan gibi mukopolisakkaritlerin yıkımı şeklinde kendini gösterir. Ayrıca monosakkaridlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehidler meydana gelir (71).

Diyabet ve diyabet komplikasyonlarının gelişimi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, psöriyazis, romatoid artrit, Behçet hastalığı, çeşitli deri ve göz hastalıkları, kanser gibi birçok hastalıkta ve yaşlılıkta serbest radikal üretiminin arttığı, antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gösterilmiştir. Ancak bu hallerde serbest radikal artışının sebep mi yoksa sonuç mu olduğu tam olarak bilinmemektedir.

## 2.6.Serbest Radikallere Karşı Hücrel Savunma Sistemleri

Oksidatif stresi, organizmadaki pro-oksidan anti-oksidan dengenin bozulması olarak tanımlayabiliriz. Antioksidanlar ise hedef moleküle verilen oksidatif hasarı geciktiren veya inhibe eden maddeler olarak tanımlanabilir (71).

Hücrel ortamlarda bulunan hemen hemen bütün organik moleküller serbest radikaller tarafından çeşitli hasarlara maruz kalmaktadır. Antioksidanlar hedef molekülü korumak için çeşitli yollara başvurabilmektedirler. Bu yollar şu şekildedir: (1) Enzimler kullanarak veya direkt kimyasal reaksiyonla oksijen türevi serbest radikallerin temizlenmesi. (2) Oksijen türevi serbest radikallerin üretiminin en aza indirilmesi. (3) Zayıf olan reaktif türleri ( $O_2^-$  veya  $H_2O_2$  gibi) daha tehlikeli bir türe ( $OH^-$  gibi) dönüştürmek için gerekli olan metal iyonlarının bağlanması. (4) Hedef moleküldeki hasarın tamir edilmesi. (5) Ağır hasarlı hedef molekülün yıkılması ve yenileriyle değiştirilmesi.

Hücrelerin, oksijen radikallerinin üretilmesi veya bertaraf edilmesi arasındaki dengeyi kontrol edebilmesi için antioksidan sistemleri mevcuttur. Hücrelerdeki antioksidan savunmanın ilk basamağı enzimlerce sağlanmaktadır. Genellikle hücrel antioksidan enzimler SOD, katalaz (CAD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve glutatyon S-transferaz(GST)' dir. Süperoksit dismutaz süperoksit anyonunu, katalaz ise hidrojen peroksiti azaltmaktadır. Glutatyon peroksidaz ise glutatyonu kullanarak hidrojen peroksiti redüklemektedir. (83).

Glutatyon S-transferaz glutatyon ile ksenobiyotik konjugasyonu sağlar ve bu ksenobiyotikler için genel metabolik mekanizmadır. Enzimatik olmayan antioksidanlar ise glutatyon, vitaminA, vitaminC, vitaminE,  $\beta$ -karoten, ubikinol, ürikasit, albümin, hemoglobin, miyoglobin, transferin, melatonin, sistein ve bilirubindir.

## 2.7.Tiyol/Disülfid homestazisi

İntra ve ekstraselüler antioksidan reaksiyonları sağlayan tiyoller veya merkaptanlar sulfid ve hidrojen atomlarından oluşan sulfidik gruplardır. Plazma Tiyol havuzu albümin, protein veya sistein gibi düşük moleküllü tiyollerden oluşmaktadır (sisteinglisin) glutatyon, homosistein, gamma- glutaminsistein) (84).

Herhangi bir ekstra veya intraselüler oksidatif stres sonucunda ortaya çıkan ve yıkıcı etkiye sahip olan oksidan atomlar tiyoller tarafından bağlanarak etkisiz hale getirilmektedirler, reaksiyon sonucunda ortaya serbest disülfid bağlar (SS-) çıkmaktadır. Sonrasında serbest disülfid bağlar tekrar doğal tiyole hidrojen atomuyla bağlanarak dönüşürler ve bu şekilde tiyol /disülfid homeostazı sağlanmaktadır.



Tiyollerin antioksidan rolü dışında, intra ve ekstraselüler detoksikasyon, hücreler arası sinyal iletiminde, apoptozda, enzimatik aktivite ve kontrolünde önemli rolü bilinmektedir (85) (86) (87) (88) (89). Tiyol /disülfid homeostazisindeki dengenin bozulmasının oksidan radikallerinin birikmesine neden olduğu, bunun da bazı hastalıklara yol açtığı düşünülmektedir (migren, Alzheimer hastalığı, miyeloma vs.) (84) (90) (89). İnflamasyon sonucunda serbest radikallerin arttığı bilinmektedir. Serbest radikaller, özellikle de oksidanlar bakteriyel membranları zedeleyerek inflamasyon sırasında antibakteriyel etkilerini göstermektedirler. Her bir inflamasyonda artan inflamasyon hücreleri serbest oksidanları sentez etmektedir. Serbest oksidanlar bakteriyel hücrelerin dışında organizmanın kendi hücrelerine de zarar vermektedirler. Bunu engellemek için vücudun antioksidan sistemi olarak bilinen tiyoller veya merkaptanlar mevcuttur. Serbest oksidanlarla mücadele etmek için antioksidan sistem aktifleşerek oksidanları zararsız hale getirmektedir (84) (91) (85) (89).



## 2.8.Akciğer Kanseri-Serbest Radikal İlişkisi

Oksidatif stres organizmadaki oksidan-antioksidan dengesinin oksidan lehine kaydığını ifade eder. Oksidan moleküller (serbest radikaller) hücrel zararlarını çeşitli şekillerde gösterebilir. Daha çok hücrel komponentlere verdikleri zararlar hücreler için kritik zararlar doğurabilir. Yapılan çalışmalar oksidatif DNA hasarının akciğer kanseri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. (80) (92) (93).

Akciğer dokularında bulunan nitrosatif ajan NO'nun  $O_2^-$  radikaliyle reaksiyonu sonucu oluşan  $ONOO^-$  nin oksidatif protein hasarının en önemli göstergesi olduğunu söyleyebiliriz.  $ONOO^-$  nin proteinler üzerine atığının ana ürünü tirozinin nitrolanmasıdır. Bu olay da 3-NT oluşumuna yol açar. Dokulardaki 3-NT varlığı reaktif oksijen ve nitrojen moleküllerin verdiği hasarın tespit edilmesi açısından önemlidir. Çünkü 3-NT,  $ONOO^-$  oksidasyonunun son ürünüdür,  $ONOO^-$  nin proteinlerdeki veya ortamdaki serbest tirozini nitrolamasıyla oluşur ve bu reaksiyon geri dönüşümsüzdür (94).

Akciğer kanserinin en önemli çevresel sebeplerinden birinin sigara olduğu bilinmektedir. Sigarada bulunan nitrozamin türevleri, hayatsal öneme sahip temel hücrel komponentlere (nükleik asitlere, proteinlere, yağlara, karbonhidratlara) zarar vererek akciğer kanserine yol açabilmektedir. En çok da DNA'ya verilen hasar, kanseri kısaca hücrelerin kontrolsüz bölünmesi diye tanımlarsak, bu noktada çok manidardır. Nitrozaminler vücutta spontane bir şekilde de oluşabilir. Şöyle ki vücuda dışarıdan alınan nitrit veya nitrat tarafından vücutta oluşturulan nitrit, ikincil ve üçüncül aminlerle reaksiyona girerek de nitrozaminleri oluşturabilirler. En önemli reaktif nitrojen türü olan NO bileşeni akciğer kanserli hastaların kanlarında yüksek oranda bulunmaktadır. Ayrıca NO bileşeni, nitrotirozini öncül maddesi olan  $ONOO^-$  'yı oluşturmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız klinik tanımlayıcı tipte bir çalışmadır. Çalışmamıza 12.06.2016 - 12.06.2017 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvurmuş akciğer kanseri olan, İç Hastalıkları/Tıbbi Onkoloji Kliniği ve Göğüs Hastalıkları Kliniği tarafından takibi yapılan 75 hasta dahil edilmiştir.

