



**T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**LOKAL İLERİ EVRE AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA  
HEMATOLOJİK, BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER, BAZAL  
GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI VE VÜCUT KİTLE İNDEKSİNİN  
PROGRESYONSUZ SAĞKALIM VE GENEL SAĞKALIM ÜZERİNE  
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Celal Yücel BATMACI  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANLARI  
Doç. Dr. Edip UÇAR  
Yrd. Doç. Dr Ahmet Taner SÜMBÜL**

**HATAY – 2015**

**T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**LOKAL İLERİ EVRE AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA  
HEMATOLOJİK, BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER, BAZAL  
GLOMERÜLER FİLTASYON HIZI VE VÜCUT KİTLE İNDEKSİNİN  
PROGRESYONSUZ SAĞKALIM VE GENEL SAĞKALIM ÜZERİNE  
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Celal Yücel BATMACI  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANLARI**

**Doç. Dr. Edip UÇAR  
Yrd. Doç. Dr Ahmet Taner SÜMBÜL**

**TEZ ONAY SAYFASI**  
T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ EVRE AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA HEMATOLOJİK,  
BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER, BAZAL GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI  
VE VÜCUT KİTLE İNDEKSİNİN PROGRESYONSUZ SAĞKALIM VE GENEL  
SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Celal Yücel BATMACI**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Hasan KAYA  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. Edip UÇAR  
Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr Ahmet Taner SÜMBÜL  
Tez Danışmanı

**TEZ JÜRİSİ:**

1. Yrd. Doç. Dr. Ahmet Taner SÜMBÜL.....
2. Doç. Dr. Edip UÇAR.....
3. Doç. Dr. Fatih KÖSE.....

### III. İÇİNDEKİLER

IV. TABLOLAR LİSTESİ.....	VI
V. ŞEKİLLER LİSTESİ .....	VIII
VI. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ .....	XI
VII. İTHAF .....	XIV
VIII. TEŞEKKÜR.....	XV
IX. ÖZET .....	XVI
X. ABSTRACT .....	XVII
1.GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 Akciğer Kanseri.....	2
2.1.1 İnsidans ve Epidemiyoloji.....	2
2.1.2 Risk Faktörleri.....	3
2.1.3 Tarama.....	6
2.1.4 Patolojik Sınıflandırma .....	6
2.1.5 Klinik Belirtiler .....	7
2.1.6 Akciğer Kanserinin Hematolojik Etkileri: .....	10
2.1.7 Tanı .....	11
2.1.8 Evreleme .....	12
2.1.9 Akciğer Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler.....	15
2.2 Hematolojik Belirteçler.....	20
2.2.1 Lökosit ( WBC ).....	20
2.2.2 Trombosit .....	22
2.2.3 Kırmızı küre dağılım genişliği ( RDW) .....	24
2.2.4 Ortalama Trombosit Hacmi ( MPV ) .....	24
2.3 Biyokimyasal Belirteçler.....	25
2.3.1 C-Reaktif Protein (CRP) .....	25
2.3.2 Total Serum Protein ve Globulin .....	27
2.3.3 Albümin .....	29
2.3.4 Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH).....	30
2.3.5 Ürik Asit.....	31
2.3.6 Laktat Dehidrogenaz (LDH) .....	33
2.4 Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR).....	33
2.5 Vücut Kitle İndeksi (VKİ).....	34

3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	36
3.1 Hasta Populasyonu.....	36
3.2 Kemoterapi ve Radyoterapi.....	37
3.3 Toksikite.....	37
3.4 Tedavi Cevap Değerlendirmesi ve Takip.....	38
3.5 İstatistiksel Yöntemler.....	38
4.BULGULAR .....	39
4.1 Hastalarda Progresyonsuz Sağkalım (PFS) Üzerinde Etkisi Olan Faktörler: ..59	
4.1.1 Kitle İlk Boyutu .....	60
4.1.2 Kitle İlk Yanıt Boyutu.....	61
4.1.3 Tedavi Sırasında Hematolojik Toksikite Gelişmesi .....	62
4.1.4 Tedavi Sırasında Non-Hematolojik Toksikite Gelişmesi.....	63
4.1.5 Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR).....	64
4.1.6 Tedavi Öncesi Serum Albümin Düzeyi .....	65
4.1.7 Tedavi Öncesi Serum Albümin / Globülin Oranı .....	66
4.1.8 Tedavi Öncesi Serum LDH Düzeyi .....	67
4.1.9 Tedavi Öncesi Serum Ürik Asit Düzeyi .....	68
4.1.10 Tedavi Öncesi Nötrofil/mm <sup>3</sup> Sayısı .....	69
4.1.11 Tedavi Öncesi MPV Düzeyi .....	70
4.1.12 Tedavi Öncesi Nötrofil/Lenfosit Oranı .....	71
4.1.13 Tedavi Öncesi Platelet/Lenfosit Oranı .....	72
4.1.14 Tedavi Öncesi Platelet/MPV Oranı.....	73
4.1.15 Tedavi Öncesi Lökosit/MPV Oranı .....	74
4.2 Hastalarda Genel Sağkalım (OS) Üzerinde Etkisi Olan Faktörler:.....	76
4.2.1 Tedavi Öncesi Komorbidite Hastalık Varlığı .....	77
4.2.2 Tedavi Öncesi Ecog Performans Skoru .....	78
4.2.3 Tedavi Sırasında Hematolojik Toksikite Gelişmesi .....	79
4.2.4 Tedavi Sırasında Non-Hematolojik Toksikite Gelişmesi.....	80
4.2.5 Kitle İlk Boyutu .....	81
4.2.6 Kitle İlk Yanıt Boyutu.....	82
4.2.7 Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR).....	83
4.2.8 Tedavi Öncesi Serum Albümin Düzeyi .....	84
4.2.9 Tedavi Öncesi Serum Globülin Düzeyi .....	85
4.2.10 Tedavi Öncesi Serum Albümin / Globülin Oranı .....	86
4.2.11 Tedavi Öncesi Serum LDH Düzeyi .....	87
4.2.12 Tedavi Öncesi Nötrofil / Lenfosit Oranı .....	88

4.2.14 Tedavi Öncesi Tromosit / Lenfosit Oranı .....	89
4.2.15 Tedavi Öncesi Trombosit / MPV Oranı .....	90
4.2.16 Tedavi Öncesi Lökosit / MPV Oranı .....	91
5.TARTIŞMA .....	93
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	107
7.KAYNAKLAR .....	109
8.ÖZGEÇMİŞ .....	124

## IV. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Akciğer Kanseri TNM Evreleme Sistemi (7. yayın) .....	13
Tablo 2. Beyaz kan hücreleri ve ana özellikleri .....	21
Tablo 3. Nötrofili yapan nedenler .....	22
Tablo 4. Trombositopeni yapan nedenler.....	23
Tablo 5. Trombositoz yapan nedenler.....	23
Tablo 6. C Reaktif Proteini artıran durumlar .....	27
Tablo 7. C Reaktif Proteini azaltan durumlar .....	27
Tablo 8. Total protein yüksekliği yapan nedenler.....	28
Tablo 9. Total protein düşüklüğü yapan nedenler.....	29
Tablo 10. Eritrosit sedimentasyon hızını 100 mm/saatın üzerine yükselten durumlar .....	31
Tablo 11. Kanda ürik asiti arttıran nedenler.....	32
Tablo 12. Kanda ürik asiti azaltan nedenler .....	33
Tablo 13. Vücut kitle indeksi sınıflandırması .....	35
Tablo 14. Hastaların genel özellikleri .....	39
Tablo 15. Hastaların ana karakteristiklerini belirleyen parametrelerin ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri.....	41
Tablo 16. Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri.....	42
Tablo 17. Parametrelerin dağılım özellikleri .....	44
Tablo 18. Genel sağkalım süresiyle tüm parametrelerin ilişki durumu .....	46
Tablo 19. Progresyonsuz sağkalım süresiyle tüm parametrelerin ilişki durumu .....	49
Tablo 20. Non-hematolojik toksisite gelişen ve gelişmeyen hastalarda ağırlık, vki, wbc, platelet, progresyon zamanı parametrelerinin independent student t test analiz sonuçları .....	58
Tablo 21. Kitle ilk boyutunun pfs ile ilişkisi .....	60
Tablo 22. Kitle ilk yanıt boyutunun pfs ile ilişkisi .....	61
Tablo 23. Tedavi sırasında hematolojik toksisite gelişmesinin pfs ile ilişkisi.....	62
Tablo 24. Tedavi sırasında non-hematolojik toksisite gelişmesinin pfs ile ilişkisi....	63
Tablo 25. GFR ile pfs ilişkisi .....	64

Tablo 26. Tedavi öncesi serum albümin düzeyi ile pfs ilişkisi .....	65
Tablo 27. Tedavi öncesi serum albümin/globülin oranı ile pfs ilişkisi .....	66
Tablo 28. Tedavi öncesi serum ldh düzeyi ile pfs ilişkisi .....	67
Tablo 29. Tedavi öncesi serum ürik asit düzeyi ile pfs ilişkisi .....	68
Tablo 30. Tedavi öncesi nötrofil sayısı ile pfs ilişkisi .....	69
Tablo 31. Tedavi öncesi mpv düzeyi ile pfs ilişkisi.....	70
Tablo 32. Tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranı ile pfs ilişkisi .....	71
Tablo 33. Tedavi öncesi platelet/lenfosit oranı ile pfs ilişkisi .....	72
Tablo 34. Tedavi öncesi platelet/mpv oranı ile pfs ilişkisi .....	73
Tablo 35. Tedavi öncesi lökosit/mpv oranı ile pfs ilişkisi .....	74
Tablo 36. Progresyonsuz sağkalım süresi üzerine etkili faktörlerin cox regresyon analiz sonuçları.....	75
Tablo 37. Tedavi öncesi komorbit hastalık varlığı ile os ilişkisi .....	77
Tablo 38. Tedavi öncesi ecog performans skoru ile os ilişkisi .....	78
Tablo 39. Tedavi sırasında hematolojik toksisite gelişimi ile os ilişkisi.....	79
Tablo 40. Tedavi sırasında non-hematolojik toksisite gelişimi ile os ilişkisi .....	80
Tablo 41. Kitle ilk boyutu ile os ilişkisi.....	81
Tablo 42. Kitle ilk yanıt boyutu ile os ilişkisi.....	82
Tablo 43. GFR ile os ilişkisi .....	83
Tablo 44. Tedavi öncesi serum albümin düzeyi ile os ilişkisi .....	84
Tablo 45. Tedavi öncesi serum globülin düzeyi ile os ilişkisi .....	85
Tablo 46. Tedavi öncesi serum albümin/globülin oranı ile os ilişkisi .....	86
Tablo 47. Tedavi öncesi serum ldh düzeyi ile os ilişkisi .....	87
Tablo 48. Tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranı ile os ilişkisi.....	88
Tablo 49. Tedavi öncesi trombosit/lenfosit oranı ile os ilişkisi .....	89
Tablo 50. Tedavi öncesi trombosit /mpv oranı ile os ilişkisi.....	90
Tablo 51. Tedavi öncesi lökosit/MPV oranı ile os ilişkisi.....	91
Tablo 52. Genel sağkalım süresi üzerine etkili faktörlerin cox regresyon analiz sonuçları .....	92



## V. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Komorbiditesi olan ve olmayan hastalarda hematolojik toksisite görülme sayıları.....	52
Şekil 2. Komorbiditesi olan ve olmayan hastalarda non-hematolojik toksisite görülme sayıları .....	52
Şekil 3. Ecog performans skoruna göre non-hematolojik toksisite görülen hasta sayıları.....	53
Şekil 4. Histopatolojik alt tipi adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom olan hastaların CRP düzeylerine göre hasta sayıları.....	53
Şekil 5. Hematolojik toksisite görülen ve görülmeyen hastalarda non-hematolojik toksisite görülme durumu. ....	54
Şekil 6. Non-hematolojik toksisitesi olanlarda ve olmayanlarda gelişen cevap sayıları.....	54
Şekil 7. Tedavi ncesi GFR düzeyine göre progrese olan hasta sayısı.....	55
Şekil 8. Lokal ileri evre KHDAK hastalarının progresyonsuz sağkalım süreleri. ....	59
Şekil 9. Kitle ilk boyutuna göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri. ....	60
Şekil 10. Kitle ilk yanıt boyutuna göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri. 61	
Şekil 11. Tedavi sırasında hematolojik toksisite gelişen ve hematolojik toksisite gelişmeyen hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri.....	62
Şekil 12. Tedavi sırasında non-hematolojik toksisite gelişen ve non-hematolojik toksisite gelişmeyen hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri.....	63
Şekil 13. Tedavi ncesi GFR düzeyine göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri.....	64
Şekil 14. Tedavi ncesi serum albümin düzeyine göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri. ....	65
Şekil 15. Tedavi ncesi serum albümin / globülin oranına göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri.....	66
Şekil 16. Tedavi ncesi serum LDH düzeyine göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri. ....	67
Şekil 17. Tedavi ncesi serum ürik asit düzeyine göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri. ....	68

Şekil 18. Tedavi öncesi nötrofil sayısına göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri.....	69
Şekil 19. Tedavi öncesi MPV düzeyine göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri.....	70
Şekil 20. Tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranına göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri. ....	71
Şekil 21. Tedavi öncesi platelet/lenfosit oranına göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri. ....	72
Şekil 22. Tedavi öncesi platelet/MPV oranına göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri. ....	73
Şekil 23. Tedavi öncesi lökosit/MPV oranına göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri.....	74
Şekil 24. Lokal ileri evre KHDAK hastalarının genel sağkalım süreleri.....	76
Şekil 25. Komorbiditesi durumuna göre hastaların genel sağkalım süreleri .....	77
Şekil 26. Ecog performans skoruna göre hastaların genel sağkalım süreleri.....	78
Şekil 27. Tedavi sırasında hematolojik toksisite gelişme durumuna göre hastaların genel sağkalım süreleri .....	79
Şekil 28. Tedavi sırasında non-hematolojik toksisite gelişme durumuna göre hastaların genel sağkalım süreleri .....	80
Şekil 29. Kitle ilk boyutuna göre hastaların genel sağkalım süreleri.....	81
Şekil 30. Kitle ilk yanıt boyutuna göre hastaların genel sağkalım süreleri.....	82
Şekil 31. Tedavi öncesi GFR düzeyine göre hastaların genel sağkalım süreleri .....	83
Şekil 32. Tedavi öncesi serum albümin düzeyine göre hastaların genel sağkalım süreleri.....	84
Şekil 33. Tedavi öncesi serum globülin düzeyine göre hastaların genel sağkalım süreleri.....	85
Şekil 34. Tedavi öncesi serum albümin/globülin oranına göre hastaların genel sağkalım süreleri .....	86
Şekil 35. Tedavi öncesi serum LDH düzeyine göre hastaların genel sağkalım süreleri .....	87
Şekil 36. Tedavi öncesi nötrofil / lenfosit oranına göre hastaların genel sağkalım süreleri.....	88

Şekil 37. Tedavi öncesi trombosit / lenfosit oranına göre hastaların genel sağkalım süreleri.....	89
Şekil 38. Tedavi öncesi trombosit / MPV oranına göre hastaların genel sağkalım süreleri.....	90
Şekil 39. Tedavi öncesi lökosit / MPV oranına göre hastaların genel sağkalım süreleri.....	91

## VI. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
NCNN	: National Comprehensive Cancer Network
CTCAE	: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Adverse Events
RECIST	: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SEER	: Surveillance Epidemiology and End Results
ELİSA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
TNM	: Tümör - Lenf Nodu - Metastaz
G-CSF	: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
EGFR	: Epidermal Growth Faktör Reseptör
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
EML4-ALK	: Echinoderm Microtubule - Associated Protein - Like 4 - Anaplastic Lymphoma Kinase
ROS 1	: ROS Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase
BRAF	: B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase
HER 2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
$\beta$	: Beta
DDR 2	: Discoidin Domain Receptor 2
KML	: Kronik Myeloid Lösemi
PV	: Polistemia Vera
PBS	: Primer Biliyer Siroz
MGUS	: Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (Anlamı Belirsiz Monoklonal Gamapati )
UAHSS	: Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınımı Sendromu
ELMS	: Eaton Lambert Myastenik Sendrom
HELLP	: Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelet Count
KHDAK	: Küçük Kücre Dışı Akciğer Kanseri

KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
GFR	: Glomerular Filtration Rate (Glomerüler Filtrasyon Hızı)
PFS	: Progression Free Survival (Progresyonsuz Sağkalım)
OS	: Overall Survival (Genel Sağkalım)
WBC	: White Blood Cell (Lökosit)
NLR	: Neutrophil to Lymphocyte Ratio (Nötrofil/Lenfosit Oranı)
Hb	: Hemoglobin
MCV	: Mean Corpusküler Volüme
RDW	: Red Blood Cell Distrubition Width
MPV	: Mean Platelet Volume
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP	: C-Reaktif Protein
SÜA	: Serum Ürik Asit
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
GAO	: Globülin / Albümin Oranı
IL	: İnterlökin
Ig	: İmmunoglobülin
PA AC	: Posterior-Anterior Akciğer
MR	: Manyetik Rezonans
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PET-BT	: Pozitron Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
FDG	: Fluorodeoksiglikoz
SUV	: Standardize Uptake Value
SUV 1	: Tedavi Öncesi Çekilen Petteki Suv Değeri
SUV 2	: Kontrol Petteki Suv Değeri
VATS	: Video Eşliğinde Torakoskopi
TRT	: Torasik Radyoterapi
3D-CRT	: 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi
GTV	: Gross Tümör Volümü
CTV	: Klinik Hedef Volümü

PTV1	: Planlanan Hedef Volümü
Lap	: Lenfadenopati
TSS	: Takip Süresi Sonu
ED	: Eşik Değer
ROC	: Receiver Operating Characteric
min	: Minimum
max	: Maksimum
n	: Değişken Sayısı
GA	: Güven Aralığı
Kg	: Kilogram
g/dl	: gram/desilitre
mg	: miligram
mg/dl	: Miligram/Desilitre
mg/ L	: miligram/ Litre
fl	: femtolitre
mm/saat	: milimetre/saat
m <sup>2</sup>	: metrekaare
Kg / m <sup>2</sup>	: kilogram/metrekaare

## VII. İTHAF

Hayatımda güzel olan her şeyi borçlu olduğum

Annem NURAY BATMACI

ve

Babam MEHMET BATMACI' ya;

Sonsuz sevgi ve desteğiniz için teşekkürler...