### 3.1. Araştırmaya dahil olma kriterleri

1. 18-65 yaş arası olmak,
2. Çalışmaya katılmayı kabul etmek,
3. Akciğer kanseri tanısı almış olmak (evre1a, evre1b, evre 2a, evre2b, evre3a, evre 3b, evre 4),
4. Genel durumu çok kötü olmamak (ECOG 0-2).

### 3.2. Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

1. 18-65 yaş arası olmamak,
2. Çalışmaya katılmayı kabul etmemek,
3. Akciğer kanser hastası olmamak ,
4. Genel durumu çok kötü olmak (ECOG 3-4),
5. Antioksidan özelliği olan madde yada ilaç kullanıyor olmak.

### **3.3. Araştırmanın Tipi**

Araştırmamız klinik tanımlayıcı tipte bir çalışmadır.

### **3.4. Araştırmanın Etik Yönu**

24.01.2017 tarihinde Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulu'ndan etik açıdan onay alınmıştır. Etik Kurul Karar No:03/07.

### **3.5. Veri Toplama Yöntemi**

Çalışmamız için hastaların yaşı, cinsiyeti, tanı tarihi, komorbid hastalık durumu, akciğer kanseri evresi, akciğer kanseri histolojik tipi ve native tiyol (SH), total tiyol ( total SH), disülfid (SS), disülfid / native tiyol (SS/SH %) , disülfid / total tiyol (SS/total SH %), native tiyol / total tiyol (SH/total SH %) sonuçları kullanılmıştır.

#### **3.5.1. Olgu Rapor Formu**

Çalışmamız için hastaların yaşı, cinsiyeti, tanı tarihi, komorbit hastalık durumu, akciğer kanseri evresi, akciğer kanseri histolojik tipi, kemoterapi alma durumu ve hangi ilaçları aldığı, native tiyol (SH), total tiyol ( total SH), disülfid (SS), disülfid / native tiyol (SS/SH %) , disülfid / total tiyol (SS/total SH %), native tiyol / total tiyol (SH/total SH %) sonuçlarının kaydedildiği olgu rapor formu kullanılmıştır. Araştırmaya katılan hastalara bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutulup imzalatılmıştır.

### 3.6. Araştırmada Kullanılan Testler

Hastalardan alınan kanlardan ayrıştırılan serumlar Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına gönderilmiş, burada Erel ve arkadaşlarının geliştirdiği tiyol/disülfid homeostazis ölçüm testi kullanılarak tiyol/disülfid KİT'leri ile çalışılmıştır.

#### 3.6.1.Tiyol / Disülfid Testleri

Bu yeni tahlil yönteminin prensibi:

- Numunedeki işlevsel tiyol grupları (-SH), NaBH<sub>4</sub>(sodyum borohidrat) ile dinamik disülfid bağlarına indirgenir,
- Kullanılmayan NaBH<sub>4</sub> kalıntıları formaldehitte tamamen çıkarılır,
- Numunenin toplam tiyol içeriği modifiye Ellman reaktifi kullanılarak ölçülür,
- Yerli tiyol içeriği ,toplam tiyol içeriğinden çıkarılır ve elde edilen farkın yarısı disülfid bağı miktarını verir.

Plazma dinamik tiyol /disülfid homeostazını belirlemek için , kolay ,ucuz , pratik, otomatik ve isteğe bağlı manuel spektrofotometrik bir testtir. Daha önceden plazma dinamik tiyol /disülfid homeostazını değerlendiren herhangi bir yöntem yoktu.

Bu yeni yöntem ile nativ tiyol (SH), total tiyol ( total SH), ve disülfid (SS) değerleri ölçülerek belirlenmiş; diğer ilgili parametreler disülfid / native tiyol, (SS/SH %) , disülfid / total tiyol (SS/total SH %), native tiyol / total tiyol (SH/total SH %) sonuçları hesaplanarak bulunmuştur .

### 3.7.İstatiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov–Smirnov, Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için Mann Whitney-U testi, normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için iki grup arasında Bağımsız Örneklerde T Testi kullanılmıştır.

Çoklu gruplar arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin için Kruskal Wallis, normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmamıza akciğer kanseri olan 75 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $62,88 \pm 8,65$ ' di. Hastaların 41'inin (%54,7) komorbid hastalığı varken,(KOAH :19, Astım :2, KAH :10, HT:9, DM:7, Hiperlipidemi:1, Bronşektazi:1, Amfizem: 1); 34'ünün(%45,3) komorbid hastalığı yoktu. Çalışmamıza dahil ettiğimiz 75 hastanın histolojik tipleri Tablo 5' de verildi.

**Tablo 5.** Çalışmamıza dahil edilen akciğer kanserli hastaların histolojik tipleri

Histolojik tip	Sayı(n)	Yüzde(%)
Adeno kanser	32	42,7
Squamöz hücreli kanser	31	41,3
Küçük hücreli kanser	10	13,3
Diğer*	2	2,7
<b>Toplam</b>	<b>75</b>	<b>100</b>

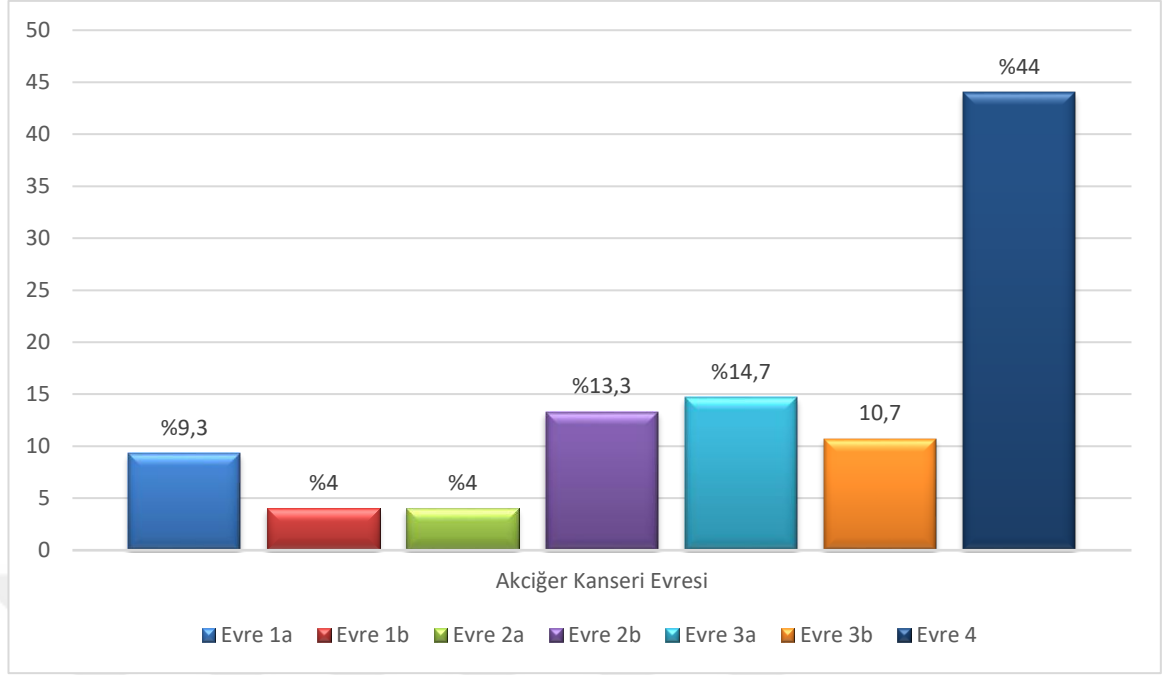
\* Miks epitelyal mezankimal tümör.