## VIII. TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bana yol gösteren, bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen, asistanı olmaktan her zaman gurur duyacağım değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanım, Rektörümüz Sayın Prof. Dr. Hasan KAYA' ya,

Bilimsel ve mesleki deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Cumali GÖKÇE, Prof. Dr. Mehmet Rami HELVACI, Prof. Dr. Ümit Bilge DOĞAN, Doç. Dr. Mehmet DEMİR, Doç. Dr. Faruk Hilmi TURGUT, Doç. Dr. İhsan ÜSTÜN, Doç. Dr. Murat ÇELİK, Yrd. Doç. Dr. Adnan TAŞ, Yrd. Doç. Dr. Önder Tonyalı' ya,

Her konuda desteğini, teorik ve pratikte değerli bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Edip UÇAR' a,

Birlikte çalışma onuruna eriştiğim, engin bilgi birikimi, derin hoşgörü anlayışı ve tecrübesi ile uzmanlık eğitimimi yönlendiren; insanlık değerleri ile örnek aldığım; her zaman yakın ilgi ve desteğini hissettiğim değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet Taner SÜMBÜL' e,

Tezimi hazırladığım sırada her türlü yardım ve desteğini gördüğüm başta; Prof. Dr. Özgür Özyılkan, Doç. Dr. Fatih Köse, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Mertsoylu olmak üzere Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım Mustafa Kemal Üniversitesi Dahiliye Kliniğindeki asistan arkadaşlarım, hemşire ve personel arkadaşlara,

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve maddi manevi desteklerini benden esirgemeyen fedakar babam Mehmet BATMACI' ya, canım annem Nuray Batmacı' ya, sevgili kardeşlerim Yelda BATMACI AKKAR, Duygu BATMACI, Batıbey BATMACI' ya ve hayatıma girdiği andan itibaren beni hep pozitif yönde etkileyen, sevgisini, yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen sevgili nişanlım Meltem ÖZDEMİR' e,

**Teşekkürlerimi sunuyorum**

**Dr. Celal Yücel BATMACI**



## IX. ÖZET

**Amaç:** Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölümler arasında ilk sıradaki yerini korumaktadır. Patolojik veya klinik evreleme dışında ispatlanmış bir prognostik belirteç yoktur. Bu nedenle yeni prognostik parametrelere ihtiyaç vardır. Çalışmamızda literatürde genel kabul görmüş ve potansiyel kabul görebilecek belirteçlerin lokal ileri evre KHDAK' de PFS ve OS üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** KHDAK tanısı alan 96 hastanın demografik, klinikopatolojik, hematolojik, biyokimyasal ve radyolojik verilerine hastane veritabanı sistemi kullanılarak retrospektif olarak ulaşıldı.

**Bulgular:** Kaplan meier analiz metodu ile; Kitle ilk boyutu, kitle ilk yanıt boyutu, tedavi sırasında hematolojik veya non-hematolojik toksisite gelişimi, GFR, tedavi öncesi serum albümin düzeyi, tedavi öncesi serum albümin/globülin oranı, tedavi öncesi serum LDH düzeyi, tedavi öncesi serum ürik asit düzeyi, tedavi öncesi nötrofil sayısı, tedavi öncesi MPV düzeyi, tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranı, tedavi öncesi platelet/lenfosit oranı, tedavi öncesi platelet/mpv oranı, tedavi öncesi lökosit/mpv oranının PFS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir. Komorbit hastalık varlığı, tedavi öncesi ecog performans skoru, tedavi sırasında hematolojik ve non-hematolojik toksisite gelişimi, kitle ilk boyutu, kitle ilk yanıt boyutu, GFR, tedavi öncesi serum albümin düzeyi, tedavi öncesi serum globülin düzeyi, tedavi öncesi serum albümin/globülin oranı, tedavi öncesi serum LDH düzeyi, tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranı, tedavi öncesi platelet/lenfosit oranı, tedavi öncesi platelet/mpv oranı, tedavi öncesi lökosit/mpv oranının OS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir.

Kitle ilk yanıt boyutu, tedavi öncesi serum LDH düzeyi, tedavi öncesi serum ürik asit düzeyi, tedavi öncesi platelet/lenfosit oranı lokal ileri evre KHDAK' de pfs üzerine etkili bağımsız değişkenlerdir. Tedavi öncesi ecog performans skoru, tedavi sırasında non-hematolojik toksisite gelişimi, tedavi öncesi serum albümin/globülin oranı, tedavi öncesi serum LDH düzeyi, tedavi öncesi platelet/lenfosit oranı lokal ileri evre KHDAK' de os üzerine etkili bağımsız değişkenlerdir.

**Sonuçlar:** Bu çalışmayla günlük rutin pratiğimizde kolaylıkla ulaşabileceğimiz bazı klinik ve biyokimyasal parametrelerin sağkalım süresi üzerine etkili prognostik belirteç olduklarını kanıtladık. Bu markerların kullanılması KHDAK' li hastalarda daha doğru kararlar alınmasına yardımcı olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Akciğer kanseri, genel sağkalım, CRP, VKİ, Trombosit/lenfosit, albümin/globülin.

## X. ABSTRACT

**Background and aim:** Lung cancer is leading cause of cancer related mortality in all around the world. There is no proven prognostic factor other than pathological or clinical stage. Thus, new prognostic parameters are needed. With this study, we aimed to evaluate the potential prognostic clinical and laboratory biomarkers like CRP and their effects on PFS and OS.

**Materials and Methods:** We retrospectively collected the data of demographic, clinicopathological, hematological, radiological, biochemical parameters 96 of NSCLC patients.

**Results:** Kaplan meier analysis showed that first mass size, mass first response size, to see hematologic or non-hematologic toxicity during therapy, GFR, serum albumin level before therapy, serum albumin/globulin ratio before therapy, serum ldh level before therapy, serum uric acid level before therapy, neutrophil count before therapy, serum mpv level before therapy, serum neutrophil/lymphocyte ratio before therapy, serum platelet/lymphocyte ratio before therapy, serum platelet/mpv ratio before therapy, serum leukocyte/mpv ratio before therapy had statistically significant effects on PFS rate. Comorbidity, ecog performance score before therapy, first mass size, mass first response size, to see hematologic or non-hematologic toxicity during therapy, GFR, pre-treatment serum albumin level, pre-treatment serum globulin level, pre-treatment serum albumin/globulin ratio, pre-treatment serum LDH level, pre-treatment serum neutrophil/lymphocyte ratio, pre-treatment serum platelet/lymphocyte ratio, pre-treatment serum platelet/mpv ratio, pre-treatment serum leukocyte/mpv ratio showed statistically significant effect on OS rate of nscls patients.

Multivariate analysis show that mass first response size, serum ldh level before therapy, serum uric acid level before therapy, serum platelet/lymphocyte ratio before therapy are independent effective factors on pfs of patients who has nsclc. Multivariate analysis show that ecog performance score before therapy, to see non-hematologic toxicity during therapy, serum albumin/globulin ratio before therapy, serum ldh level before therapy, serum platelet/lymphocyte ratio before therapy are independent effective factors on os of patients who has nsclc.

**Conclusion:** With this study, we proved some clinical and biochemical biomarkers which can be easily reached in daily routine practice had prognostic effect on survival parameters and using these markers may help to make more precise decision for these patients.

**Keywords:** Lung cancer, overall survival, CRP, BMI, platelet/lymphocyte, albumin/globulin.

## 1.GİRİŞ

Akciğer kanseri her iki cinste en sık görülen ikinci kanser türü olmasının yanında her iki cinste de kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Akciğer kanseri tedavisi yıllar geçtikçe ilerlemeler kaydetse de bu gerçeği henüz değiştirememiştir. Tüm akciğer kanserli hastaların %80'i küçük hücre dışı akciğer kanserinden (KHDAK) oluşurken, KHDAK'li olguların %25-40'ı lokal ileri evre hastalığa sahiptir. Lokal ileri evre KHDAK'de tam ve oturmuş bir tedavi modalitesinin olmaması nedeniyle bu alanda daha çok bilimsel çalışma yapılması gereksinimi sürmektedir. Birçok kanser türünde olduğu gibi lokal ileri evre KHDAK'de de bilimsel çalışmalar son yıllarda prognostik ve prediktif belirteçler üzerine yoğunlaşmıştır. Bu sayede hangi hastaya hangi tedavi modalitesinin seçilmesi gerektiğine, hastanın hangi aralıklarla tedavi sonrası izleminin yapılması gerektiğine karar verilmesi hastanın morbiditesinin azaltılması ve daha uzun progresyonsuz sağkalım (PFS), daha uzun genel sağkalım (OS) elde edilmesi amaçlanmaktadır.

Hastalığın evresi, hastanın performans durumu, histopatolojik özellikler, moleküler özellikler, hastanın sigara kullanması, vücut kitle indeksi (VKİ) literatürde akciğer kanseri üzerinde etkili olduğu gösterilmiş olan başlıca prognostik faktörlerdir. Albümin, laktat dehidrogenaz (LDH), c-reaktif protein (CRP), globülin/albumin oranı, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) gibi bazı parametrelerde akciğer kanseri üzerinde etkili olduğu gösterilmiş olan başlıca potansiyel prognostik faktörlerdir.

Biz de bu çalışmamızda literatürde genel kabul görmüş ve potansiyel kabul görebilecek belirteçlerin lokal ileri evre KHDAK'de progresyonsuz sağkalım süresi ve genel sağkalım süresi üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Akciğer Kanseri**

#### **2.1.1 İnsidans ve Epidemiyoloji**

Tüm dünyada 2012 yılında 1,8 milyon hasta akciğer kanseri tanısı alırken; 1,6 milyon hasta ise akciğer kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir (1). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 2014 yılı içinde 224.000 hastanın akciğer kanseri tanısı alacağı, 159.000 hastanın ise akciğer kanseri nedeniyle hayatını kaybedeceği tahmin edilmektedir (2). Akciğer kanserinin mutlak ve göreceli olarak sıklığı giderek artmaktadır. ABD’de kadınlarda meme erkeklerde prostat kanserinden sonra ikinci en sık görülen kanser türüdür. Yaşa göre ayarlanmış ölüm oranları incelendiğinde 1930 yılı öncesinde erkeklerde, 1960 yılı öncesinde kadınlarda akciğer kanserine bağlı ölüm oranının pankreas kanserine bağlı ölüm oranı ile benzer olduğu görülmektedir (3). Ancak akciğer kanseri 1953 yılından itibaren erkeklerde, 1985 yılından itibaren kadınlarda kansere bağlı ölümlerde en sık görülen ölüm nedeni haline gelmiştir. Akciğer kanseri terimi havayolları ve pulmoner parenkimden kaynaklanan maligniteleri tanımlamaktadır. Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık olarak %95’i Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) ve Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinden (KHDAK) oluşur. Bu ayrıma evreleme yaparken, tedaviyi ve prognozu belirlerken ihtiyaç duyulur. Kalan %5’lik kısmı diğer hücre tipleri oluşturur.

## **2.1.2 Risk Faktörleri**

Akciğer kanseri gelişiminde birçok çevresel faktör rol oynar. Ancak şüphesiz ki en önemlisi sigara kullanımıdır. Akciğer kanserli vakaların %90'dan fazlasında sigara kullanımı veya maruziyeti söz konusudur.

### **2.1.2.1 Sigara Kullanmak**

Akciğer kanserinin en önemli sebebinin sigara içmek olduğu sanayileşmiş Kuzey Amerika ve Avrupada kesin bir şekilde gösterilmiştir. Sigara içmenin akciğer kanserine neden olabileceği ihtimali ilk kez 1912 yılında ortaya atılmıştır (4). Bu tarihten sonra sigara içmenin akciğer kanseri ile ilişkili olduğunu gösteren büyük miktarda epidemiyolojik kanıtın ortaya koyulması ile sigara içmenin azaltılması çalışmaları hız kazanmıştır (5-8). Kadınlar ve erkekler arasında sigara alışkanlıklarının farklı olması akciğer kanseri insidansına yansımıştır (9). Kadınlarda sigara kullanımının yaygınlaşması ve erkeklerle benzer oranlara ulaşması sonucu akciğer kanseri insidansı da artmıştır. Akciğer kanseri insidansı erkeklerde platoya ulaşmış ve sonra hafifçe azalmıştır. Uzun dönem sigara kullananlar ile hiç sigara kullanmayanlar karşılaştırıldığında, sigara içen grupta akciğer kanseri görülme riski 10-30 kat fazla olarak bulunmuştur. Ağır sigara içicilerinde kümülatif akciğer kanseri gelişme riski %30 civarında iken hiç sigara içmeyen bir kişide bu oran %1 veya daha da düşüktür (10). Akciğer kanseri gelişme riski günlük içilen sigara sayısı ve hayat boyu sigara kullanılan yıl sayısı ile doğru orantılıdır (11). Akciğer kanseri gelişme riskini etkileyen sigara ilişkili faktörler; sigara kullanmaya başlama yaşı, inhalasyon miktarı, sigaranın katran ve nikotin oranı, filtresiz sigara kullanımıdır (12). Sigara 300'den fazla zararlı madde içerir ve bunların en az 40 tanesi karsinojendir. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve N-nitrozaminler bunlardan en önemlileri olup deoksiribonükleik asit (DNA) ile bileşik oluşturarak etki gösterirler.

### **2.1.2.2 Sigarayı Bırakmak**

Sigarayı bırakmak akciğer kanseri gelişme riskini azaltır (10). Tahminen bu oran %20-90 civarındadır. Bu düşüş sigarasız geçen 5 yılın ardından daha belirgin hale gelmektedir. Vaka kontrollü çalışmalar sigara kullanmayı 15 yıldan daha uzun süre önce bırakan kişilerin halen sigara içmekte olan kişilerle karşılaştırılması neticesinde akciğer kanseri gelişme riskinin %80-90 oranında gerilediğini göstermektedir (13, 14). Ancak bir kişi sigarayı ne kadar zaman önce bırakırsa bıraksın hiç sigara içmeyen bir kişi ile kıyaslandığı zaman akciğer kanseri gelişme riski her zaman daha yüksektir (10, 15). Yetişkin bir kişi sigarayı bıraktığı yaşa bağlı olarak beklenen yaşam süresini 6-10 yıl uzatmış olur. Sigarayı bırakmak halen akciğer kanseri nedeniyle tedavi gören hastalar için de yararlı olabilir. Sistematik olarak yapılan bir derlemenin meta-analizinde erken evre veya sınırlı evre akciğer kanseri hastalarından sigara içmeyi sürdürenlerin tüm nedenlere bağlı mortalitesinde, tümör rekürrensinde, ikinci primer tümör gelişiminde artış olduğu gösterilmiştir (15).

### **2.1.2.3 Sigarayı Azaltmak**

Eğer ki kişi sigarayı bırakamıyorsa sigarayı azaltması için destek olmak gerekir bu sayede akciğer kanseri gelişme riskini düşürmek dahil sigaranın zararlı etkileri azaltılmış olur. Yapılan gözlemsel bir çalışmada günde 15 ve üzeri sayıda sigara içen 19714 kişi sigara içmeye devam etmiş ancak günlük içilen sigara sayısını azaltmışlardır. Bu sayede en az %50 olan akciğer kanserine yakalanma risklerini %27'e indirmeyi başarmışlardır (16).

### **2.1.2.4 Asbest Maruziyeti**

Asbest maruziyetinin akciğer kanseri için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Asbeste maruziyet sonrası interstisyel akciğer hastalığı gelişen hastalarda akciğer kanseri gelişme riski sadece asbest maruziyetine uğramış olan hastalara oranla daha yüksektir. Maruz kalınan asbest dozunun yanında asbest tipi de önemlidir. Eşit miktarda maruz kalınan amfibol fiber yapısındaki asbestte krizolit fiber yapısındaki asbeste göre akciğer kanseri gelişme riski daha yüksektir (17).

### **2.1.2.5 Radon**

Radon yeraltındaki uranyum madenlerinden salınan radon gazı ve onların bozulmasıyla ortaya çıkan ürünler akciğer kanseri gelişme riskini arttırır (18). Radon toprak, kaya ve yer altı sularında bulunur ve evlerde birikebilir. Vaka kontrol çalışmaları ile 2005 yılında yapılan bir meta-analizde; evlerde bulunan radon gazı ile akciğer kanseri gelişme riski arasında lineer bir ilişki olduğu gösterilmiştir (19). Bu meta-analiz sonucunda radon maruziyetinin avrupadaki akciğer kanseri ölümlerinin % 2'sinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (19).

### **2.1.2.6 Isınma ve Pişirim Sırasında Oluşan Kirli Havanın Solunması**

Odun ve kömür dünyanın birçok yerinde kapalı alanlarda ısınma ve pişirim amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle meydana gelen kirli havanın solunması birçok respiratuar problem yaratmasının yanında akciğer kanseri insidansını da arttırır. Çin'de yapılan 27000 kişilik bir retrospektif kohort çalışmada bu kapalı alanda oluşan hava kirliliğinin akciğer kanseri sebeplerinden biri olduğu ortaya koyulmuştur (20).

### **2.1.2.7 Radyoterapi**

Diğer maligniteler nedeniyle radyoterapi almak akciğer kanseri gelişme riskini arttırır. Bu etki sigara içenlerde daha belirgindir. Hodgkin lenfoma nedeniyle radyoterapi almak akciğer kanseri gelişme riskini arttırır. Sistemik olarak yapılan derleme sonucunda bu riskin 2,6-7 kat arasında arttığı ve yaklaşık 20-25 yıl sonra sona erdiği tespit edilmiştir (21). Meme kanseri nedeniyle yapılan mastektomi sonrası radyoterapi alan kadınlarda da benzer şekilde akciğer kanseri gelişme riski göreceli olarak 3-4 kat artmaktadır (22). Radyoterapi tekniklerinin gelişmesi ile non tümoral bölgeye verilen ışın miktarının azaltılması, doz planlaması yapılması neticesinde radyoterapiye sekonder görülen akciğer kanseri vakalarında anlamlı azalma sağlanacağı düşünülmektedir.

### **2.1.2.8 Genetik Faktörler**

Akciğer kanseri gelişiminde genetik faktörlerin rolü çok iyi anlaşılabilmiş değildir. Vaka kontrollü yapılan 28 çalışma ve gözlemsel kohort yöntemi ile yapılan 17 çalışmanın meta-analizi ile akciğer kanserine yakalanan akrabası olanlarda akciğer kanserine yakalanma riskinin göreceli olarak arttığı gösterilmiştir (23). Bu risk kanser olan akrabası genç yaşta olanlarda ve multiple akciğer kanseri akrabası olanlarda daha yüksektir. Akciğer kanserinde genetik mirasın rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

### **2.1.3 Tarama**

Akciğer kanseri tanısı primer olarak semptomu olan hastaların araştırılması ile koyulur. Çünkü posterior-anterior akciğer (PA AC) grafisi, Bilgisayarlı Tomografi (BT), balgam sitolojisi gibi tetkiklerin hiçbirinin tarama amaçlı kullanımının mortaliteyi azalttığı gösterilememiştir.

### **2.1.4 Patolojik Sınıflandırma**

Akciğer kanserinin pek çok histolojik alt tipi mevcut olup genel olarak KHAK ve KHDAK olarak 2 ana gruba ayırmak mümkündür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre primer akciğer kanseri 4 histolojik tipe ayrılır.

- Adenokarsinoma (bronkoalveolar karsinomayı da içerir) %38
- Skuamöz hücreli karsinom %20
- Büyük hücreli karsinom %5
- Küçük hücreli karsinom %13
- Sınıflandırılmayan diğer küçük hücre dışı karsinomlar %18
- Diğerleri %6



### 2.1.5 Klinik Belirtiler

Akciğer kanseri klinik belirtileri ortaya çıktığı zaman hastalık çoğunlukla ileri evrelere ulaşmıştır. Çünkü akciğer kanserini erken evrede yakalamak için geliştirilmiş efektif bir tarama testi yoktur. Semptomlar tümörün lokal etkisi, uzak metastazlarının yol açtığı bölgesel kitle etkisi veya paraneoplastik etkileri sonucunda ortaya çıkmaktadır. Tanı anında hastaların yaklaşık olarak %75'i bir veya daha fazla semptoma sahiptir.

#### 2.1.5.1 Akciğer Kanserinin İntratorasik Etkileri:

**Öksürük:** Hastaların %50-75'inde tanı anında görülmektedir. Skuamöz Hücreli Akciğer Kanseri ve KHAK'nin santral havayollarına yerleşim gösterme eğilimleri nedeniyle bu kanser türlerinde diğerlerine oranla daha sık gözüken bir semptomdur (24, 25). Sigara kullanmış olan veya halen kullanmakta olan bir kişide yeni başlayan öksürük akciğer kanserinden şüphelenilmesini gerektirir. KHAK ve KHDAK'nin her ikisinde genellikle post-obstrüktif pnömoniye sebep olurlar. Ancak akciğer kanserleri genellikle hızlı seyrettiği için bronşiektazi gelişmesine fırsat tanımazlar.

**Hemoptizi:** Hastaların %25-50'sinde tanı anında görülmektedir. Ancak hemoptizinin en sık görüldüğü hastalık bronşittir (24, 25). Az miktarda hemoptizi olması hastayı alarme etmeye yeterken çok miktarda olması ise asfiksiye neden olabilir. Değişik serilerle yapılan çalışmalarda hemoptizi ile başvuran bir hastanın akciğer kanseri olma ihtimali, kişinin yaşına ve sigara kullanma alışkanlığına bağlı olarak %3-34 arasında değişmektedir (26).

**Göğüs Ağrısı:** Akciğer kanseri ile başvuran hastaların yaklaşık %20'sinde görülen bir semptomdur (25, 27). Ağrı genellikle primer kitle ile aynı tarafta hissedilir.

**Dispne:** Tanı anında soluk alıp verme süresinin kısalması %25 oranında gözükmektedir (24, 25). Dispne ekstrinsik veya intraluminal havayolu obstrüksiyonu, obstrüktif pnömoni, atelektazi, tümörün lenf yollarına yayılımı, tümör embolisi,

pnömotoraks, plevral efüzyon gibi çeşitli durumlarda ortaya çıkabilir. Bronşlardaki lokalize obstrüksiyon klinisyen tarafından lokalize wheezing olarak oskülte edilirken, stridor ise büyük havayollarındaki obstrüksiyonu işaret eder.

**Ses kısıklığı:** Sigara kullanan bir kişide ses kısıklığı meydana geldiyse nervus laryngeus rekürrens tutulumu ile seyreden akciğer kanseri meydana gelmiş olabileceği aklımıza gelmelidir (28, 29).

#### **2.1.5.2 Akciğer Kanserinin Ekstratorasik Etkileri:**

Akciğer kanserinin en sık metastaz yaptığı yerler: Karaciğer, adrenal bezler, kemik ve beyindir.

**Karaciğer:** Hastalığın erken safhalarında karaciğer metastazı genellikle bulgu vermez. Asemptomatik karaciğer metastazı başlangıç aşamasında karaciğer enzim yüksekliği yapması veya BT (Bilgisayarlı Tomografi), PET (Pozitron Emisyon Tomografi) gibi görüntüleme yöntemleri ile tespit edilebilir.

**Kemik:** Akciğer kanserinin kemik metastazları genellikle semptomatik seyreder. Boyun, sırt, göğüs veya ekstremitelerde kemiklerinde olan ağrı ile serum alkalen fosfataz yüksekliği kemik metastazını düşündürür. KHDAK hastalarının yaklaşık olarak %20'sinde tanı anında kemik metastazı vardır (30). KHAK hastalarının ise %30-40'ında kemik metastazı vardır (31).

**Adrenal Bezler:** Adrenal bezler akciğer kanserinde sık rastlanan metastaz bölgeleri olmalarına rağmen nadiren semptomatiktirler. Akciğer kanserli hastaların yapılan otopsi serilerinde %40 oranında adrenal bez metastazı saptanmıştır (32).

**Beyin:** Akciğer kanserinin santral sinir sistemi metastazları diğer kanserler gibi; baş ağrısı, bulantı, kusma, hemiparezi, kranial sinir defisiti, görme bozuklukları semptomlarına yol açar. KHDAK'de; adenokarsinomlarda, skuamöz hücreli kansere oranla daha sık beyin metastazı görülmektedir. Primer tümörün büyük olması ve lenf

nodu tutulumu yapması beyin metastazı riskini arttırmaktadır. KHAK hastalarında tanı anında yaklaşık olarak %20-30 oranında beyin metastazı vardır (33).

### **2.1.5.3 Akciğer Kanserinin Paraneoplastik Semptomları:**

**Hiperkalsemi:** Akciğer kanserli hastalarda hiperkalsemi genellikle kemik metastazlarına sekonder görülmekteyken; daha az sıklıkla paratiroid hormon-related peptid, kalsitriol veya osteoklast aktive edici faktörler gibi diğer sitokinlerin salınımına bağlı olarak ortaya çıkar. Bulantı, kusma, anoreksi, konstipasyon, letarji poliüri, polidipsi, dehidratasyon hiperkalsemi semptomları arasında yerini alır. Serum kalsiyumu 12 mg/dl üzerinde olan semptomatik hastalar hidrasyon ve bifosfanat tedavilerine ihtiyaç duyarlar (34).

**Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınımı Sendromu (UAHSS):** KHAK'li hastaların %10'unda görülür ve hiponatremiye yol açar (35, 36). Tüm malignite ilişkili UAHSS'lu hastaların % 75'i KHAK'li hastalardır. Semptomların ciddiyeti hiponatreminin derinliğine ve ne kadar zamanda geliştiğine bağlıdır. Anoreksi, bulantı, kusma UAHSS'nin başlıca semptomlarıdır. Hiponatremi hızlı gelişirse serebral ödem olabilir. Bu durumda irritabilite, kişilik değişikliği, konfüzyon, koma, solunum arresti görülebilir. UAHSS'nin tedavisi malignite tedavisi ile yapılır. UAHSS olan KHAK'li hastalara kemoterapi başlanmasını takiben haftalar içinde hiponatremi düzelir.

**Nörolojik Semptomlar:** Akciğer kanseri paraneoplastik nörolojik sendromların en çok görüldüğü kanser türüdür. Özellikle KHAK'de daha sık ortaya çıkarlar. Eaton Lambert Myastenik Sendrom (ELMS), serebellar ataksi, nöropati, limbik ensefalit, ensefalomyelit, otonom nöropati, retinopati ve opsomyoklonus görülen nörolojik semptomların bazılarını oluşturur (37).

### 2.1.6 Akciğer Kanserinin Hematolojik Etkileri:

**Anemi:** Akciğer kanserli hastalarda sık görülür. Dispne ve halsizlik gibi semptomlara yol açar. Yapılan bir çalışmada tedavi almayan akciğer kanserli hastaların %40'ında hemoglobin (Hb) < 12 gr/dl iken; kemoterapi sonrası bu oran %80'e denk gelmektedir (38).

**Lökositoz:** Akciğer kanseri hastalarında yapılan bir çalışmada tümör ilişkili lökositoz oranı % 15 olarak tespit edildi. Lökositoz saptanan hastaların neredeyse tamamı KHK hastalardan oluşmakta idi. Granülosit koloni stimüle edici faktör (g-csf)'ün aşırı üretimine bağlı olarak bu hastalarda lökositoz geliştiği düşünülmektedir (39). Lökositozun akciğer kanserinde kötü prognostik olduğu ve genellikle hiperkalsemiye eşlik ettiği gösterilmiştir (39, 40).

**Trombositoz:** Akciğer kanserli hastalarda tanı anında %14 oranında görülmektedir (41). Tanı anında trombositoz olması beklenen yaşam süresinin kısa olacağını gösteren bağımsız bir prediktif faktördür (42).

**Hiperkoagulabil durumlar:** Akciğer kanserinde de diğer kanser türlerinde görüldüğü gibi bazı hiperkoagulabil durumlar meydana gelmektedir. Bunlardan bazıları:

- Trousseau sendromu (yüzeysel tromboflebit)
- Derin ven trombozu ve tromboembolizm
- Dissemine intrvasküler koagülasyon
- Trombotik mikroanjyopati
- Non-trombotik mikroanjyopati'dir.

## 2.1.7 Tanı

### 2.1.7.1 Radyolojik İnceleme

Akciğer kanserinde tanı koymak ve evreleme yapmak amacıyla radyolojik görüntüleme yöntemlerine başvurulur. İki yönlü akciğer grafisi ilk seçilecek radyolojik yöntemdir. Akciğer kanseri tanısı çoğunlukla ileri evrede tespit edilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle yüksek riskli hastalara akciğer grafisi yerine düşük doz spiral BT ile görüntüleme yapılmasının hastalığın daha erken evrede tespit edilmesini sağladığı ve akciğer kanseri mortalitesini azalttığı tespit edilmiştir (43, 44). Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde ise manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve pozitron emisyon tomografi (PET) özellikle kullanılan görüntüleme yöntemleridir (45).

### 2.1.7.2 Girişimsel Tanı Yöntemleri

Akciğer kanseri tanısını koymak amacıyla kullanılan tanı yöntemleri primer tümöre ve metastaz bölgesine yönelik yöntemler olarak gruplandırılabilir.

**Primer tümöre yönelik başlıca tanısal yöntemler:** Fiberoptik bronkoskopi, balgam sitolojisi ve transtorasik iğne aspirasyon biyopsisidir.

**Metastatik lezyona yönelik başlıca tanısal yöntemler:** Torasentez, kapalı plevra biyopsisi, torakoskopi, lenf bezi ve cilt biyopsisidir (46).

**Balgam sitolojisi,** non-invaziv bir yöntem olup duyarlılığı akciğer kanserinin yerleşim yerine göre değişir (46).

**Torasentez,** akciğer kanseri olgularının yaklaşık %8-15 kadarında plevral sıvı vardır. Torasentez ile alınan örneklerin yaklaşık %50-60'ı tanısal özelliktedir. İlk seferde tanısal sonuç alınamadığı takdirde işlem tekrarlanmalıdır (46).

**Bronkoskopi**, akciğer kanserinde tanı koyma, evrelendirme yapma ve tedaviyi takip etme amaçlarıyla kullanılmaktadır. Bronkoskopi ile bronş biyopsisi, transbronşiyal biyopsi, bronşiyal fırçalama, bronş lavajı, transbronşiyal iğne aspirasyonu, bronkoalveoler lavaj yapılmaktadır (46). Endobronşiyal yerleşimli lezyonlarda akciğer kanseri tanısını koymak için bronkoskopinin duyarlılığı % 88'dir (47).

**Transtorasik iğne aspirasyonu**, özellikle periferik lezyonlardan biyopsi alırken ultrasonografi veya BT gibi radyolojik yöntemlerden yararlanarak yapılmaktadır. Transtorasik iğne aspirasyonunun akciğer kanseri tanısı için duyarlılığı %90'dır (46, 47).

**Mediastinoskopi**; trakea, karina ve vena kava süperior komşuluğundaki lezyonların tanısı, mediastinal lenf bezlerinin preoperatif evrelemesi amacıyla yapılmaktadır (48).

**Video Eşliğinde Torakoskopi (VATS)**, tanı konulamamış plevral sıvı ve kalınlaşmalarda tanı ve tedavi amaçlı kullanılmaktadır.

### **2.1.8 Evreleme**

Tüm kanserlerde olduğu gibi akciğer kanserinde de tedavi tipini seçmek ve prognozu belirlemek amacıyla evreleme sistemi kullanılmaktadır. Akciğer kanserinde kullanılan TNM evreleme sistemi tablo 1'de verilmiştir (49). National Comprehensive Cancer Network (NCNN) kılavuzu KHDAK hastalarında PET kullanımını standart evreleme yöntemi olarak kabul etmektedir (50).