Çalışmamıza katılan hastaların 41'i (%54,7) ileri evre akciğer kanseri iken (evre 3b, evre 4), 34'ü (%45,3) erken evre akciğer kanseridir (evre 1a, 1b, 2a, 2b, 3a).

Hastaların evreleri Tablo 6' da ve Şekil 1' de gösterildi.

**Tablo 6.** Çalışmamıza dahil edilen akciğer kanserli hastaların evreleri

Akciğer kanseri evresi	Sayı(n)	Yüzde(%)
Evre 1a	7	9,3
Evre 1b	3	4
Evre 2a	3	4
Evre 2b	10	13,3
Evre 3a	11	14,7
Evre 3b	8	10,7
Evre 4	33	44
<b>Toplam</b>	<b>75</b>	<b>100</b>



**Şekil 1.** Çalışmamıza dahil edilen akciğer kanserli hastaların evreleri

Erken evre akciğer kanserli hastalar ile ileri evre akciğer kanserli hastaların tiyol/disülfid değişkenleri karşılaştırıldı. İleri evre hastaların disülfid ortalaması  $25,81 \pm 12,42 \mu\text{mol/l}$  iken erken evre hastaların disülfid ortalaması  $16,56 \pm 8,25 \mu\text{mol/l}$  'dir. İleri evre hastaların disülfid ortalaması erken evre hastalardan yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ). İleri evre hastaların SS/SH ve SS/ total SH ortalaması erken evre hastalardan yüksek bulundu ( $p = 0.005$  ,  $p = 0.002$ ). İleri evre hastaların SH/ total SH ortalaması erken evre hastalardan düşük bulundu ( $p = 0.002$ ). Erken evre akciğer kanserli hastalarla ileri evre akciğer kanserli hastaların total tiyol ve native tiyol ortalamaları arasında bir fark yoktu (  $p = 0.730$  ,  $p = 0.132$ ). Hastaların evresine göre tiyol/disülfid değişkenlerinin karşılaştırılması Tablo 7'de gösterildi.



**Tablo 7.** Erken evre ve ileri evre akciğer kanserli hastaların tiyol/disülfid değişkenlerinin karşılaştırılması

	<b>Kanser evresi</b>		<b>p değeri</b>
	Erken evre(n=34)	İleri evre(n=41)	
Native tiyol (SH)	188,52±75,90 µmol/l	164,25±61,01 µmol/l	0.132
Total tiyol (total SH)	221,52±73,09 µmol/l	215,86±67,34 µmol/l	0.730
Disülfid (SS)	16,56±8,25µmol/l	25,81±12,42 µmol/l	<b>&lt;0.001</b>
SS/SH (%)	10,95±8,91	17,62±10,50	<b>0.005</b>
SS/ total SH (%)	8,29±5,03	12,21±5,48	<b>0.002</b>
SH/ total SH (%)	83,46±10,15	75,56±10,97	<b>0.002</b>

p<0,05 değeri istatikselsel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Evre 1a, evre 1b, evre 2a, evre 2b, evre 3a, evre 3b ve evre 4 akciğer kanserli hastaların evresine göre tiyol/disülfid değişkenleri karşılaştırıldı. Akciğer kanserinin evresine göre disülfid ortalamaları arasında fark bulundu ( $p=0.042$ ). Akciğer kanserinin evreleri arasında native tiyol, total tiyol, SS/SH, SS/total SH, SH/total SH ortalamaları arasında fark yoktu (Tablo 8).

**Tablo 8.** Akciğer kanserli hastaların evresine göre tiyol/disülfid değişkenlerinin karşılaştırılması

Kanser evresi								
	Evre 1a n:7	Evre 1b n:3	Evre 2a n:3	Evre 2b n:10	Evre 3a n:11	Evre 3b n:8	Evre 4 n:33	<b>p değeri</b>
Native tiyol (SH) $\mu\text{mol/l}$	213,01 $\pm 87,19$	142,93 $\pm 41,63$	213,16 $\pm 62,33$	155,34 $\pm 46,66$	208,83 $\pm 92,65$	163,75 $\pm 47,96$	164,37 $\pm 64,53$	0.226
Total tiyol (totalSH) $\mu\text{mol/l}$	244,55 $\pm 87,98$	178,36 $\pm 49,26$	235,18 $\pm 64,73$	189,76 $\pm 53,35$	243,77 $\pm 81$	217,22 $\pm 55,18$	215,52 $\pm 70,83$	0.510
Disülfid(SS) $\mu\text{mol/l}$	15,77 $\pm 5,44$	17,71 $\pm 13,63$	11,01 $\pm 1,22$	17,17 $\pm 6,62$	17,72 $\pm 10,85$	26,73 $\pm 14,32$	25,57 $\pm 12,15$	<b>0.042</b>
SS/SH (%)	8,74 $\pm 4,35$	13,48 $\pm 12,36$	5,33 $\pm 0,86$	11,70 $\pm 4,33$	12,52 $\pm 13,61$	17,13 $\pm 9,29$	17,75 $\pm 10,91$	0.145
SS/ total SH (%)	7,21 $\pm 3,16$	9,60 $\pm 7,87$	4,80 $\pm 0,70$	9,30 $\pm 2,96$	8,66 $\pm 7,15$	12,07 $\pm 5,66$	12,25 $\pm 5,53$	0.082
SH/ total SH (%)	85,56 $\pm 6,33$	80,79 $\pm 15,75$	90,38 $\pm 1,41$	81,40 $\pm 5,92$	82,83 $\pm 14,49$	75,84 $\pm 11,32$	75,49 $\pm 11,07$	0.081

$p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Akciğer kanserinin histolojik tipine göre tiyol/disülfid değişkenleri karşılaştırıldı. Adenokanserli hastaların native tiyol ortalaması  $197,48 \pm 82,86 \mu\text{mol/l}$ , squamöz hücreli kanserli hastaların native tiyol ortalaması  $152,94 \pm 49,52 \mu\text{mol/l}$ , küçük hücreli kanserli hastaların native tiyol ortalaması  $164,88 \pm 55,45 \mu\text{mol/l}$  dir. Histolojik tipine göre native tiyol ortalamaları arasında fark bulundu ( $p=0.035$ ). Post-hoc testlerde, bonferroni düzeltmesi sonucu oluşan farkın, adeno kanser ile squamöz hücreli kanser grubu arasında ki karşılaştırmadan kaynaklandığı görüldü ( $p=0.033$ ).

Adeno kanserli hastaların total tiyol ortalaması  $238,55 \pm 80,32 \mu\text{mol/l}$ , squamöz hücreli kanserli hastaların total tiyol ortalaması  $194,88 \pm 57,53 \mu\text{mol/l}$ , küçük hücreli kanserli hastaların total tiyol ortalaması  $220,18 \pm 54,41 \mu\text{mol/l}$  dir. Histolojik tipine göre total tiyol ortalamaları arasında fark bulundu ( $p=0.048$ ). Post-hoc testlerde, bonferroni düzeltmesi sonucu oluşan farkın, adenokanser ile squamöz hücreli kanser grubu arasında ki karşılaştırmadan kaynaklandığı görüldü ( $p=0.043$ ). Histolojik tipine göre disülfid, SS/SH, SS/total SH ve SH/total SH ortalamaları arasında bir fark bulunamadı (Tablo 9).

**Tablo 9.**Akciğer kanserinin histolojik tipine göre Tiyol/Disülfid değişkenlerin karşılaştırılması

	<b>Histolojik tip</b>			<b>p değeri</b>
	Adeno kanser n:32	Squamöz kanser n:31	Küçük kanser n:10	
Native tiyol (SH) ( $\mu\text{mol/l}$ )	197,48 $\pm$ 82,86	152,94 $\pm$ 49,52	164,88 $\pm$ 55,45	<b>0.035</b>
Total tiyol(total SH) ( $\mu\text{mol/l}$ )	238,55 $\pm$ 80,32	194,88 $\pm$ 57,53	220,18 $\pm$ 54,41	<b>0.048</b>
Disülfid (SS) ( $\mu\text{mol/l}$ )	20,62 $\pm$ 10,14	20,96 $\pm$ 12,03	27,65 $\pm$ 14,45	0.227
SS/SH (%)	13,02 $\pm$ 9,64	15,05 $\pm$ 10	19,49 $\pm$ 12,93	0.224
SS/ total SH (%)	9,57 $\pm$ 5,33	10,76 $\pm$ 5,50	12,93 $\pm$ 6,64	0.249
SH/ total SH (%)	80,91 $\pm$ 10,76	78,47 $\pm$ 11,01	74,12 $\pm$ 13,28	0.244

p<0,05 değeri istatikselsel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Komorbid hastalık durumuna göre hastaların tiyol/disülfid değişkenleri karşılaştırıldı. Komorbid hastalığı olan ve olmayan hastaların total tiyol, native tiyol, disülfid, SS/SH, SS/total SH ve SH/ total SH ortalamaları arasında fark yoktu (Tablo 10).

**Tablo 10.** Komorbid hastalığı olan ve komorbid hastalığı olmayan hastaların Tiyol/Disülfid değişkenlerin karşılaştırılması

			Komorbid hastalık *		p değeri
			Yok(n=34)	Var(n=41)	
Native tiyol (SH)	( $\mu\text{mol/l}$ )		167,32 $\pm$ 60,42	181,90 $\pm$ 75,07	0.369
Total tiyol (total SH)	( $\mu\text{mol/l}$ )		209,76 $\pm$ 69,06	225,46 $\pm$ 70,11	0.338
Disülfid (SS)	( $\mu\text{mol/l}$ )		21,21 $\pm$ 12,24	21,84 $\pm$ 11,21	0.818
SS/SH (%)			13,80 $\pm$ 9,50	15,17 $\pm$ 10,97	0.575
SS/ total SH (%)			10,07 $\pm$ 5,27	10,69 $\pm$ 5,91	0.641
SH/ total SH (%)			79,85 $\pm$ 10,54	78,65 $\pm$ 11,89	0.653

p<0,05 değeri istatikselsel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

\* KOAH :19, Astım : 2, KAH :10, HT: 9, DM: 7, Hiperlipidemi : 1 ,Bronşektazi:1  
Amfizem: 1.

Hastaların kanser evresi ile tiyol/disülfid değişkenleri karşılaştırıldı; hastaların kanser evresi ile, native tiyol, total tiyol arasında korelasyon bulunamadı. Hastaların kanser evresi ile disülfid sonucu arasında pozitif yönde düşük orta derecede anlamlı bir korelasyon vardı. Hastaların kanser evresi ile SS/SH sonucu arasında pozitif yönde düşük orta derecede anlamlı bir korelasyon vardı. Hastaların kanser evresi ile SS/ total SH sonucu arasında pozitif yönde düşük orta derecede anlamlı bir korelasyon vardı. Hastaların kanser evresi ile SH/ total SH sonucu arasında negatif yönde düşük orta derecede anlamlı bir korelasyon vardı (Tablo 11).

**Tablo 11.**Hastaların kanser evrelerine göre tiyol/disülfid değişkenlerinin karşılaştırılması

Tiyol/Disülfid değişkenleri	Kanser evresi	
	r	p*
Native tiyol (SH) (µmol/l)	-0,130	0.268
Total tiyol(total SH) (µmol/l)	-0,016	0.895
Disülfid (SS) (µmol/l)	<b>0,346</b>	<b>0.003</b>
SS/SH (%)	<b>0,331</b>	<b>0.004</b>
SS/ total SH (%)	<b>0,331</b>	<b>0.004</b>
SH/ total SH (%)	<b>-0,330</b>	<b>0.004</b>

\*Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

## TARTIŞMA

Ülkemizde kanser, %13,1 ile kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık görülen ikinci ölüm nedenidir. Akciğer kanseri tek başına %2,7 ile en sık ölüme neden olan yedinci nedendir ve Akciğer kanseri her iki cinste de en çok ölüme neden olan kanser çeşididir (95).

Çalışmamızda; disülfid değeri , SS/SH ve SS/ total SH ortalamaları ileri evre akciğer kanseri olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. SH/ total SH ortalamaları hesaplandığında, ileri evre akciğer kanserli hastalarda ortalamanın  $75,56 \pm 10,97$  olduğu; erken evre akciğer kanserli hastalarda ortalamanın  $83,46 \pm 10,15$  olduğu belirlenmiştir.

SH/ total SH ortalamaları erken evre akciğer kanserli hastalarda, ileri evre akciğer kanserli hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. İleri evre ile erken evre akciğer kanseri grupları arasında native tiyol (SH) ve total tiyol (total SH) değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir, bununla birlikte total tiyol ve native tiyol değerlerinin erken evre hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Zanini ve Ark. ileri evre (evre 3b ve evre 4) akciğer kanseri tanısı almış 31 hasta ile kontrol grubuna dahil ettikleri 31 sağlıklı gönüllü arasında, oksidatif strese neden olan biyomarkerların düzeylerinin farklı olup olmadığını araştırdıkları bir çalışmada, iki grup arasında total tiyol ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır (118).

Zanini ve arkadaşları bu çalışmada: Total tiyol düzeyinin kontrol grubunda  $0,82\pm 0,05$   $\mu\text{mol/ml}$  ve ileri evre akciğer kanserli hasta grubunda  $0,68\pm 0,04$   $\mu\text{mol/ml}$  olarak bulmuşlardır. Kontrol grubunda total tiyol düzeyi, ileri evre akciğer kanserli hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde erken evre akciğer kanserli hasta grubunda total tiyol düzeyi yüksek bulunmuştur ancak bizim çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak, Zanini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ileri evre akciğer kanserli hasta grubu, bizim çalışmamızda olduğu gibi erken evre akciğer kanserli hastalarla karşılaştırılmamış; bunun yerine sağlıklı gönüllülerden oluşan bir kontrol grubu kullanılmıştır.