**Tablo 1.** Akciğer Kanseri TNM Evreleme Sistemi (7. yayın)

PRİMER TÜMÖR ( T )	
T 1	En geniş çapı < 3 cm olan, akciğer veya viseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lobar bronştan daha proksimale invazyon yapmayan tümör*
T 1 a	Tümör çapı $\leq 2$ cm
T 1 b	$2 \text{ cm} < \text{Tümör çapı} \leq 3 \text{ cm}$
T 2	3 cm < Tümör çapı $\leq 7$ cm veya Aşağıdaki boyut ve yayılım özelliklerinden birine sahip tümör Ana bronşa invaze ancak karinadan $\geq 2$ cm uzakta Viseral plevraya invaze Hiler bölgeye uzanan fakat bütün akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni
T 2 a	$3 \text{ cm} < \text{Tümör çapı} \leq 5 \text{ cm}$
T 2 b	$5 \text{ cm} < \text{Tümör çapı} \leq 7 \text{ cm}$
T 3	Tümör çapı > 7cm veya aşağıdaki özelliklerinden birine sahip tümör Tümörün herhangi bir büyüklükte olup göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diyagrafma, frenik sinir, mediastinal plevra, perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi veya karinaya 2 cm' den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronstaki tümör Bütün bir akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör Ayrı tümör nodüllerinin aynı lobta olması
T 4	Tümörün herhangi bir büyüklükte olup mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea özofagus, vertebral kolon, karina, rekürren laryngeal sinir gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi veya aynı tarafta farklı bir lobta tümör nodüllerinin olması
BÖLGESEL LENF NODU ( N )	
N 0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N 1	Aynı taraf peribronsiyal ve / veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması

N 2	Aynı taraf mediastinal ve / veya subkarinal lenf bezlerine metastaz.		
N 3	Karsı taraf mediastinal, hiler, aynı veya karsı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı		
<b>UZAK METASTAZ ( M )</b>			
M 0	Uzak metastaz yok		
M 1	Uzak metastaz var		
M 1 a	Farklı taraftaki lobta aynı tümör nodüllerinin olması; tümörün plevral nodülle beraber olması veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon yapması		
M 1 b	Extratorasik organlarda uzak metastaz olması		
<b>EVRELEME</b>			
EVRE 1A	T1a – T1b	N 0	M 0
EVRE 1B	T2a	N 0	M 0
EVRE 2A	T1a – T1b – T2a	N 1	M 0
	T2b	N 0	M 0
EVRE 2B	T2b	N 1	M 0
	T3	N 0	M 0
EVRE 3A	T1a – T1b – T2a – T2b	N 2	M 0
	T3	N1,N2	M 0
	T4	N0,N1	M 0
EVRE 3B	T4	N2	M0
	HERHANGİ BİR T	N3	M0
EVRE 4	HERHANGİ BİR T	HERHANGİ BİR N	M1a veya M1b

\*İnvaziv bileşeni bronş duvarına sınırlı olan ve ana bronşun proksimaline kadar uzanım gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir süperfisyel tümörlerde T1a olarak sınıflandırılır



### 2.1.9 Akciğer Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Hastalığın verilen tedaviden bağımsız olarak nasıl seyredeceğini gösteren değişkenler prognostik faktörler olarak adlandırılırken (51, 52), verilecek tedaviye yanıtı öngören değişkenler prediktif faktörler olarak isimlendirilir (52, 53).

#### **KHDAK' de Prognostik Faktörler**

**Hastalığın Evresi:** Hastalığın tanı anındaki TNM' ye göre belirlenmiş evresi prognoz üstünde çok büyük bir etkiye sahiptir. Tanı anındaki evrenin prognoza etkisi ile ilgili en kapsamlı veri 7. TNM evreleme sisteminin yayınlanmasına kaynak oluşturan 31000 vakanın yer aldığı *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* çalışmasından elde edilmiştir (54).

**Performans Durumu:** Performans durumu kötü olan ve kilo kaybı olan hastaların yaşam süresinin kısaldığı gösterilmiştir (55-60). İştah azalması kilo kaybının göstergesi olup negatif prognostik bir faktördür (55).

**Histopatoloji:** KHDAK' de adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinom ayrımının prognoza etki edip etmediği konusu tartışmalıdır (61-64). Prognozla ilişkili diğer patolojik faktörler diferansiyasyon (65, 66) ve lenfatik invazyon derecesidir (67-70). Bazı çalışmalar kötü diferansiye tümörlerin prognozunun iyi diferansiye tümörlere oranla daha kötü olduğunu ortaya koymuştur (66). Ancak bu durum genel kabul görmüş değildir. Lenfatik damar invazyonu olması prognoz üzerine negatif etkiye sahiptir (67, 69).

**Moleküler Özellikler:** Güncel çalışmalar KHDAK' de çeşitli moleküler anormallikler olduğunu ortaya koymuştur. Bu moleküler anormalliklerin bir kısmı bazı hastaların prognozlarının neden farklılaştığını ortaya koymaktadır, aynı zamanda kişiselleştirilmiş hedefe yönelik tedavinin dayanak noktasını oluşturmaktadır.

**EGFR (Epidermal Growth Faktör Reseptör) Mutasyonu:** EGFR mutasyonunun KHDAK (adenokarsinom alt tipi) tanısı alan bazı hastalarda aktive olduğu saptanmıştır. EGFR mutasyonu hiç sigara içmeyen, kadın ve asya kökenli hasta popülasyonunda daha sık gözlenmektedir. Bu hastalar EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine ( erlotinib, gefitinib, afatinib ) genellikle yüksek oranda cevap verirler ve EGFR mutasyonu taşımayan hastalara göre anlamlı ölçüde daha iyi prognoz gösterirler (71).

**EML4-ALK (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4 - anaplastic lymphoma kinase*) Füzyon Onkogen:** KHDAK'de görülen bir onkogendir. Hiç sigara kullanmayanlarda, pasif içicilerde ve genç hastalarda daha sık rastlanmaktadır. Bu mutasyonu taşıyan hastalar bir anaplastik lenfoma kinaz inhibitörü olan crizotinibe yüksek oranda cevap verirler.

ROS 1 (*ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase*), BRAF (*B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*), HER 2 (*human epidermal growth factor receptor 2*),  $\beta$ -KATENİN ve DDR 2 (*discoidin domain receptor 2*) KHDAK'de tanımlanan diğer mutasyonlardır. Bu mutasyonların tedavi aşamasında potansiyel rol oynayabilecekleri gösterilmiştir.

**PET (Pozitron Emisyon Tomografi) ve PET-BT (Pozitron Emisyon Bilgisayarlı Tomografi):** PET tümörün aldığı fluorodeoksiglikoz (FDG) miktarını SUV (Standardize Uptake Value)'u kullanarak ölçer ve bu sayede tümörün metabolik aktivitesi hakkında bilgi sağlar. Evre 1-4 arasındaki KHDAK' li 2637 hastayı içeren toplam 21 retrospektif çalışmanın incelenmesi ile elde edilen meta-analize göre yüksek SUV miktarı kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (72). KHDAK evre 1 hastaları içeren 2. bir meta-analizde ise düşük FDG tutulumunun iyi prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (73). PET veya PET-BT kemoterapi yanıtı değerlendirmede prediktiftir (74-76). "SUV prognostik bir araç mı; prediktif bir araç mı?" sorusunun cevabını ortaya koymak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Komplet Rezeksiyon Sonrası Rekürrens:** KHDAK nedeniyle komplet rezeksiyon uygulanan 1073 hastalık bir serinin incelenmesiyle 445 kişide (%41) rekürrens geliştiği tespit edilmiştir (77). Operasyon sonrası rekürrens gelişene kadar geçen hastaliksız sağkalım süresinin medyanı 11,5 ay iken; rekürrens sonrası hayatta kalınan sürenin medyanı 8,1 ay olarak tespit edilmiştir. Yapılan multivaryant analizler sonucunda kötü performans skoru, hastaliksız sağkalım süresinin 1 yıl veya daha az olması, neoadjuvan kemoterapi almış veya adjuvan radyoterapi görmüş olmak ve uzak metastaza sahip olmak gibi faktörlerin rekürrens sonrası beklenen yaşam süresini azalttığı gösterilmiştir (77).

**Vücut Kitle İndeksi (VKİ):** Hastanın kaybettiği kilonun vücut ağırlığına oranı, VKİ'ne oranla KHDAK'de prognozu göstermekte daha değerli olmasına rağmen çoğu zaman bu verilere tam olarak ulaşmak zor olduğu için literatürde VKİ'nin prognoza etkisi ile ilgili yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda düşük kilo kaybı olan veya normal ve üzeri VKİ'ne sahip hastaların daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (78-84).

**Sigara Kullanmak:** Daha az sigara kullanan veya hiç kullanmayan hastaların prognozlarının KHDAK'de daha iyi seyrettiği gösterilmiştir(83, 85-88) .

### **Potansiyel Prognostik Faktörler:**

**Albümin:** Serum albümin düzeyinin düşük olmasının KHDAK'de kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Serum albumin seviyesi genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile anlamlı derecede ilişkilidir (82, 89-92).

**Laktat Dehidrogenaz (LDH):** LDH seviyesinin KHDAK'de yaşam süresiyle anlamlı ölçüde ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Yüksek LDH seviyesi düşük yaşam süresi ile ilişkilidir (86, 92, 93).

**C-Reaktif Protein (CRP):** CRP'nin KHDAK'de negatif prognostik olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (87).

**Yüksek Serum Globülin / Albümin Oranı (GAO):** Yüksek GAO'nun KHDAK'de kötü prognostik olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (94, 95) .

**Red Blood Cell Distribution Width (RDW):** İnflamasyon ve malnütrisyon ile ilgili birçok faktörden etkilenen RDW'nin yükselmesinin akciğer kanserinde kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (96).

**MPV (Mean platelet volume):** MPV ve MPV / Trombosit oranının düşük olmasının genel sağkalımı azalttığını gösteren yayınlar mevcuttur (97).

**Trombositoz:** Tanı anında trombositozu olan hastaların genel sağkalım sürelerinin daha kısa olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (98, 99). Aynı zamanda sigara içen skuamöz hücreli akciğer kanserli hastalarda trombositozun daha yüksek oranda gözlemlendiğini gösteren yayınlar mevcuttur (100).

**Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLR):** NLR'nin yüksek olmasının KHDAK'de kötü prognostik olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (101, 102). Retrospektif olarak 299 hasta ile yapılan bir çalışmada NLR yüksekliğinin kötü performans skoru ve CRP yüksekliği ile korele olduğu gösterilmiştir (101).

**Lökositoz:** KHDAK tanısı olan 285 hastanın alındığı bir çalışmada lökositoz, anemi, trombositozu olanların prognozlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir (99).

**Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH):** ESH'nin akciğer kanseri ile ilişkisinin araştırıldığı 103 akciğer kanseri tanısı alan hasta ile 85 kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı alan hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada akciğerli hastalarda diğer hasta grubuna oranla ESH'nin daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (103). Ancak ESH'nin nonspesifik bir test olması nedeniyle akciğer kanserinde prognostik gösterge olarak kullanılabilmesi için CRP, LDH, Trombosit yüksekliği ile kombine edilerek değerlendirilmesi gerektiğini gösteren yayınlar mevcuttur (103, 104).

**Serum Ürik Asit (SÜA):** SÜA'nın antioksidan kapasitesinin olduğu bilinmektedir. Bu durumun kanser gelişmesini önleyici etkisini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada 4350 kişi 38 yıl süresince izlenmiş ve yüksek SÜA seviyesinin herhangi bir kanser hastalığına bağlı mortalite riskini düşürdüğü gösterilmiştir (105). Ancak 94 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ürik asitin antioksidan özelliğinin kanserden koruduğu gösterilememiştir (106). İleri evre KHDAK tanısı alan 384 hasta ile yapılan bir çalışmada SÜA > 7,49 mg/dl olan hastaların çoğunun skuamöz hücreli akciğer kanseri tanısı ile izlendiği ve beyin metastazına sahip olduğu görülmüştür (107).


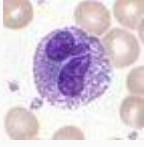



**GFR (*Glomerular filtration rate* [Glomerüler Filtrasyon Hızı] ):** Sisplatin kemoterapisi alan hastalarda sisplatinin özellikle böbrek toksisitesini olmak üzere yan etkilerini araştıran pek çok çalışma mevcuttur (108). Sisplatin nefrotoksitesinin; diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi komorbiditeleri olan akciğer kanseri hastalarında olmayanlara oranla daha yüksek oranda ortaya çıktığı gösterilmiştir (109). Ancak sisplatin kemoterapisi alan hastaların sağkalımına hastanın tedavi öncesi GFR değerinin etkisinin olup olmadığını araştıran bir çalışma henüz yapılmamıştır.

## **2.2 Hematolojik Belirteçler**

### **2.2.1 Lökosit ( WBC )**

Lökositler hematopoetik kök hücre tarafından kemik iliğinde üretilir (110). Lökosit tipleri, şekilleri, yüzdeleri, ana görevleri ve yarı ömürleri tablo 2’de özetlenmiştir. Mikrolitredeki lökosit sayısı tam kan sayımında WBC olarak gösterilir. Sağlıklı erişkinlerde lökosit sayısı 4000 – 10000 hücre / mikrolitre arasındadır. Lökosit sayısının 10000 hücre / mikrolitre’nin üzerinde olması lökositoz olarak tanımlanır. Neoplastik veya non-neoplastik durumlarda gözlenebilir. Nötrofilik lökositoz total WBC’nin 10000 hücre / mikrolitre’den büyük olmasının yanında nötrofil sayısının 7000 / mikrolitre’den büyük olması durumunu tanımlar. Genel olarak bakteriyel enfeksiyonlar nötrofili yaparken viral enfeksiyonlar lenfositoz yaparlar. Nötrofili yapan nedenler tablo 3’de özetlenmiştir.

**Tablo 2.** Beyaz kan hücreleri ve ana özellikleri

Tip	Mikroskopik görünüm	Erişkinlerdeki yüzdesi	Ana Görev	Nukleus	Yarı ömrü
Nötrofil		62%	Bakteri Mantar	multilobu le	6 saat–birkaç gün (dalakta veya diğer dokularda bir kaç gün)
Eozinofil		2.3%	Büyük parazitler Alerjik inflamatuvar cevap	İki loblu	8–12 gün (dolaşımında 4– 5 saat)
Bazofil		0.4%	İnflamatuvar cevapta histamin salar	2 veya 3 loblu	Birkaç saat- Birkaç gün
Lenfosit		30%	B lenfosit: Antikor salınımı ve t hücre aktivasyonu T Lenfosit: CD 4+ T helper: T ve B hücreleri aktive ve regüle etmek CD 8+ sitotoksikT hücreler: Tümör hücreleri ve virüsle enfekte hücreler Naturel Killer Hücreler: Tümör hücreleri ve virüsle enfekte hücreler	Koyu boyanan ekzantrik	Hafıza hücreleri yıl, Diğerleri haftalar
Monosit		5.3%	Monosit damar duvarından dokulara migrate olur ve dokularda makrofajlara dönüştür.	Böbrek şekilli	Saatler - Günler

**Tablo 3.** Nötrofili yapan nedenler

Primer nötrofili nedenleri
Myeloproliferatif Hastalıklar (KML[Kronik myeloid Lösemi], PV [ <i>polistemia vera</i> ] vb...)
Hereditör Nötrofili
Kronik idyopatik Nötrofili
Ailesel Myeloproliferatif Hastalıklar
Konjenital anomaliler ve lökomoid reaksiyon
Down sendromu
Lökosit adezyon faktör eksikliği
Sekonder nötrofili nedenleri
Enfeksiyon
Stres
Sigara kullanmak
İlaçlar ( Glukokortikoidler, Rekombinant g-csf veya gm-csf, katekolaminler, lityum...)
Nonhematolojik maligniteler
Generalize kemik iliği stimülasyonu ( Hemoliz gibi )
Splenektomi

### 2.2.2 Trombosit

Trombosit dolaşımında bulunan disk şeklinde nükleusu olmayan hücrelerdir. Kemik iliğindeki megakaryositlerin sitoplazmasından meydana gelirler. Vasküler endotel hasarında onarımı başlatmakta görevli hemostatik mekanizmaların en önemli bileşenidir. Plateletin 4 önemli fonksiyonu vardır:

- Platelet adezyonu
- Platelet aktivasyonu ve sekresyonu
- Platelet agregasyonu (111)
- Koagülasyon faktörleri ile integrasyonu



**Tablo 4.** Trombositopeni yapan nedenler

İmmun Trombositopenik Purpura
Ailesel Trombositopeni
Kemoterapi
Trombotik Trombositopenik Purpura
HELLP ( <i>Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet Count</i> ) Sendromu
Hemolitik Üremik Sendrom
Aplastik anemi
Psödotrombositopeni

**Tablo 5.** Trombositoz yapan nedenler

Reaktif Trombositoz
Kronik Enfeksiyon
Kronik İnflamasyon
Malignite
Post-splenektomi
Demir eksikliği
Akut kan kaybı
Myeloproliferatif Hastalıklar
Esansiyel Trombositoz
Polistemia Vera
Konjenital

### **2.2.3 Kırmızı küre dağılım genişliği ( RDW)**

Otomatik hücre sayımı yapan makineler milyonlarca eritrositin hacmini (MCV [mean corpusküler volüme])ölçer ve ortalamasını alırlar. Bunun yanında MCV'nin yayılımını tanımlar, standart sapmasını ve değişim aralığını hesaplayarak RDW değerini bulurlar.

$$\text{RDW: Eritrosit büyüklüğünün standart sapması} / \text{MCV} \times 100$$

RDW'nin normal referans aralığı % 11,5 – 14,5'tur. RDW'nin normalden düşük bulunduğu bir hastalık yoktur. Klinik pratikte normal veya artmış olarak bulunur. Normal RDW eritrosit büyüklüğünün dağılım paterninin yaklaşık olarak normal olduğu anlamına gelir. Hücrelerin homojen bir popülasyondan oluştuğunu gösterir. Ancak RDW'nin normal olması anlamlı sayıda hücrenin ana popülasyondan daha büyük veya küçük olabileceği gerçeğini dışlamaz. Aynı zamanda RDW'nin normal olması ana eritrosit popülasyonunun normal olduğunu göstermez. RDW'nin artmış olması eritrosit büyüklüğünün artmış değişkenliğinin bir göstergesidir, bu durum aynı zamanda anizositoz olarak adlandırılır. RDW'nin artmış olması genellikle beslenme eksikliğine ( demir, folat, B12 ) bağlıdır. RDW artışının kardiyovasküler ölüm riskini arttırmasının yanı sıra kanser ilişkili ve alt solunum yolu enfeksiyonları dahil tüm nedenlere bağlı ölüm riskini arttırdığı gösterilmiştir (112-114).