Literatürde Dirican ve arkadaşlarının küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanısı almış 35 ileri evre akciğer kanserli hasta ve kontrol grubu olarak alınan 35 sağlıklı yetişkin üzerinde yaptığı bir vaka-kontrol çalışması vardır. (119).

Dirican ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada: Native tiyol değeri kontrol grubunda  $313\pm 78,2$   $\mu\text{mol/l}$  ve ileri evre akciğer kanserli hasta grubunda  $266,1\pm 64,5$   $\mu\text{mol/l}$ ; total tiyol değeri kontrol grubunda  $354\pm 79,5$   $\mu\text{mol/l}$  ve ileri evre akciğer kanserli hasta grubunda  $300,6\pm 68,9$   $\mu\text{mol/l}$ ; kontrol grubunda disülfid değeri  $20,2\pm 4,4$   $\mu\text{mol/l}$  iken, ileri evre kanserli hastalarda disülfid ortalaması  $17,2\pm 5,6$   $\mu\text{mol/l}$ 'dir (119).

Disülfid , native tiyol ve total tiyol değerleri kontrol grubunda, ileri evre akciğer kanserli hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. SS/SH, SS/ total SH ve SH/ total SH oranları ise araştırılmamıştır (119).

Dirican ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada : Native tiyol ve total tiyol değerleri bizim çalışmamızla benzer şekilde ileri evre akciğer kanserli grupta daha



yüksek olarak belirlenmiştir; fakat bizim çalışmamızdan farklı olarak onların çalışmasında karşılaştırılan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Disülfid değeri literatürdeki mevcut bilginin aksine ileri evre akciğer kanserli hastalarda daha düşük olduğu görülmektedir.

Ancak, Dirican ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ileri evre akciğer kanserli hasta grubu, bizim çalışmamızda olduğu gibi erken evre akciğer kanserli hastalarla karşılaştırılmamıştır; bunun yerine karşılaştırmada sağlıklı gönüllülerden oluşan bir kontrol grubu kullanılmıştır. Dirican ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak, ileri evre akciğer kanserli hasta grubuna küçük hücreli akciğer kanserli hastalar dahil edilmemiştir ayrıca eşlik eden komorbid hastalıklar gibi oksidatif strese neden olabilecek karıştırıcı etkenler sonuçların farklı çıkmasına neden olmuş olabilir (119).

Tanımlayıcı bir araştırma olması nedeniyle etken sonuç ilişkisine ulaşılamaması çalışmamızın bir kısıtlılığıdır, bunun dışında, tek merkezde yapılmış olması, vaka sayısının az olması , sigara içiminin çalışmaya dahil edilmemesi dolayısıyla akciğer kanserli genel hasta popülasyonunun değerlerinden farklı sonuçlar elde edilmiş olması olasılığı, kısıtlılıklar arasında sayılabilir.

## SONUÇ

Sonuç olarak, ileri evre akciğer kanserli hastalarda disülfid, SS/SH ve SS/total SH ortalamalarının erken evre akciğer kanserli hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu, SH/total SH ortalamalarının erken evre akciğer kanserli hasta grubunda ileri evre akciğer kanserli hasta grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu, native tiyol (SH) ve total tiyol değerlerinin ileri evre ve erken evre akciğer kanserli hasta grupları arasında anlamlı düzeyde fark içermediği, buna rağmen erken evre akciğer kanserli hastalarda native tiyol (SH) ve total tiyol değerlerinin ileri evre akciğer kanserli hasta grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Bu sonuçlara dayanarak tiyol/disülfid değişkenlerinin ileri ve erken evre kanser hastalarında farklı düzeylerde olduğu sonucuna varılabilir, ancak akciğer kanseri hastalarında metastazın saptanmasında yol gösteren bir belirteç olarak kullanılmadan önce tiyol/disülfid değişkenleri ile ilgili daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Spiro SG, Porter JC Lung cancer – Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 1166–1196,2002. .
2. Jemal A, Bray F et al. "Global cancer statistics." *CA Cancer J Clin* 61(2): 69-90,2011. .
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57: 43-66. .
4. Nacht M, Dracheva T, Gao Y, et al. Molecular characteristics of non-small cell lung cancer. *ProcNatl Acad Sci U S A.* 2001; 98: 15203-8. .
5. Novaes FT, Cataneo DC. Lung cancer: histology, staging, treatment and survival. *J Bras Pneumol* 2008; 34: 595-600. .
6. Cappuzzo F, Ligorio C, Toschi L, et al. EGFR and HER2 gene copy number and response to first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2007; 2: 423-9. .
7. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi. 2007;58:113-8. .
8. Halilcolar H, Tatar D, Ertuğrul G ve ark. Epidemiyoloji. In:Akkoclu A, Ozturk C; eds. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;1999:17-22. .
9. Mercan U.Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *YYÜ Vet FakDerg.* 2004; 15 (1-2): 91-96.
10. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroğlu M, Lunec J. Oksidatif DNAHasar mekanizmaları, mutasyon ve hastalık. *Faseb J*2003, 17 (10): 1195-1214.
11. Caporaso N. Oksidatif hasarın moleküler epidemiyolojisiDNA ve kanser. *Ulusal Kanser Enstitüsü Dergisi*2003, 95 (17): 1263-1265.
12. Altan N, Dinçel A.S, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres.*TürkJ Biochem.* 2006; 31 (2): 51-56,.
13. Güney T1, Kanat IF2, Alkan A3, Alisik M4, Akıncı S5, Silay K6, Neselioğlu S7, Dilek I8, Erel O7. (2016). Multiple myelomalı hastalarda serum Thiol / disülfid

homeostazının yeni bir yöntemle değerlendirilmesi. Serbest Radikal Araştırmalarda Komünikasyonlar.

14. Celik İ. Akciğer kanserinde epidemiyoloji. In: Engin K, Ozyardımcı N, Ltd.Şti., eds. Akciğer kanserleri. Tanı ve tedavide temel ilkeler ve uygulamalar. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık ve 2001:50-56. .

15. [http://kanser.gov.tr/Dosya/2016\\_Haberler/KANSER\\_iNSiDANSLARi\\_2013\\_kisa\\_rapor.pdf](http://kanser.gov.tr/Dosya/2016_Haberler/KANSER_iNSiDANSLARi_2013_kisa_rapor.pdf). . Erişim Tarihi: 12.06.2016

16. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. *Respiration* 2002 ve 207-10, 69:.. .

17. Müsellim B. Türkiye'de sık karşılaşılan hastalıklar 2, AkciğerKanserli Güncel Yaklaşım Sempozyum Dizisi No: 58.İstanbul2007: 113-118.

18. Halilcolar H, Tatar D, Ertuğrul Gün ve ark. Epidemiyoloji. Akkoçlu A,Öztürk C .. Akciğer kanserine multidisipliner yaklaşım. Ankara:Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999,17-22.

19. [http://www.akad.org.tr/userfiles/file/akciger\\_kanser\\_kitap.pdf](http://www.akad.org.tr/userfiles/file/akciger_kanser_kitap.pdf).2010. Erişim Tarihi: 21.09.2016

20. Foksinski M, Gackowski D, Rozalski R, Siomek A, Guz J, Szpila A,Dziaman T, Olinski R Antioksidanların bazal düzeydeki etkileri.İnsanlarda oksidatif DNA hasarı. *Eur J Nutr* 2007; 46 (3): 174-80.

21. Gu J, Hua F, Zhong D, Chen J, Liu H, Zhou Q. Sistematik incelemeAile öyküsü akciğer kanseri ile akciğer arasındaki ilişkiKanser riski. *Zhonqqua Fei Ai Za Zhi* 2010; 13 (3): 224-9.

22. . Köktürk N, Öztürk C, Kirişoğlu. Akciğer Kanseri Moleküler Biyolojisi. *Solunum Dergisi*, 2003 ve 5:127-38. .

23. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. In: World Health Organization classification of tumours, Travis, WD, Brambilla, E, Muller-Hermlink, HK, Harris, CC (Eds), IARC Press, Lyon 2004. .

24. Robbins K (Çeviri: U Çevikbaş ). *Solunum Sistemi*. 2th. İstanbul: Nobel & Yüce; 1995: S.385-437. .

25. Mountzios G, Fouret P, Soria JC. Mechanisms of disease: signal transduction in lung carcinogenesis-a comparison of smokers and never-smokers. *Nat Clin Pract Oncol* 2008 ve 610-8., 5:.. .

26. Travis WD. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary

classification of lung adenocarcinoma: executive summary Proc Am Thorac Soc. 8(5):381-5, 2011. .

27. Midthun DE. Akciğer kanseri risk faktörleri, patoloji ve klinik manifestasyonlara genel bakış. Http: //www.uptodate.com/home/index.html, Ağustos 2009.

28. Hamilton W,PetersTJ,Round A,Sharp D.What are the clinical features of lung cancer before diagnosis is made ?A population based case-control study.Thorax;2005;60: 1059-65.

29. Klave PA.Chronic cough due to lung tumors.ACCP evidence -based Clinical Practice Guidelines.C.Chest 2006;129: 147-53.

30. Margolis ML.Non small cell lung cancer-clinical aspects,diagnosis,staging,and natural history.Çn: Fishman AS,Elias AJ,Fishman JA Grippi MA,Kaiser LR(eds) Fishmans"s Pulmonary Disaeses and Disorders,Third Edition,Newyork,Mc Graw – Hill Comp,1988;1759-71.

31. Chute CG,Greenberg ER,Baron J,et al.Presenting conditions of 1539 population based lung cancer patients by cell type in New Hampshire and Vermont.Cancer 1985;56: 2107.

32. Hyde L,Hyde Cl. Clinical Manifestations of lung cancer. Chest 1974;65: 299.

33. Kraut M, Wozniak A. Clinical presentaion. In: Pass IH, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD(eds). Lung Cancer Principles and Practice, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins Company, Second Edition, 2000: 521- 34.

34. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. Chest 2003; 123: 97-104.

35. Spiro SG,Gould MK,Colice GL. Initial evalutation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, paraneoplastik syndromes. ACCP evidence –Based clinical Practice Guidelines (2 nd edition) Chest 2007;132: 149-60.

36. Chernow B,Sahus A.Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. Am J Med 1977;63: 695.

37. Decker DA,Dines DE,Payne WS,et all.The significance of a cytologically negative pleural effüsiön in bronchogenic carcinoma.Chest 1978;74: 640.

38. Roberts JR,Blum MG,Arildsen R,et al. Prospective comparison of radiologic,thoracoscopic,and pathologic staging in patients with early non –small cell lung cancer.Ann Thorac Surg 1999;68: 1154.

39. Sahn SA.Malignancy metastatic to the pleura. Clin Chest Med 1998;19: 351.

40. HASSOY, Hür, et al. Sağlık meslek yüksek okulu öğrencilerinde sigara, nargile, sarma tütün kullanımını etkileyen faktörlerin belirlenmesi ve öğrencilerin sigara, nargile, sarma tütüne başlama ve sürdürme konusundaki görüşleri. *Solunum Dergisi*, 2011, 13.2: 91-99.
41. Hillers TK,Sauve MD,Guyatt GH.Analysis of publishedstudies on the detection ofextrathoracic metastates in patients presumed to have operable non-small lung cancer.*Thorax* 1994;49: 14.
42. De Wever W, Vankan Y, Stroobants S, Verschakelen J. Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer. *Eur Respir J* 2007;29: 995.
43. Preto AS,Teixeira R,Cruz R.Atypical presentationof lung cancer.*Acta Rematol Port* 2007;32: 282-6.
44. Pagani JJ.Normal adrenal glands in small cell lung carcinoma: CT-guided biopsys. *AJR Am J Roentgenol* 1983;140: 949.
45. SilvestriGA, Lenz JE, Harper SN, et al. The relationship of clinical findings to CT scan evidence of adrenal gland metastases in the stating of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1992;102: 1748-51.
46. Paralkar VR,Langer CJ.Population characteristics and prognostic factors in metastatic non-small cell lung cancer: a Fox Chase cancer center retrospective.*Clin Lungcancer*2008;9: 116-21.
47. Hooper RG, Tenholder MF, Underwood GH, et al. Computed tomographic scanning of the brain in the initial staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1984;85: 774-6.
48. Flannery TW,Suntharalingam M, Regine WF, et al.Long term survival in patients with synchronous, solitary brain metastasis from non-small-cell-lung cancer treated with radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72: 19-23.
49. Yang SY, Lee SH,Chung HT, et al. Pulmonary resection in patients with non – small –cell-lung cancer treated with gamma-knife radiosurgery for synchronous brain metastases. *Cancer* 2008;112: 1780-6.
50. Çildağ O, Zamani A, Çelik P ve ark. Paraneoplastik sendromlar. In: Akkoçlu A, Öztürk C;eds. *Toraks Kitapları. Akciğer kanseri; multidisipliner yaklaşım*. Ankara: Bilimsel Tıp yayınevi; 1999;1: 38-43.
51. Erdem, İ., Özdoğan, S., Özışık, N., Tepetam, F. M., Oruç, Ö., Fidan, A., & Çağlayan, B. Akciğerin Primer ve Metastatik Adenokarsinomlarının Ayrımında Tiroid Transkripsiyon Faktör-1 (TTF-1)'in Yeri. 31.1 (2012)