### **2.2.4 Ortalama Trombosit Hacmi ( MPV )**

Ortalama platelet hacmidir. Literatürde MPV'nin kardiyovasküler riski gösteren bir belirteç olduğunu gösteren çalışmalar vardır (115). Birimi femtolitredir.

## 2.3 Biyokimyasal Belirteçler

### 2.3.1 C-Reaktif Protein (CRP)

CRP, Tillet ve Francis tarafından 1930 yılında keşfedilmiştir (116). Moleküler ağırlığı 25106 dalton olup, CRP geni birinci kromozomdadır. Birbirine non kovalent olarak bağlanan her biri 224 aminoasitten oluşan, beş adet alt üiteden meydana gelir. Bu şekilde beş alt üiteden oluşan proteinlere pentraksinler denir. CRP *Streptococcus Pneumoniae*'nin C polisakkaridini presipite eden bir protein olup ismini de bu özelliğinden dolayı almıştır (117).

CRP ölçümü için; 1965 yılında radyal immunodifüzyon, 1978 yılında elektroimmunodifüzyon, 1981 yılında hız nefelometri, 1989 yılında turbidometri, 1984 yılında ELİSA ( *Enzyme-Linked immunosorbent assay*) kullanılmıştır (118). Turbidometri ve nefelometri klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Sağlıklı bireylerin %90'ında CRP < 3 mg/ L (miligram/Litre) olarak saptanır. CRP'nin 3-10 mg/L arasında olması minör CRP yüksekiği olarak tanımlanır. Obezite, sigara kullanımı, diabetes mellitus, üremi, hipertansiyon, düşük fiziksel aktivite, uyku düzensizliği, depresyon, yaşlanma gibi nedenler minör CRP yükseklğine neden olabilir (119-121). İnflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6 [interlökin]) etkisi ile esas olarak karaciğerde sentezlenir ve dolaşıma salınır (117, 122-124). CRP aynı zamanda endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve yağ dokudan salınır (122). Son yapılan çalışmalarda respiratuar epitel ve renal epitel hücreleri tarafından da CRP üretildiği gösterilmiştir (125, 126). CRP inflamasyondan sonra kısa sürede yükselmeye başlar ve 6 saat sonra CRP > 5 mg/L olur ve 48 saatte maksimum düzeye ulaşır. CRP'nin yarı ömrü 19 saat kadardır. Hastalıklı ve sağlıklı kişilerde CRP'nin yarı ömrü değişmez. CRP'de diurnal varyasyon, mevsimsel değişiklik gözlenmez. Açlık veya toklukla, immunglobulin seviyesiyle, eritrosit şekil ve sayısı ile CRP düzeyi etkilenmez (127). Fakat çoğunlukla karaciğerden sentezlendiği için karaciğer yetmezliği olanlarda beklenenden daha az yükselebilir. CRP; trombosit, fagosit gibi normal hücrelere bağlanabildiği gibi ölü veya zarar görmüş hücrelere de bağlanabilir. CRP kalsiyum bağımlı olarak çeşitli ligandlara bağlanabilir. CRP'nin zarar görmüş hücreleri tanımada ve fagositozu başlatmakta kullandığı en karakteristik ligand fosfokolindir (128). Yine fosfokolin CRP'nin

mikroorganizmalara bağlanmakta kullandığı en önemli ligandır (129, 130). CRP bakteri yüzeyinde yer alan c polisakkaridine bağlanır. Böylece bakterinin sağlıklı hücrelere bağlanmasını engellediği gibi aynı zamanda bakteriyi makrofajlar tarafından tanınması için opsonize etmiş olur. CRP patojenlere veya zarar görmüş hücrelere bağlandığı zaman C1q komponenti ile klasik kompleman sistemini aktive edeceği gibi fagositik hücrelerin Fcγ reseptörlerine bağlanarak fagositik hücrelerin cevabını da stimule edebilir (124, 131). CRP enfeksiyonun, travmanın, romatizmal, inflamatuvar ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren testtir. Ardışık yapılan CRP ölçümleri tedaviye cevabı değerlendirmede, meydana gelen inflamatuvar değişikliği izlemde daha doğru fikir verir. Non inflamatuvar nedenlere bağlı olarak sedimentasyonu yükselmiş olan hastalarda CRP normal aralıkta olarak ölçülür ve bize sedim yüksekliğinin inflamasyondan bağımsız olduğunu gösterir (122). CRP viral enfeksiyonlarda genellikle hafif, bakteriyel enfeksiyonlarda belirgin olarak yükselir. CRP ve akciğer kanseri ilişkisini ortaya koymak amacıyla 10 çalışma ve 1918 akciğer kanseri vakasının incelendiği bir meta-analizde CRP yüksekliği ile akciğer kanseri riskinin özellikle erkeklerde olmak üzere her iki cinsten de arttığı gösterilmiştir (132). Yine yapılan başka bir çalışmada CRP yüksekliğinin akciğer kanseri riskini 2 kat arttırdığı gösterilmiştir (133). Son yapılan çalışmalar CRP seviyesinin skuamöz hücreli akciğer kanserinde diğer akciğer kanseri türlerine göre daha çok arttığını, tümör çapı arttıkça CRP seviyesinin daha çok arttığını öne sürmektedirler. CRP > 5 mg/L olan vakalarda 5 yıllık yaşam oranının CRP < 5 mg/L olan gruba kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar CRP seviyesinin evre 1 KHDAK'de bağımsız bir prognostik faktör olabileceğine işaret etmektedir (134). Non-hodgkin lenfoma tanısı olan 39 hasta ile yapılan bir çalışmada; serum CRP seviyesi yüksek olan (ortalama:2,9 mg/dl[miligram/desilitre]) hastaların ortanca genel sağkalım süresi 8,5 ay iken, serum CRP seviyesi düşük olan (<1 mg/dl) hastaların genel sağkalım süresi 32 ay olarak tespit edilmiştir (135). CRP'yi arttıran durumlar tablo 6'da, azaltan durumlar tablo 7'de özetlenmiştir.

**Tablo 6.** C Reaktif Proteini artıran durumlar

Akut veya Kronik İnflamatuar durumlar
Doku yaralanması veya nekrozu
Doku iskemisi veya infarktı
İnfeksiyon, inflamasyon
Metabolik Sendrom
Maligniteler (özellikle meme, akciğer ve gastrointestinal sistem kaynaklı tümörler)
Akut pankreatit
Yanık
Tütün kullanımı
Hormon Replasman Tedavisi
Obezite

**Tablo 7.** C Reaktif Proteini azaltan durumlar

Egzersiz
Kilo kaybı
Orta derecede alkol kullanımı
Statin, niasin, fibratlar gibi bazı ilaçlar

### 2.3.2 Total Serum Protein ve Globulin

Total serum proteini serumdaki tüm proteinlerin kantitatif ölçümüne dayanır. Major proteinler; albümin ve immunoglobülinler( Ig G, Ig A, Ig M ) olup diğer proteinlerin total proteinler içindeki oranı % 5'i geçmez. Total protein yüksekliği yapan nedenler tablo 8'de, total proein düşüklüğü yapan nedenler tablo 9'da özetlenmiştir. Eş zamanlı ölçülen albümin ile arasındaki fark kabaca globülin miktarını gösterir ve klinik anlamı daha yüksektir.

Globülin miktarının artması kronik inflamasyonu, paraproteinemi ve otoimmün hastalıkları düşündürür. Ig M artışı Primer Biliyer Siroz (PBS)'a, Ig G artışı otoimmün kronik hepatite, Ig A artışı Alkolik karaciğer hastalığına işaret edebilir.

Primer veya Sekonder hümoral immün yetmezliği olan hastalarda globülin ve total serum protein seviyesi düşük olabilir. Ig G globülin seviyesinin çoğunluğunu oluşturduğu için Ig M ve Ig A düşüklüğünden şüphelenilen durumlarda ayrı ayrı her bir immunoglobülini ölçmek daha yararlı olacaktır.

**Tablo 8.** Total protein yüksekliği yapan nedenler

Dehidratasyon (aynı zamanda albüminde yükselir)
Kronik enfeksiyon / enflamasyon (osteomyelit ve endokardit gibi )
Otoimmün Hastalıklar ( Romatolojik hastalıklar, Sistemik Lupus Eritamatozus)
Paraproteinemiler (myeloma ve diğer nedenler)

Normal hidrate edilmiş hastalarda serum total protein ve globülinin yüksek ölçülmesi ve bu durumu açıklayacak bir sebep bulunmaması durumunda serum protein jel elektroforezi yapmak gerekir:

**Poliklonal artış:** Ayrışmış bir bant yoktur. Kronik inflamasyon ve otoimmün hastalıkların bulgusudur.

**Bir veya daha fazla (oligoklonal) bantta artış olması sonucu poliklonal artış olması:** Otoimmün hastalıkların veya enfeksiyonun ara sıra olan bulgusudur.

**Monoklonal bant artışı veya paraproteinemi:** Hematolojik malignitelerin ( özellikle myelom, bazen anlamı belirsiz monoklonal gamapati [MGUS] ) göstergesidir. Malign paraproteinemilerde normal immünoglobülinlerin seviyesi azalabilir buna immun parezi denir.

**Tablo 9.** Total protein düşüklüğü yapan nedenler

Agamaglobülinemi
Kanama
Yanık
Glomerülonefritler
Karaciğer Hastalıkları
Malabsorbsiyon
Malnütrisyon
Nefrotik Sendrom
Protein kaybettiren enteropati

### 2.3.3 Albümin

Total proteinin %50-60'ını oluşturan ana proteindir. İnsan vücudunda yaklaşık olarak toplam 300-500 gram albümin vardır. Sağlıklı bir yetişkinde 200 mg/kg/gün (miligram/kilogram/gün) albümin üretilir. Albümin kaybı olan durumlarda veya serum albümin konsantrasyonunun azaldığı durumlarda günlük albümin üretim kapasitesi 2 katına çıkar. Albümin plazma yarı ömrü yaklaşık 20 gündür. Albümin suda çözünür, aside maruz kalınca çökler, ısıtılınca koagüle olur. Plazma onkotik basıncını sağlamak, kandaki çeşitli maddeleri taşımak (bazı hormonlar: tiroid, östrojen, kortizol vb; bazı ilaçlar: penisilin, warfarin vb) albüminin ana görevleridir. Albümin endojen aminoasit kaynağıdır (122). Serum albümini ölçmek için elektroforez, immünokimyasal metodlar gibi yöntemler kullanılır. Serum albümininin normal referans aralığı 3,5 – 5,5 g/dl (gram/desilitre)' dir. Serum albümin miktarını anabolik steroid kullanımı, androjenler, büyüme hormonu, insülin gibi çeşitli ilaçlar etkilemektedir. Karaciğerden üretilen albümin miktarı; böbrekten kayıp olup olmaması, bağırsaklardan yeterli miktarda emilimin olup olmaması, nutrisyonel durum, serum onkotik basıncın düzeyi, sitokin ve hormonlar tarafından belirlenir (136, 137). İnflamatuar durumlarda salınan TNF (tümör nekrozis fakör) ve IL-1 gibi maddeler albümin sentezini azaltır (138-140).

### 2.3.4 Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

Eritrosit sedimentasyon hızı kanın düşey bir tüpe koyulduktan sonra eritrositlerin çökmesi sonucu üstte kalan plazmanın yüksekliğinin ölçümüne dayanır, birimi mm/saat olup fibrinojen gibi birçok plazma proteininin konsantrasyonundan etkilenir (141). ESH, CRP ile kıyaslandığında literatüre on yıllar öncesinde girmesi, ölçümünün çok daha basit olması nedeniyle avantaj sağlarken; aşağıda sıralandığı gibi pek çok dezavantaja sahiptir.

- ESH; çoğunluğu fibrinojen olmak üzere serum akut faz proteinlerinin indirekt bir ölçüm yöntemidir. ESH immunglobülinler gibi kanın içindeki diğer yapılardan, eritrositlerin büyüklüğü, şekli ve sayısından etkilenir. Uzun zamandır aneminin ESH'yı arttırdığı bilinmektedir.
- Hastanın durumu iyiye ya da kötüye gittiği zaman ESH, CRP'ye göre daha yavaş değişir.
- ESH yaşla beraber belirgin olarak artış gösterir (142). Kadınlarda erkeklerden bir miktar daha yüksektir. Dolayısıyla tam ve doğru bir referans aralığı vermek zordur. 50 yaş altındaki erkeklerde < 15 mm/saat (milimetre/saat), 50 yaş altındaki kadınlarda < 20 mm/saat. 50 yaş üstündekiler için kabaca düzeltilmiş ESH referans aralığını şu formülle hesaplarız; erkeklerde: Yaş / 2, kadınlarda: (Yaş+10) / 2 (143).
- ESH ve CRP her ikisi de obezite ile artış gösterir. Bu durumun sebeplerinden birisi yağ dokudan salınan IL-6'dır.
- ESH nefrotik sendrom veya son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların çoğunda normal referans aralığından en az 25 mm/saat daha yüksek ölçülür (144-146). Bu hastaların %60'ında 60 mm / saatten yüksek iken %20'sinde 100 mm / saatten yüksektir. ESH yüksekliği diyalizden etkilenmez (145).



ESH yüksekliği; kilo kaybı, gaytada gizli kan pozitifliği, açıklanamayan anemi gibi sistemik semptomlarla beraber ise altta yatan malignite olabileceği düşünülerek araştırılması önerilir. Ancak sistemik semptom olmadan izole ESH yüksekliği olması malignite yönünden araştırma yapılmasını gerektirmez. ESH'ın multiple myelomda genel sağkalımı göstermekte bağımsız bir faktör olduğu kanıtlanmıştır (147). ESH'yı 100 mm/saatin üzerinde yükselten durumlar tablo 10'da özetlemiştir [122, 148].

**Tablo 10.** Eritrosit sedimentasyon hızını 100 mm/saatin üzerine yükselten durumlar

Dev Hücreli Arterit
Waldenström Makroglobülinemi
Polymyaljiya Romatika
Metastatik Kanserler
Kronik Enfeksiyon
Hiperfibrinojenemi

### 2.3.5 Ürik Asit

Ürik asit pürin bileşiklerinin metabolizmasının son ürünü olarak ortaya çıkar. Ürik asit  $\leftrightarrow$  ( Ürat -) + ( H+ ). Kan pH'ı 7,4 olduğundan denklem bu pH değerinde sağa doğru meyillidir. Daha çok ürat anyonu şeklinde kanda dolaşır. Sağlıklı erişkin erkeklerde ürat havuzunun yaklaşık toplam değeri 1200 mg olup bu değer kadınlardaki değerin 2 katı kadardır. Kadınlarda östrojenin etkisi ile aktif renal ürat transporter sayısının azalması sonucunda daha az renal tubuler ürik asit reabsorbsiyonu olmasının bu duruma sebep olduğu düşünülmektedir (148). Ürik asit diyetle alınan ürünlerden ve endojen sentezlenen pürin bileşiklerinden esas olarak karaciğerde üretilir. Pürinden kısıtlı diyetle beslenen kişilerde ürik asit ekskresyonu yaklaşık %40 oranında azalır (149). Günlük ürat atılımının 1/3'ünden gastrointestinal yol sorumlu olup extrarenal atılımın hemen hemen tamamı bu yolla gerçekleştirir. Günlük ürat atılımının 2/3'ünden üriner atılım sorumludur. Kanda ürik asitin normal referans aralığı; erkeklerde: 2,5 – 8 mg/dl, kadınlarda 1,9 – 7,5 mg/dl'dir.

**Hastanede yatan hastalarda ürik asit yüksekliğinin en sık rastlanan nedenleri:** Azotemi, metabolik asidoz, gut, diüretik kullanımı, myeloproliferatif hastalıklardır. Kanda ürik asiti yükselten sebepler tablo 11’de verilmiştir. Hipertrigliseridemisi olan hastaların %80’inde hiperürisemi vardır. Hastanede yatan hastaların %5’inde serum ürik asit seviyesi düşüktür. Bu durumun en sık sebepleri postoperatif dönemde olmak, diyabetes mellitus ve ilaçlardır. Kanda ürik asiti azaltan sebepler tablo 12’de verilmiştir.

**Tablo 11.** Kanda ürik asiti arttıran nedenler

Gut
Böbrek yetmezliği
Yüksek miktarda nükleoprotein yıkılması ( lösemi, anemi, kemoterapi, gebelik toksisitesi, psöriazis, orak hücreli anemi, hemolitik anemi, polisitemi vb)
İlaçlar ( özellikle diüretikler ve barbitüratlar )
Laktik asidoz
Hipotiroidizm
Kronik Böbrek Yetmezliği
Paratiroid hastalıkları
Düşük doz salisilat
Metabolik asidoz
Diyet (yüksek proteinli kilo verdirici diyet, alkol, karaciğer)
Kronik kurşun zehirlenmesi
Down sendromu
Polikistik Böbrek Hastalığı
Sarkoidoz

**Tablo 12.** Kanda ürik asiti azaltan nedenler

Ürikozürük ilaçlar (salisilatlar, probenid, allopurinol)
Hiponatremi ve uygunsuz ADH sendromu
Wilson Hastalığı
Fankoni sendromu
Akromegali
Çölyak Hastalığı

### 2.3.6 Laktat Dehidrogenaz (LDH)

Laktat + NAD  $\leftrightarrow$  Piruvat + NADH. Bu reaksiyonu katalizleyen enzim LDH'dır. LDH 5 izoenzime sahiptir.

- LDH-1: Eritrositlerde ve kalp kasında bulunur.
- LDH-2: Retiküloendotelyal sistemde bulunur.
- LDH-3: Akciğerde bulunur.
- LDH-4: Böbrekler, plasenta ve pankreasta bulunur.
- LDH-5: Karaciğer ve çizgili kaslarda bulunur.

LDH Sağlıklı kişilerde kanda küçük miktarda bulunur. Birçok kanser kanda LDH yükselmesine sebep olabilir. Bu nedenle LDH tümör belirteci olarak kullanılabilir; ancak non-spesifiktir. LDH'ı takip etmek kanser tedavisini takip sırasında faydalı olabilir. Kalp yetmezliği, hipotiroidizm, anemi, hemoliz, menenjit, ensefalit, akut pankreatit, akciğer ve karaciğer hastalıkları da LDH yüksekliğine sebep olabilirler.

### 2.4 Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR)

Hastanın böbrek fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla kullanılır. Hastanın böbrek yetmezliğini evrelendirmede, hastanın takibinde önemli role sahiptir. Ancak GFR böbrek hastalığının etyolojisi hakkında bilgi vermez. GFR fonksiyon gören tüm nefronların toplam filtrasyon kapasitesini yansıtır. Glomerüller günde 180 litre

plazma filtre ederler. GFR'nin normal değeri yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı gibi parametrelere göre değişmekle birlikte erkeklerde 130 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>, kadınlarda 120 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olarak kabul edilir (150). Özellikle kemoterapötikler gibi toksik ilaçların kullanımında ve terapötik penceresi dar olan ilaçların kullanımında GFR değeri önem arz eder. GFR ölçümünde altın standart yöntem inülin kullanılarak yapılan ölçümlerdir. Ancak pahalı bir yöntemdir. Sürekli iv infüzyon yapılması ve takiben belirli aralıklarla kan ve idrar örneği alınıp ölçüm yapılmasını gerektirdiği için pratik bir yöntem değildir. Bu nedenle klinik pratikte kreatinin klirensi ölçülerek tahmini GFR değeri hesaplanmaktadır. Bu amaçla *Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Chronic Kidney Disease Epidemiology Collobration (CKD-EPI)* denklemleri kullanılmaktadır.

#### **Cockcroft-Gault Denklemi :**

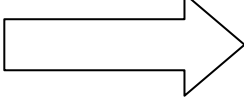
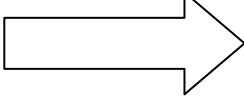
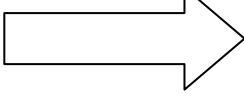
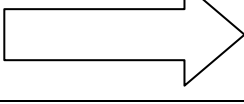
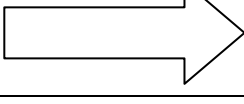
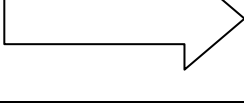
$$\text{Kreatinin klirensi ml / dk} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{Vücut ağırlığı (kg)}}{\text{Kreatinin(mg/dl)} \times 72}$$

#### **2.5 Vücut Kitle İndeksi (VKİ)**

VKİ'nin ölçümü kolay ve sonuçları güvenilirdir. VKİ vücuttaki yağ oranı ve kütlesi ile doğru orantılıdır (151). Genel olarak VKİ arttıkça tüm nedenlere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm oranı artmaktadır (152, 153). VKİ sınıflandırması tablo 13'de verilmiştir.

$$\text{VKİ: Vücut Ağırlığı (kg) / [ Boy ]}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

**Tablo 13.** Vücut kitle indeksi sınıflandırması

$VKI < 18,5 \text{ Kg} / \text{m}^2$		Zayıf
$18,5 \text{ Kg} / \text{m}^2 < VKI < 24,9 \text{ Kg} / \text{m}^2$		Normal
$25 \text{ Kg} / \text{m}^2 < VKI < 29,9 \text{ Kg} / \text{m}^2$		Kilolu
$30 \text{ Kg} / \text{m}^2 < VKI < 34,9 \text{ Kg} / \text{m}^2$		Klas 1 Obezite
$35 \text{ Kg} / \text{m}^2 < VKI < 39,9 \text{ Kg} / \text{m}^2$		Klas 2 Obezite
$40 \text{ Kg} / \text{m}^2 < VKI$		Klas 3 Obezite (Ciddi, Morbid Obezite)

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma çok merkezli retrospektif bir çalışmadır. Bu çalışma MKÜ Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan onay alınarak yapılmıştır (Karar No: 17.03.2014/18; Ek Karar No: 05.11.2014/ 1-2).

#### 3.1 Hasta Populasyonu

Çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji ve Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniklerine Eylül 2006 – Ekim 2013 yılları arasında başvuran evre 3B KHDAK tanısı alan 96 hasta alınmıştır. Hastalar 25.12.2014 tarihine kadar takip edilmiş ve bu süre içerisindeki progresyon ve ölüm zamanları kaydedilmiştir. Takip sırasında progresyon gelişmeden ölen hastaların ölüm tarihleri aynı zamanda progresyon tarihi olarak kabul edildi. Takip süresinin sonunda progrese olmayan hastaların progresyonsuz sağkalım süresi hesaplanırken takip süresinin bittiği gün (25.12.2014) dikkate alındı. Takip süresinin sonunda hayatta olan hastaların genel sağkalım süresi (OS (*overall survive*)) hesaplanırken takip süresinin bittiği gün (25.12.2014) dikkate alındı. Hastaların tamamına sisplatin ve vinorelbine kemoterapisine eş zamanlı olarak radyoterapi uygulanmıştır. Tüm hastaların demografik, klinikopatolojik, hematolojik, biyokimyasal ve radyolojik verilerine hastane veritabanı sistemi kullanılarak retrospektif olarak ulaşıldı.

Tüm hastaların tanısı histopatolojik olarak doğrulandı. Evreleme TNM (7) klasifikasyon sistemi kullanılarak yapıldı. Tüm hastaların evrenmesi ve radyoterapi planlanmasında PET-BT ve kranyal MR görüntüleme metodları kullanıldı.

## **Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri**

1. Aktif enfeksiyon
2. Otoimmün hastalığı olanlar
3. Önceden bilinen histopatolojik olarak tanı almış başka kanser öyküsü olması
4. Böbrek yetmezliği olan hastalar
5. Karaciğer yetmezliği olan hastalar

## **3.2 Kemoterapi ve Radyoterapi**

Radyoterapi verilen dönemde 1, 8, 22, 29. günlerde periferik damar yolundan sisplatin (30 mg/m<sup>2</sup>) ve vinorelbine (20 mg/m<sup>2</sup>) verildi. Takiben 2 kür konsolidasyon tedavisi (toplam 4 kür), sisplatin (80 mg/m<sup>2</sup>) ve vinorelbine (25 mg/m<sup>2</sup>) verildi.

Tüm hastalara torasik radyoterapi (TRT), FDG-PET-BT ile planlanan alana 3 boyutlu konformal radyoterapi (3D-CRT) ile uygulandı. Tüm primer tümörler gross tümör volümü (GTV), BT’de çapı 1 cm’ den büyük veya PET-BT’ de metabolik aktivite gösteren tüm hiler ve mediastinal lenfadenopatilere (lap) radyoterapi uygulandı. GTV + 1 cm ve GTV içinde yer almayan elektif nodal bölgeler klinik hedef volümü (CTV) olarak kabul edildi. CTV + 1,5 cm’lik alan planlanan hedef volümü olarak kabul edildi (PTV1). Tüm hastalarda 3D-CRT planlı normal akciğer dokusuna en az radyoterapi uygulanması amacıyla PTV alanına % 95-107 arasında değişen oranlarda izodoz ayarlaması yapıldı. Multi-leaf kolimatörler kullanılarak PTV1-46 Gy/23 fraksiyonu anterioroposterior-posteroanterior düzlemde, takiben PTV2-66Gy/33 fraksiyonu spinal kord-oblik düzlemde verilmiştir.

## **3.3 Toksikite**

Tüm hastalar eş zamanlı kemorayoterapi ve takiben konsolidasyon tedavisi süresince *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Adverse Events 3. Version (CTCAE)*’a göre haftalık olarak değerlendirilmiştir.

### 3.4 Tedavi Cevap Değerlendirmesi ve Takip

Genel sağkalım süresi (*overall survival* (OS)); histolojik tanı anından, ölüm/takip süresi sonu (TSS)'na kadar geçen süre olarak kabul edildi. Progresyonsuz sağkalım süresi (*progression free survival*(PFS)); histolojik tanı anından, progresyon gelişen tarih/progresyon gelişmeden gerçekleşen ölüm tarihi/TSS'a kadar geçen süre olarak kabul edildi. Tedavi cevabı RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) kriterlerine göre değerlendirilmiştir (154). Tedavi bitiminde hastalar 3 ay aralıklarla klinik olarak, 6 ay aralıklarla radyolojik olarak takip edilmişlerdir.

### 3.5 İstatistiksel Yöntemler

İncelenen parametrelerin dağılım özellikleri Kolmogorov-Smirnov testine göre belirlenmiştir. Kolmogorov-Smirnov testinde diğer istatistik testlerinden farklı olarak  $p > 0,05$  anlamlı olduğu için,  $p > 0,05$  olan parametrelerin normal dağılıma uyduğu kabul edilmiş ve sonraki uygulanacak istatistik yöntemlerine karar verilmiştir.

Normal dağılım gösteren parametreler ile genel sağkalım süresinin ilişkisi Pearson korelasyon testi ile, normal dağılım göstermeyen parametreler ile genel sağkalım süresinin ilişkisi Spearman testi ile değerlendirildi. Değerlendirilen parametrelerin  $p$  değeri  $< 0,05$  olanları anlamlı kabul edildi.

Kategorik değişkenlerin birbiri ile olan ilişkisi ki kare testi ile değerlendirildi. Bağımsız kategorik değişkenlerin kontinüs değişkenlerle olan ilişkisi independent-test ile değerlendirildi.

Önceden belirlenmiş eşik değeri olmayan değişkenler için uygun pozitif eşik değer (ED) belirlenmesi amacıyla ROC (*Receiver Operating Characteric*) analizi kullanıldı. Spesifitesi ve sensitivitesi en yüksek olan değer ED olarak belirlendi.

Survival analizler Kaplan-meier sağkalım metoduna göre değerlendirilirken, univaryan sağkalım karşılaştırmalarında log-rank test kullanıldı. Multivaryan sağkalım analizleri karşılaştırmalarında cox regresyon metodu kullanıldı. Tüm veriler SPSS version 21.0 kullanılarak analiz edildi ve  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4.BULGULAR

Çalışmamıza 10 (%10,4) kadın, 86 (%89,6) erkek olmak üzere toplam 96 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması  $58,4 \pm 7,8$  yıldır. Hastaların genel özellikleri tablo 14’de özetlenmiştir.

Tablo 14. Hastaların genel özellikleri

ÖZELLİK	n	%
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	86	89,6
Kadın	10	10,4
<b>Patoloji</b>		
Skvamöz	48	50
Adenokarsinom	38	39,6
Tanımlanmayan	10	10,4
<b>Sigara</b>		
Evet	92	95,8
Hayır	4	4,2
<b>Ecog</b>		
0	23	24
1	68	70,8
2	5	5,2
<b>Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg / m<sup>2</sup>)</b>		
< 18,5	3	3,3
18,5 -24,9	46	51,1
25 – 29,9	31	34,4
30 -39,9	9	10
> 40	1	1,1

<b>ÖZELLİK</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Ek hastalık (Komorbidite)</b>		
<b>Var</b>	20	20,8
<b>Yok</b>	76	79,2
<b>Tümör çapı</b>		
<b>t1</b>	2	2,1
<b>t2</b>	11	11,5
<b>t3</b>	33	34,3
<b>t4</b>	50	52,1
<b>Lenf nodu tutulumu</b>		
<b>n0</b>	18	18,8
<b>n1</b>	4	4,2
<b>n2</b>	66	68,7
<b>n3</b>	8	8,3
<b>n2 hastalık</b>		
<b>Var</b>	22	22,9
<b>Yok</b>	74	77,1
<b>Cerrahi</b>		
<b>Evet</b>	8	8,3
<b>Hayır</b>	88	91,7
<b>Cevap durumu</b>		
<b>Progresif hastalık</b>	7	7,3
<b>Stabil hastalık</b>	8	8,3
<b>Kısmi yanıt</b>	54	56,2
<b>Tam yanıt</b>	18	18,8
<b>Hematolojik toksisite</b>		
<b>Var</b>	11	11,5
<b>Yok</b>	85	88,5
<b>Non-hematolojik toksisite</b>		
<b>Var</b>	17	17,7
<b>Yok</b>	79	82,3

ÖZELLİK	n	%
<b>Nüks veya relaps durumu</b>		
Var	67	69,8
Yok	29	30,2
<b>Mortalite</b>		
Evet	57	59,4
Hayır	39	40,6

Çalışmaya alınan olguların genel sağkalım süreleri, progresyonsuz sağkalım süreleri, yaş, vücut kitle indeksi, glomerüler filtrasyon hızı, kitle ilk boyutu, kitle ilk yanıt boyutu, SUV 1 ( tedavi öncesi çekilen petteki suv değeri ) , SUV 2 ( kontrol petteki suv değeri ) gibi değerlendirilen parametrelerinin ortalama değerleri, standart sapmaları, ortanca değerleri ve minimum (min), maksimum (max) değerleri tablo 15’de özetlenmiştir.

**Tablo 15.** Hastaların ana karakteristiklerini belirleyen parametrelerin ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri.

DEĞİŞKEN	DEĞİŞKEN SAYISI (n)	ORTALAMA ± STANDART SAPMA	ORTANCA	MİNİMUM - MAKSİMUM DEĞER
<b>Genel sağkalım süresi (ay)</b>	96	27,3 ± 15,6	24,1	1 - 64
<b>Progresyonsuz sağkalım süresi (ay)</b>	96	21,1 ± 16,2	15	1 - 64
<b>Yaş</b>	96	58,4 ± 7,8	58	39 - 75
<b>Vücut kitle indeksi (kg / m<sup>2</sup>)</b>	90	25,3 ± 4,3	24,8	17,44 - 41
<b>Glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	96	100,5 ± 26,4	98	40 - 190

DEĞİŞKEN	DEĞİŞKEN SAYISI (n)	ORTALAMA ± STANDART SAPMA	ORTANCA	MİNİMUM - MAKSİMUM DEĞER
<b>Kitle ilk boyutu (cm)</b>	92	58,8 ± 23,7	55	17 - 120
<b>Kitle ilk yanıt boyutu (cm)</b>	89	36,7 ± 21,9	32	5 - 112
<b>Suv 1</b>	52	17,1 ± 9,4	16	3 - 62
<b>Suv 2</b>	40	5,1 ± 4,7	4,7	0 - 19

Çalışmaya alınan olguların değerlendirilen hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinin ortalama değerleri, standart sapmaları, ortanca değerleri ve minimum maksimum değerleri tablod 16'da özetlenmiştir.