52. DERNEĞİ, Türk Toraks. Türkiye’de Temel Akciğer Sağlığı Sorunları ve Çözüm Önerileri. Türk Toraks Derneği Beyaz Kitap. Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık, Ankara, 2010, 89-93.
53. Arroliga AC, Matthay RA. The role of bronchoscopy in lung cancer. *Clin Chest Med* 14:87-98, 1993. .
54. POPP, Wolfgang, et al. Diagnostic sensitivity of different techniques in the diagnosis of lung tumors with the flexible fiberoptic bronchoscope. Comparison of brush biopsy, imprint cytology of forceps biopsy, and histology of forceps biopsy. *Cancer*, 1991, 67.1: 72-75.
55. POPP, Wolfgang, et al. Diagnostic sensitivity of different techniques in the diagnosis of lung tumors with the flexible fiberoptic bronchoscope. Comparison of brush biopsy, imprint cytology of forceps biopsy, and histology of forceps biopsy. *Cancer*, 1991, 67.1: 72-75.
56. Yurdakul SA, Türk Toraks Dergisi Aralık 2010, Cilt 11, Sayı 4: 173-180. 2012. .
57. Silvestri G, Tanoue L, Margolis M. The Noninvasive Staging of Non Small Cell Lung Cancer. *Chest* 2003 ve 1:147-56., 123 Supp.
58. Goldstraw P, Crowley J. The international association for the staging of lung cancer international staging project on lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006 ve 281e6, 1
59. Rusch V, Crowley J, Giroux D. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals For The Revision Of The N Descriptors In The Forthcoming (Seventh) Edition Of. .
60. Keller SM, Adak S, Wagner H et al. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stage II and IIIA non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000 ve 358-66., 70:. .
61. Scott W, Howington J, Movsas W. Treatment Of Stage II Nonsmall Cell Lung Cancer. *Chest* 2003:123 Suppl 1:188-201.
62. Walter J. Scott, John Howington, Steven Feigenberg, Benjamin Movsas and Katherine Pisters Treatment of Non-small Cell Lung Cancer Stage I and Stage II: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) *Chest* 132 ve 234-242, 2007. .
63. Depierre A, Milleron M, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (Except T1N0), II, and IIIa Non–Small-Cell Lung Cancer. *JCO* ve 247-253., 2002:. .

64. Lary A. Robinson, John C. Ruckdeschel, Henry Wagner, Jr and Craig W. Stevens Treatment of Non-small Cell Lung Cancer-Stage IIIA: ACCP Evidence- Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) Chest 132 ve 243-265, 2007. .
65. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, et al. Concurrent cisplatin/ etoposid plus chest radiotherapy followed by surgery for stage IIIA(N2) and IIIB non-small cell lung cancer: Mature results of Southwest Oncology Group Phase II study 8805. J Clin. .
66. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non- small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. BMJ 1995;311:899-909. .
67. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, et al. A Randomized Trial of Induction Chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III NSCLC. N Engl J Med 1990 ve 940-5., 323:.
68. Akkoçlu A, Yaman M, Sanal S. Evrelere Göre Tedavi Ve İzlem. Çavdar T, Ekim N (Editörler). Akciğer Kanseri Multidisipliner Yaklaşım“da. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi ve S.64-74., 1999:..
69. Miller JI Jr, Phillips TW: Neodymium:YAG laser and brachytherapy in the management of inoperable bronchogenic carcinoma. Ann Thorac Surg 50 (2): 1905; discussion 1956,1990. [PubMed: 1696452]. .
70. Weick JK, Crowley J, Natale RB, et al.: A randomized trial of five cisplatincontaining treatments in patients with metastatic nonsmallcell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 9 (7): 1157-62, 1991. .
71. HALİFEOĞLU, İhsan, et al. Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. 2005.
73. THOMAS, Douglas D. et al. The chemical biology of nitric oxide: implications in cellular signaling. Free Radical Biology and Medicine, 2008, 45.1: 18-31.
74. YOUNG, I. S.; WOODSIDE, J. V. Antioxidants in health and disease. Journal of clinical pathology, 2001, 54.3: 176-186.
75. VALKO, Marian, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. The international journal of biochemistry & cell biology, 2007, 39.1: 44-84.
76. Aleynik SI, Leo MA, Ma X, Aleynik MK, Lieber CS. Polyenylphosphatidylcholine prevents carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation while it attenuates liver fibrosis. J. Hepatol 1997;27(3):554-61



77. HALLIWELL, Barry; GUTTERIDGE, John MC. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press, USA, 2015.
79. TUDEK, Barbara, et al. Involvement of oxidatively damaged DNA and repair in cancer development and aging. *American journal of translational research*, 2010, 2.3: 254.
80. Caporaso, Neil. The molecular epidemiology of oxidative damage to DNA and cancer. 2003, 1263-1265
81. Mayne S, Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. *The Journal of nutrition*, 2003, 133(3): s.933-940.
82. Çakatay U, Kayalı R, Uzun H, Relation of plasma protein oxidation parameters and paraoxonase activity in the ageing population. *Clinical and experimental medicine*, 2008, 8.1: 51-57
83. GUEMOURI L et al. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood. *Clinical Chemistry*, 1991, 37.11: 1932-1937.
84. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. (2014). *ClinBiochem* 47: 326-32.
85. Guney T, Kanat IF, Alkan A, Alisik M, Akinci S, Silay K, Neselioglu S, Dilek I, Erel O. Assesment of serum Thiol/disulfide homeostasis in multiple myeloma patients by a new method. (2016). *Communications in Free Radical Research* 19: 1-6.
86. Yucel A, Sanhal CY, Daglar K, Kara O, Uygur D, Erel O. Thiol/disulfide homeostasis in pregnant women with Familial Mediterranean fever. (2016). *Communications in Free Radicals Research* 31: 1-5.
87. Ates I, Ozkayar N, Inan B, Yilmaz FM, Topcuoglu C, Neselioglu S, Erel O, Dede F, Yilmaz N. Dynamic thiol/disulfide homeostasis in patients with newly diagnosed primary hypertension. (2015). *Endocr Res* 4: 1-7.
88. Turkoglu EB, Dikci S, Çelik E, Erel Ö, Neselioglu S, Alışık M, Koca C. Thiol/disulfide homeostasis in patients with central serous chorioretinopathy. (2016). *Curr Eye Res* 22: 1-3.
89. Gumusyayla S, Vural G, Bektas H, Deniz O, Neselioglu S, Erel O. A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol-disulphide homeostasis. (2016). *Acta Neuro* 4: 1-6.

90. Eren Y, Dirik E, Neşelioğlu S, Erel Ö Oxidative stress and decreased thiol level in patients with migraine: cross-sectional study. (2015). *ActaNeurolBelg Springer* 115: 643-9.
91. Kara SS, Erel Ö, Demirbag DB, Yayla B, Gulhan B, Neselioglu S, Polat M, Kalkan G, Tapisiz A & Tezer H Alteration of thiol/disulfide homeostasis in acute tonsillopharyngitis. *Redox Report; Communications in Free Radical Research* . (2015). 47: 326-332.
92. Faux S et al. The role of oxidative stress in the biological responses of lung epithelial cells to cigarette smoke. *Biomarkers*, 2009, 14(1): 90-96.
93. Chih-Ching Y et al. No effect of cigarette smoking dose on oxidized plasma proteins. *Environmental research*, 2008, 106(2): 219-225.
94. Steege T, Jessica CA, et al. Nitrotyrosine in plasma of celiac disease patients as detected by a new sandwich ELISA. *Free Radical Biology and Medicine*, 1998, 25.8: 953-963.
95. Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet-Etkililik Projesi, Hastalık yüğü final raporu, T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi. Aralık 2004.
96. Rojas-Gutierrez, E. Munoz-Arenas, G. Trevino, S. Espinosa, B. Chavez, R. Rojas, K. Flores, G. Diaz, A. Guevara, J. Alzheimer's disease and metabolic syndrome: A link from oxidative stress and inflammation to neurodegeneration. 71(10), 2017, Synapse.
97. Valko, M. Rhodes, C. Moncol, J. Izakovic, M. M. Mazur, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. 160(1), 2006, *Chemico-biological interactions*, s. 1-40.
98. Demirbag, R. Rabus, B. Sezen, Y. Taskın, A. Kalaycı The plasma and tissue oxidative status in patients with coronary artery disease., S. 18, 2010, *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*, s. 79-82.
99. Lip, G.Y. Edmunds, E. Nuttall, S.L. Landray, M.J. Blann, A.D. Beevers, D.G. Oxidative stress in malignant and non-malignant phase hypertension. 16, 2002, *J Hum Hypertens*, s. 333-336.
100. Serdar, Z. Aslan, K. Dirican, M. Sarandol, E. Yesilbursa, D. Serdar, A. Lipid and protein oxidation and antioxidant status in patients with angiographically proven coronary artery disease. 39, 2006, *Clin Biochem* , s. 794-803.