**Tablo 16.** Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri.

DEĞİŞKEN	DEĞİŞKEN SAYISI (n)	ORTALAMA ± STANDART SAPMA	ORTANCA	MİNİMUM - MAKSİMUM DEĞER
<b>WBC</b>	93	10723 ± 3612	10600	4620 - 26300
<b>Nötrofil</b>	93	7256 ± 3263	6876	1627 - 22828
<b>Lenfosit</b>	93	2411 ± 801	2385	554 - 4575
<b>Platelet</b>	93	355322 ± 118486	338000	166000 - 781000
<b>MPV</b>	93	7,1 ± 1,2	7	5,3 - 11,3
<b>RDW</b>	93	16 ± 1,9	15,7	12,3 - 23,9
<b>Total protein</b>	72	7 ± 0,7	7,1	4,8 - 8,5

DEĞİŞKEN	DEĞİŞKEN SAYISI (n)	ORTALAMA ± STANDART SAPMA	ORTANCA	MİNİMUM - MAKSİMUM DEĞER
<b>Albümin</b>	83	3,9 ± 0,4	3,9	3 - 5
<b>Globülin</b>	72	3,1 ± 0,6	3,2	1,1 – 4,7
<b>LDH</b>	85	142,6 ± 45,7	134	74 - 338
<b>Ürik asit</b>	71	4,8 ± 1,4	4,7	2,6 - 8,4
<b>Sedim</b>	37	51,2 ± 32,3	49	2 - 105
<b>CRP</b>	57	56,6 ± 58,7	35	1 - 211

İncelenen parametrelerin dağılım özellikleri Kolmogorov-Smirnov testine göre belirlenmiştir. Kolmogorov-Smirnov testinde diğer istatistik testlerinden farklı olarak  $p > 0,05$  anlamlı olduğu için,  $p > 0,05$  olan parametrelerin normal dağılıma uyduğu kabul edilmiş ve sonraki uygulanacak istatistik yöntemlerine karar verilmiştir. İncelenen parametrelerin Kolmogorov-Smirnov testi p değerleri ve normal dağılıma uygunlukları tablo 17’de gösterilmiştir.

**Tablo 17.** Parametrelerin dağılım özellikleri**NORMAL DAĞILIM  
GÖSTERENLER****NORMAL DAĞILIM GÖSTERMEYENLER**

<b>DEĞİŞKEN</b>	<b>Kolmogorov- Smirnov p değeri</b>	<b>DEĞİŞKEN</b>	<b>Kolmogorov- Smirnov p değeri</b>
Genel sağkalım süresi (ay)	0,403	Progresyonsuz sağkalım süresi (ay)	0,007
Yaş	0,577	Suv1	0,000
GFR	0,328	Albumin/globulin	0,02
VKİ	0,378	Nötrofil/lenfosit	0,000
Ağırlık	0,322	Platelet/lenfosit	0,006
Kitle ilk boyutu	0,097	Lökosit/mpv	0,000
Kitle ilk yanıt boyutu	0,109		
Suv 2	0,438		
Suv2 / Suv1	0,521		
Sedim	0,577		
Crp	0,070		
Albümin	0,670		
Globulin	0,460		
LDH	0,415		
Ürik asit	0,350		

NORMAL DAĞILIM GÖSTERENLER		NORMAL DAĞILIM GÖSTERMEYENLER	
DEĞİŞKEN	Kolmogorov-Smirnov p değeri	DEĞİŞKEN	Kolmogorov-Smirnov p değeri
WBC	0,874		
Nötrofil	0,730		
Lenfosit sayısı	0,768		
Platelet	0,154		
MPV	0,238		

ED: Eşik değer

Normal dağılım gösteren parametreler ile genel sağkalım süresinin ilişkisi Pearson korelasyon testi ile, normal dağılım göstermeyen parametreler ile genel sağkalım süresinin ilişkisi Spearman testi ile değerlendirildi. Değerlendirilen parametrelerin p değeri  $< 0,05$  olanları anlamlı kabul edildi. Parametrelerin genel sağkalım ilişkisi ve korelasyon katsayıları tablo 18’de gösterilmiştir.

**Genel sağkalım süresiyle anlamlı derecede negatif korelasyon gösteren parametreler:** Kitle ilk boyutu, kitle ilk yanıt boyutu, crp, ldh, histolojik tip a/s (skuamöz), non-hematolojik toksisite, hematolojik toksisite, progresyon, ecog skoru, ecog 0 / değil.

**Genel sağkalım süresiyle anlamlı derecede pozitif korelasyon gösteren parametreler:** Progresyonsuz sağkalım süresi, cevap e / h, cerrahi e/h, exitus e/h

**Tablo 18.** Genel sağkalım süresiyle tüm parametrelerin ilişki durumu

NORMAL DAĞILIM			NORMAL DAĞILIM		
GÖSTERENLER			GÖSTERMEYENLER		
DEĞİŞKEN	Pearson p değeri	Korelasyon katsayısı	DEĞİŞKEN	Spearman p değeri	Korelasyon katsayısı
Yaş	0,138	-0,152	Progresyonsuz sağkalım süresi (ay)	<b>0,000*</b>	<b>0,828*</b>
GFR	0,824	0,023	Cinsiyet	0,165	-0,143
VKİ	0,749	0,034	Komorbidite	0,091	-0,174
Ağırlık (kg)	0,931	0,009	Sigara	0,610	-0,053
Kitle ilk boyutu	<b>0,002*</b>	<b>-0,315*</b>	Histolojik tip a/s	<b>0,033*</b>	<b>-0,231*</b>
Kitle ilk yanıt boyutu	<b>0,000*</b>	<b>-0,365*</b>	Klinik t	0,740	-0,034
Suv 2	0,052	-0,309	Klinik n	0,426	-0,082
Suv2 / Suv1	0,163	-0,228	n 2 Hastalık e/h	0,795	-0,027
Sedim	0,221	-0,206	Non-hematolojik toksisite	<b>0,000*</b>	<b>-0,403*</b>
CRP	<b>0,022*</b>	<b>-0,304*</b>	Hematolojik toksisite	<b>0,010*</b>	<b>-0,261*</b>
Albümin	0,830	0,024	Cevap e / h	<b>0,011*</b>	<b>0,272*</b>
Globulin	0,709	-0,045	Cerrahi e/h	<b>0,015*</b>	<b>0,248*</b>
LDH	<b>0,007*</b>	<b>-0,292*</b>	Progresyon	<b>0,000*</b>	<b>-0,483*</b>
Ürik asit	0,097	-0,198	GFR (ED: 80)	<b>0,045*</b>	<b>0,205*</b>



NORMAL DAĞILIM			NORMAL DAĞILIM		
GÖSTERENLER			GÖSTERMEYENLER		
DEĞİŞKEN	Pearson p değeri	Korelasyon katsayısı	DEĞİŞKEN	Spearman p değeri	Korelasyon katsayısı
WBC	0,304	-0,108	Ecog skoru	<b>0,007*</b>	<b>-0,273*</b>
Nötrofil	0,204	-0,133	Ecog 0 / değil	<b>0,033*</b>	<b>-0,218*</b>
Lenfosit sayısı	0,165	0,145	Kitle ilk boyut (ed: 49,5)	<b>0,000*</b>	<b>-0,366*</b>
Platelet	0,262	-0,117	Kitle ilk yanıt boyut (ed: 36)	<b>0,000*</b>	<b>-0,389*</b>
MPV	0,359	0,096	Suv1	0,315	-0,142
			Suv2 (ed: 5,35)	<b>0,022*</b>	<b>-0,362*</b>
			Suv2/Suv1 (ed: 0,2895)	<b>0,008*</b>	<b>-0,418*</b>
			Albümin (ed:3,5)	0,237	0,131
			Globulin (ed:3,265)	0,632	-0,057
			Albumin / Globulin (ed:1)	0,102	0,201
			ALBUMİN/ GLOBULİN	0,927	0,011
			LDH (ED: 220)	<b>0,005*</b>	<b>-0,300*</b>
			Nötrofil/ Lenfosit	0,182	-0,140
			Nötrofil sayı (ed:7278)	0,134	-0,156

NORMAL DAĞILIM			NORMAL DAĞILIM		
GÖSTERENLER			GÖSTERMEYENLER		
DEĞİŞKEN	Pearson p değeri	Korelasyon katsayısı	DEĞİŞKEN	Spearman p değeri	Korelasyon katsayısı
			Platelet (ed:462500)	0,152	-0,150
			Platelet / Lenfositsayı	0,069	-0,190
			Platelet/ MPV (ed: 53045)	0,180	-0,140
			Lökosit /MPV	0,275	-0,114
			MPV (ed: 6,5)	0,300	0,109
			CRP (ed: 10)	<b>0,004*</b>	<b>-0,373*</b>
			Mortalite e/h	<b>0,000*</b>	<b>0,595*</b>

\*:Anlamlı olanlar koyu renk ve \* ile belirtilmiştir, ED: Eşik değer

Normal dağılım gösteren parametreler ile progresyonsuz sağkalım süresinin ilişkisi Pearson korelasyon testi ile, normal dağılım göstermeyen parametreler ile progresyonsuz sağkalım süresinin ilişkisi Spearman testi ile değerlendirildi. Değerlendirilen parametrelerin p değeri < 0,05 olanları anlamlı kabul edildi. Parametrelerin progresyonsuz sağkalım ilişkisi ve korelasyon katsayıları tablo 19’da gösterilmiştir.

**Progresyonsuz sağkalım süresiyle anlamlı derecede negatif korelasyon gösteren parametreler:** Kitle ilk boyutu, kitle ilk yanıt boyutu, suv 2, suv 2 / suv 1, crp, non-hematolojik toksisite, hematolojik toksisite, ecog skoru, platelet / lenfosit.

**Progresyonsuz sağkalım süresiyle anlamlı derecede pozitif korelasyon gösteren parametreler:** Genel sağkalım süresi, cevap e / h, cerrahi e/h, mortalite e/h

**Tablo 19.** Progresyonsuz sağkalım süresiyle tüm parametrelerin ilişki durumu

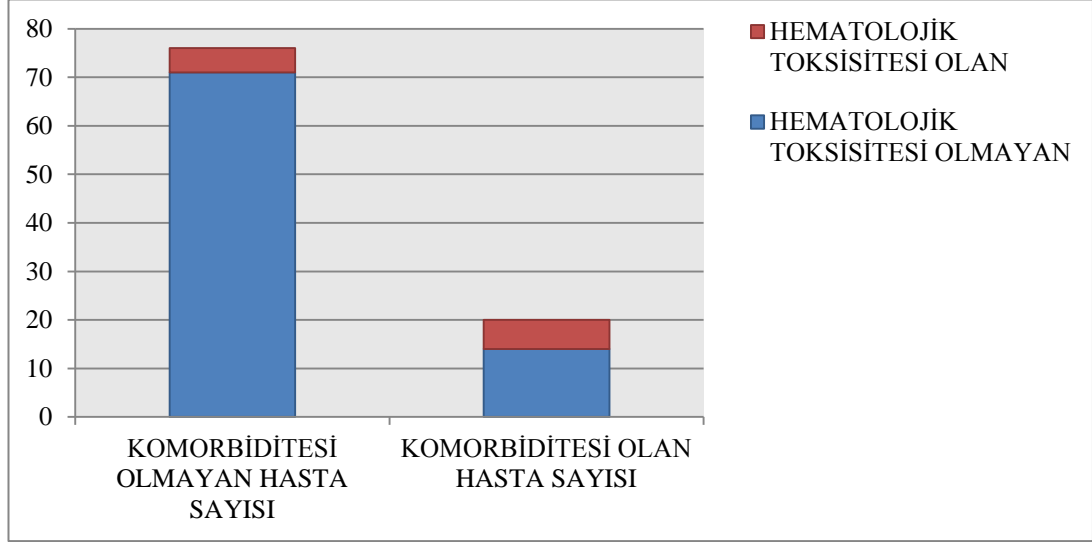
NORMAL DAĞILIM			NORMAL DAĞILIM		
GÖSTERENLER			GÖSTERMEYENLER		
DEĞİŞKEN	Pearson p değeri	Korelasyon katsayısı	DEĞİŞKEN	Spearman p değeri	Korelasyon katsayısı
Genel sağkalım süresi (ay)	<b>0,000*</b>	<b>0,847*</b>	Cinsiyet	0,146	-0,150
Yaş	0,162	-0,144	Komorbidite	0,252	-0,118
GFR	0,860	-0,18	Sigara	0,423	0,083
VKİ	0,875	-0,017	Histolojik tip a/s	0,132	-0,164
Ağırlık	0,664	-0,46	Klinik t	0,310	0,105
Kitle ilk boyutu	<b>0,043*</b>	<b>-0,212*</b>	Klinik n	0,170	-0,141
Kitle ilk yanıt boyutu	<b>0,035*</b>	<b>-0,224*</b>	n 2 Hastalık e/h	0,238	-0,122

NORMAL DAĞILIM			NORMAL DAĞILIM		
GÖSTERENLER			GÖSTERMEYENLER		
DEĞİŞKEN	Pearson p değeri	Korelasyon katsayısı	DEĞİŞKEN	Spearman p değeri	Korelasyon katsayısı
Suv 2	<b>0,003*</b>	<b>-0,458*</b>	Non-hematolojik toksisite	<b>0,000*</b>	<b>-0,391*</b>
Suv2 / Suv1	<b>0,009*</b>	<b>-0,412*</b>	Hematolojik toksisite	<b>0,004*</b>	<b>-0,294*</b>
Sedim	0,076	-0,295	Cevap e/h	<b>0,001*</b>	<b>0,355*</b>
CRP	<b>0,024*</b>	<b>-0,298*</b>	Cerrahi e/h	<b>0,009*</b>	<b>0,264*</b>
Albümin	0,983	0,002	GFR (ed: 80)	<b>0,045*</b>	<b>0,205*</b>
Globulin	0,628	-0,058	Ecog skoru	<b>0,022*</b>	<b>-0,234*</b>
LDH	0,078	-0,192	Ecog 0 / değil	0,070	-0,186
Ürik asit	0,276	-0,131	Kitle ilk boyut (ed:49,5)	<b>0,004*</b>	<b>-0,299*</b>
WBC	0,307	-0,107	Kitle ilk yanıt boyut (ed: 36)	<b>0,005*</b>	<b>-0,296*</b>
Nötrofil	0,305	-0,107	Suv1	0,638	-0,067
Lenfosit sayısı	0,238	0,124	Suv2 (ed: 5,35)	<b>0,002*</b>	<b>-0,472*</b>
Platelet	0,070	-0,188	Suv2/Suv1 (ed:0,2895)	<b>0,000*</b>	<b>-0,613*</b>
MPV	0,109	0,167	Albümin (ed: 3,5)	0,135	0,165
			Globulin (ed:3,265)	0,085	-0,204

NORMAL DAĞILIM			NORMAL DAĞILIM		
GÖSTERENLER			GÖSTERMEYENLER		
DEĞİŞKEN	Pearson p değeri	Korelasyon katsayısı	DEĞİŞKEN	Spearman p değeri	Korelasyon katsayısı
			Albumin/ Globulin (ed: 1)	<b>0,011*</b>	<b>0,308*</b>
			Albumin/ Globulin	0,642	0,056
			LDH (ed: 220)	<b>0,012*</b>	<b>-0,271*</b>
			NÖTROFİL/ LENFOSİT	0,264	-0,117
			Nötrofil (ed:7278)	0,106	-0,168
			Platelet (ed:462500)	0,084	-0,180
			Platelet/ Lenfosit	<b>0,011*</b>	<b>-0,263*</b>
			Platelet/ MPV(ed:53045)	<b>0,042*</b>	<b>-0,211*</b>
			Lökosit/MPV	0,216	-0,129
			MPV (ed: 6,5)	0,065	0,192
			CRP (ed: 10)	<b>0,026*</b>	<b>-0,295*</b>
			Exitus e/h	<b>0,000*</b>	<b>0,704*</b>

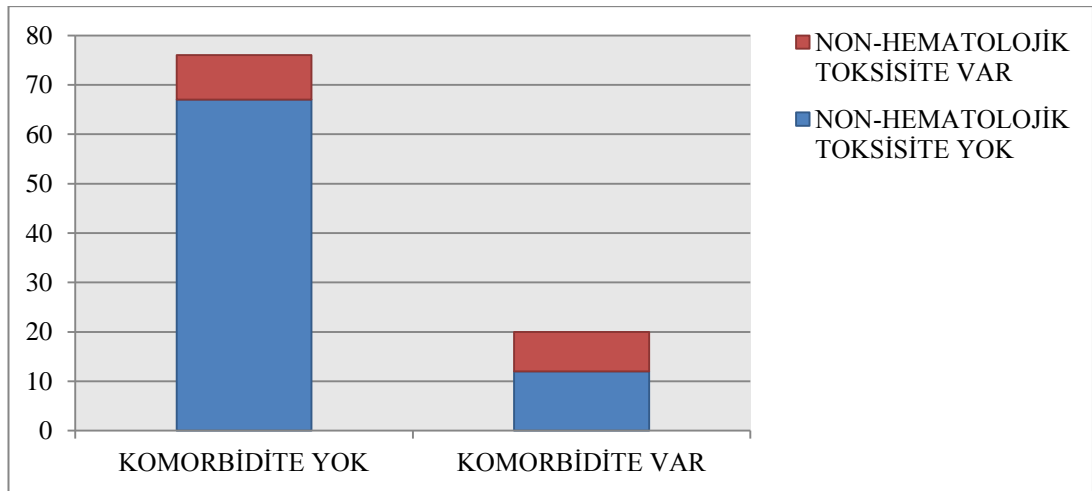
\*:Anlamli olanlar koyu renk ve \* ile belirtilmiştir, ED: Eşik değeri

Komorbiditesi olan hastalarda, komorbiditesi olmayan hastalara oranla hematolojik toksisite daha sık ortaya çıkmıştır (p: 0,003). Komorbidite durumuna göre tedavi sırasında hematolojik toksisite gelişen ve gelişmeyen hasta sayıları şekil 1’de gösterilmiştir.