101. Ward, N.C. Hodgson, J.M. Puddey, I.B. Mori, T.A. Beilin, L.J. Croft, K.D. Oxidative stress in human hypertension: association with antihypertensive treatment, gender, nutrition, and lifestyle. 36, 2004, *Free Radic Biol Med*, s. 226-232.
102. Varvařovská, J. Racek, J. Stožický, F. Souček, J. Trefil, L. Pomahačová, R. Parameters of oxidative stress in children with Type 1 diabetes mellitus and their relatives. 17(1), 2003, *Journal of Diabetes and its Complications*, s. 7-10.
103. Doll, R. Hill, A.B. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking. 2(5001), 1956, *British medical journal*, s. 1071.
104. Auerbach, O. Stout, A. P. Hammond, E. C. Garfinkel, L. Changes in Bronchial Epithelium in Relation to Cigarette Smoking and in Relation to Lung Cancer. 265, 1961, *N Engl J Med*, s. 253-267.
105. Haenszel, W. Loveland, D. B. Sirken, M. G. Lung-cancer mortality as related to residence and smoking histories. I. White males. 28(4), 1962, *Journal of the National Cancer Institute*, s. 947-1001.
106. Breslow, L. Hoaglin, L. Rasmussen, G. Abrams, H. K. Occupations and cigarette smoking as factors in lung cancer. 44(2), 1954, *American journal of public health and the nations health*, s. 171-181.
107. Wynder, E. L. Graham, E. A. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma: a study of six hundred and eighty-four proved cases. 143(4), 1950, *Journal of the American medical association*, s. 329-336.
108. Aydın, A. Ece, T. Topuz, E. Akciğer kanseri tanı-tedavi-takip Antakya konsensus raporu 2010 . İstanbul : Nobel tıp kitabevleri, 2010. s. 3.
109. Hecht, S. S. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. 91(14), 1999, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, s. 1194-1210.
110. Van der Vaart, H. Postma, D. S. Timens, W. Ten Hacken, N. H. T. Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review. 59(8), 2004, *Thorax*, s. 713-721.
111. Kasai, H. Hayami, H. Yamaizumi, Z. Saito, H. Nishimura, S. Detection and identification of mutagens and carcinogens as their adducts with guanosine derivatives. 12(4), 1984, *Nucleic acids research*, s. 2127-2136.
112. Asami, S. Hirano, T. Yamaguchi, R. Tomioka, Y. Itoh, H. Kasai, H. Increase of a Type of Oxidative DNA Damage, 8-Hydroxyguanine, and Its Repair Activity in Human Leukocytes by Cigarette Smoking. 56(11), 1996, *Cancer research*, s. 2546-2549.

113. Zieba, M. Suwalski, M. Kwiatkowska, S. Piasecka, G. Grzelewska–Rywmowska, I. Stolarek, R. Nowak, D. Comparison of hydrogen peroxide generation and the content of lipid peroxidation products in lung cancer tissue and pulmonary parenchyma. 94(8), 2000, *Respiratory Medicine*, s. 800-805.
114. Jarugaa, P. Zastawnya, T.H. Skokowski, J. Dizdaroglu, M. Ryszard, O. Oxidative DNA base damage and antioxidant enzyme activities in human lung cancer. 341, 1994, *FEBS Letters*, s. 59-64.
115. Van Remmen, H. Ikeno, Y. Hamilton, M. Pahlavani, M. Wolf, N. Thorpe, S. R. Nelson, J. Life-long reduction in MnSOD activity results in increased DNA damage and higher incidence of cancer but does not accelerate aging. 16(1), 2003, *Physiological genomics*, s. 29-37.
116. Del Rio, D. Stewart, A.J. Pellegrini, N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. 15(4), 2005, s. 316-328.
117. Misthos, P. Katsaragakis, S. Milingos, N. Kakaris, S. Sepsas, E. Athanassiadi, K. Theodorou, D. Skottis, I. Postresectional pulmonary oxidative stress in lung cancer patients. The role of one-lung ventilation. 27(3), 2005, *European journal of cardiothoracic surgery*, s. 379-383.
118. Zanini, D. Schmatz, R. Pelinson, L. P. Pimentel, V. C. Da Costa, P. Cardoso, A. M. Oliveira, L. Martins, C.C Schetinger, C.C do Carmo Araújo, J.B.M Chiesa, J. Ectoenzymes and cholinesterase activity and biomarkers of oxidative stress in patients with lung cancer. 374(1-2), 2013, *Molecular and cellular biochemistry*, s. 137-148.
119. Dirican, N. Dirican, A. Sen, O. Aynali, A. Atalay, S. Bircan, H. A. Ozturk, O. Erdogan, S. Cakir, M. Akkaya, A. Thiol/disulfide homeostasis: A prognostic biomarker for patients with advanced non-small cell lung cancer? 21(5), 2016, *Redox Rep*, s. 197-203.
120. Hanikoglu, F. Hanikoglu, A. Kucuksayan, E. Alisik, M. Gocener, A. A. Erel, O. Baykara, M. Cuoghi, A. Tomasi, A. Ozben, T. Dynamic thiol/disulphide homeostasis before and after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. 50, 2016, *Free Radic Res*, s. 79-84.
121. Patel, B. P. Rawal, U. M. Dave, T. K. Rawal, R. M. Shukla, S. N. Shah, P. M. Patel, P. S. Lipid Peroxidation, Total Antioxidant Status, and Total Thiol Levels Predict Overall Survival in Patients With Oral Squamous Cell Carcinoma. 6(4), 2007, *Integrative cancer therapies*, s. 365-372.

122. Eaden, J.A. Abrams, K.R. Mayberry, J.F. 48(4) The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis., 2001, Gut, s. 526-535.
123. Bernstein, C. N. Blanchard, J. F. Kliever, E. Wajda, A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease. 91(4), 2001, Cancer, s. 854-862.
124. Yuksel, M. Ates, I. Kaplan, M. Arıkan, M. F. Ozin, Y. O. Kilic, Z. M. Y Topcuoglu, C. Kayacetin, E. Is Oxidative Stress Associated with Activation and Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease? 36(4), 2017, Journal of Medical Biochemistry, s. 1-8.
125. Ateş, İ. Özkayar, N. İnan, B. Yılmaz, F.M. Topçuoğlu, C. Neşelioğlu, S. Erel, Ö. Dede, F. Yılmaz, N. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with newly diagnosed primary hypertension. 10(2), 2016, Journal of the American Society of Hypertension, s. 159-166.
126. Kundi, H. Ates, I. Kiziltunc, E. Cetin, M. Cicekcioglu, H. Neselioglu, S. Erel, Ö. Örnek, A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. 33(11), 2015, The American Journal of Emergency Medicine, s. 1567-1571.