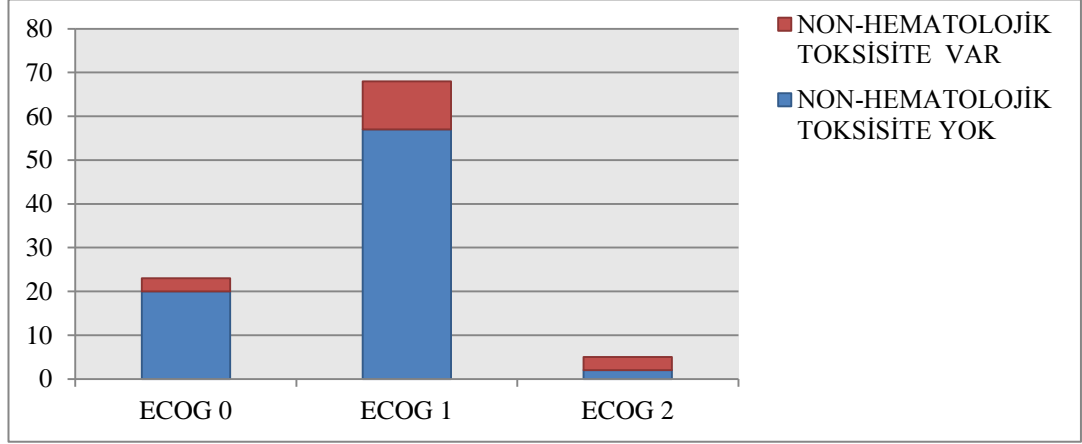
**Şekil 1.** Komorbiditesi olan ve olmayan hastalarda hematolojik toksisite görülme sayıları

Komorbiditesi olan hastalarda, komorbiditesi olmayan hastalara oranla non-hematolojik toksisite daha sık ortaya çıkmıştır (p: 0,003). Komorbidite durumuna göre tedavi sırasında non-hematolojik toksisite gelişen ve gelişmeyen hasta sayıları şekil 2’de gösterilmiştir.



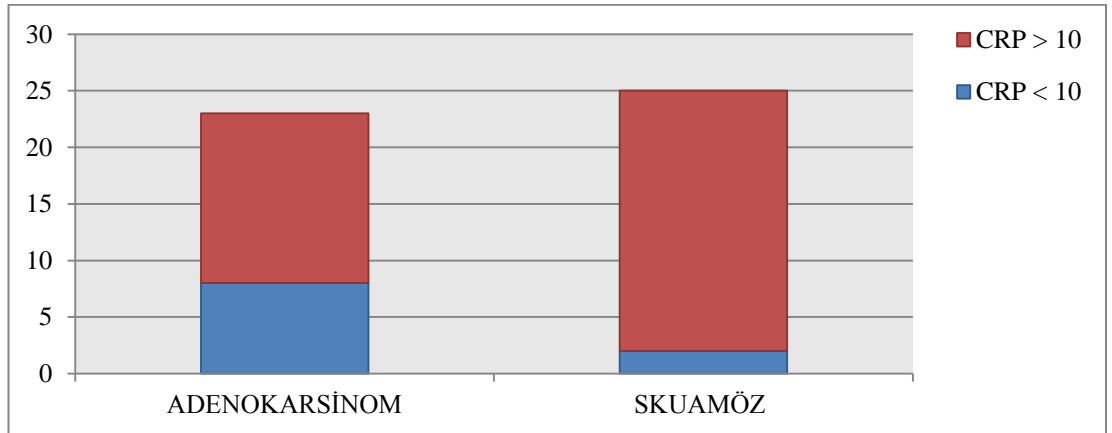
**Şekil 2.** Komorbiditesi olan ve olmayan hastalarda non-hematolojik toksisite görülme sayıları

ECOG performans skoru 0, 1, 2 olan hastalarda non-hematolojik toksisite görülen hasta sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0,037). ECOG performans skoruna göre tedavi sırasında non-hematolojik toksisite gelişen ve gelişmeyen hasta sayıları şekil 3’de gösterilmiştir.



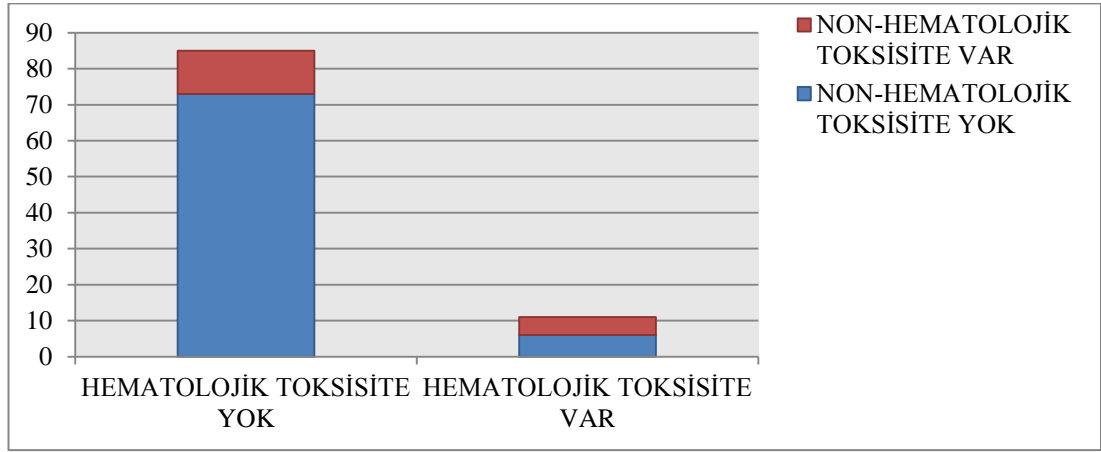
**Şekil 3.** Ecog performans skoruna göre non-hematolojik toksisite görülen hasta sayıları

Histopatolojisi skuamöz hücreli karsinom olan hastalarla adenokarsinom olan hastaların crp eşik değeri 10 mg / L’ ye göre sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Skuamöz hücreli karsinom alttipindeki hastalarda crp düzeyi daha yüksek olarak saptanmıştır (p:0,022). Histopatolojik alt tipi adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom olan hastaların CRP düzeylerine göre hasta sayıları şekil 4’de gösterilmiştir.



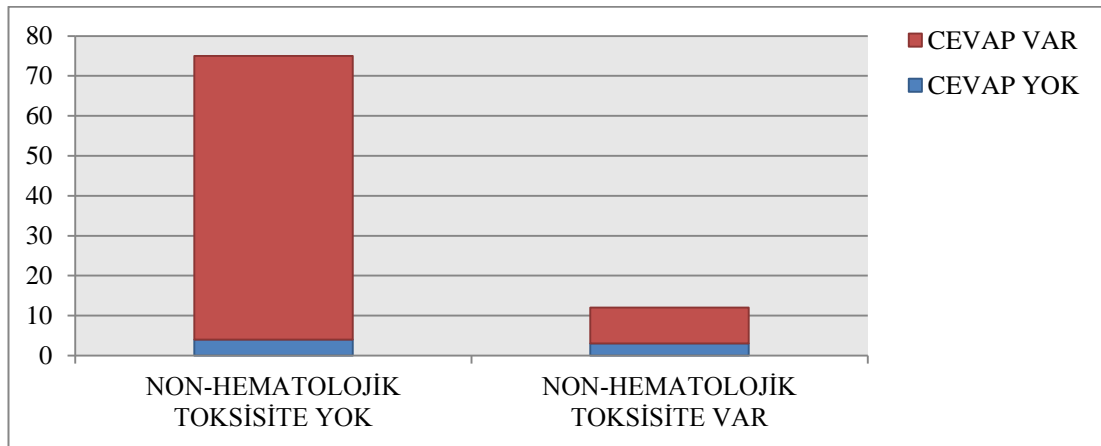
**Şekil 4.** Histopatolojik alt tipi adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom olan hastaların CRP düzeylerine göre hasta sayıları

Hematolojik toksisite görülen ve görülmeyen hastalarda, non-hematolojik toksisite görülen hasta sayılarını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir(p:0,010). Hematolojik toksisite görülen hastalarda non hematolojik toksisite daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Hematolojik toksisite görülen ve görülmeyen hastalarda non-hematolojik toksisite görülme durumu şekil 5’de gösterilmiştir.



**Şekil 5.** Hematolojik toksisite görülen ve görülmeyen hastalarda non-hematolojik toksisite görülme durumu.

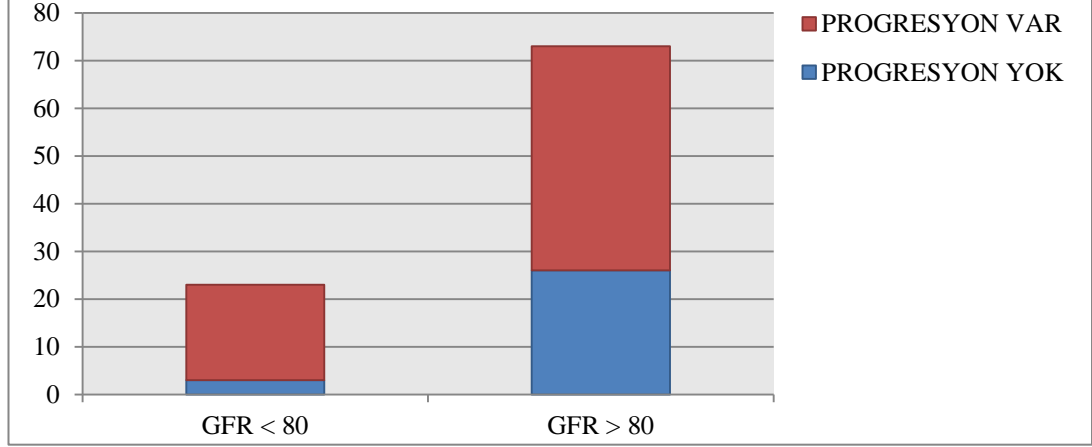
Non-hematolojik toksisitesi olanlarda ve olmayanlarda görülen cevap oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (p:0,020). Non-Hematolojik toksisitesi olmayanlarda daha yüksek oranda cevap geliştiği tespit edilmiştir. Non-hematolojik toksisitesi olanlarda ve olmayanlarda gelişen cevap sayıları şekil 6’da gösterilmiştir.



**Şekil 6.** Non-hematolojik toksisitesi olanlarda ve olmayanlarda gelişen cevap sayıları.



GFR < 80 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hastalarla, GFR > 80 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hastalarda progresyon gelişme durumu karşılaştırıldığında GFR > 80 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan grupta daha düşük oranda progresyon geliştiği istatistiksel olarak tespit edildi (p:0,040). Tedavi öncesi GFR düzeyine göre progrese olan hasta sayısı şekil 7’de gösterilmiştir.



**Şekil 7.** Tedavi öncesi GFR düzeyine göre progrese olan hasta sayısı.

Komorbiditesi olan hastaların ECOG skoruyla, komorbiditesi olmayan hastaların ECOG skoru arasındaki ilişki ki kare testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,064).

Komorbiditesi olan hastalarla, komorbiditesi olmayan hastaların cevap görülme oranlarının karşılaştırılması sonucunda istatistiksel bir fark görülmemiştir (p:0,892).

Komorbiditesi olan hastalarla, komorbiditesi olmayan hastalar serum crp düzeyi 10 mg/L’ ye göre kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p:0,962).

Ecog performans skoru 0 olan hastalar ile ecog performans skoru > 0 olan hastalarda tedaviye cevap veren hasta sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p:0,120).

Ecog performans skoru 0 olan hastalar ile ecog performans skoru > 0 olan hastalarda hematolojik toksisite görülme sıklığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p:0,306)

Ecog performans skoru 0 olan ve > 0 olan hastalar, crp eşik değeri 10 mg / L' ye göre kıyaslandığında hasta sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p:0,106).

Ecog performans skoru 0 olan ve > 0 olan hastalar, komorbit hastalık varlığı açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p:0,291).

Ecog performans skoru 0, 1, 2 olan hastalar, hematolojik toksisite gelişmesi açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p:0,051).

Ecog performans skoru 0, 1, 2 olan hastalar, cerrahi uygulanması açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p:0,547).

Ecog performans skoru 0, 1, 2 olan hastalar, tedaviye cevap açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p:0,235).

Histopatolojik alt tipi adenokarsinom olan hastalarla, skuamöz olan hastalar hematolojik toksisite gelişmesi açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p:0,987).

Histopatolojik alt tipi adenokarsinom olan hastalarla, skuamöz olan hastalar non-hematolojik toksisite gelişmesi açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p:0,781).

Histopatolojik alt tipi adenokarsinom olan hastalarla, skuamöz olan hastalar cerrahi uygulanması açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p:0,130).

Histopatolojik alt tipi adenokarsinom olan hastalarla, skuamöz olan hastalar tedaviye cevap açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p:0,844).

Histopatolojik alt tipi adenokarsinom olan hastalarla, skuamöz olan hastalar komorbit hastalık varlığı açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p:0,171).

Histopatolojik alt tipi adenokarsinom olan hastalarla, skuamöz olan hastalar ecog performans skoru açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p:0,378).

Histopatolojik alt tipi adenokarsinom olan hastalarla, skuamöz olan hastalar VKİ açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p:0,734).

Hematotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar tedaviye cevap açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p:0,527).

GFR > 80 ve GFR < 80 olan hastalar cerrahi uygulanması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p:0,943).

GFR > 80 ve GFR < 80 olan hastalar komorbid hastalık varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p:0,477).

GFR > 80 ve GFR < 80 olan hastalar ecog performans skoru açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p:0,294).

GFR > 80 ve GFR < 80 olan hastalar hematolojik toksisite gelişmesi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p:0,784).

GFR > 80 ve GFR < 80 olan hastalar non-hematolojik toksisite gelişmesi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p:0,561).

GFR > 80 ve GFR < 80 olan hastalar  $\text{suv}2/\text{suv}1$  e göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p:0,178).

Histopatolojik alt tipi adenokarsinom olan hastalar ile skuamöz hücreli karsinom olan hastaların; yaş, gfr, kitle ilk boyutu, kitle ilk yanıt boyutu, kitle ilk yanıt boyutu / kitle ilk boyutu, suv 1, suv 2, suv 2 / suv1, albumin, globulin, ldh, crp, ürik asit, wbc, platelet, mpv, progresyonsuz sağkalım süresi, genel sağkalım süresi değerleri karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak her iki hasta grubu karşılaştırıldığında adenokarsinom alt tipine sahip olanların skuamöz hücreli karsinom alt tipine kıyasla daha zayıf oldukları ve VKİ' lerinin daha düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla ort ağırlık:69,5, 74,1 (p: 0,027) ; mean vki:24,7, 25,5 p: 0,003) .

Non-hematolojik toksisite gelişen hastalarla gelişmeyen hastaların: Yaş, , gfr, kitle ilk boyutu, kitle ilk yanıt boyutu, kitle ilk yanıt boyutu / kitle ilk boyutu, suv 1, suv 2, suv 2/suv1, albumin, globulin, ldh, crp, ürik asit, platelet, mpv, progresyonsuz sağkalım süresi, genel sağkalım süresi değerleri karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Her iki hasta grubunda ağırlık, vki, wbc, platelet, progresyon zamanı karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu tespit edilmiş olup analiz sonuçları tablo 20'de verilmiştir.

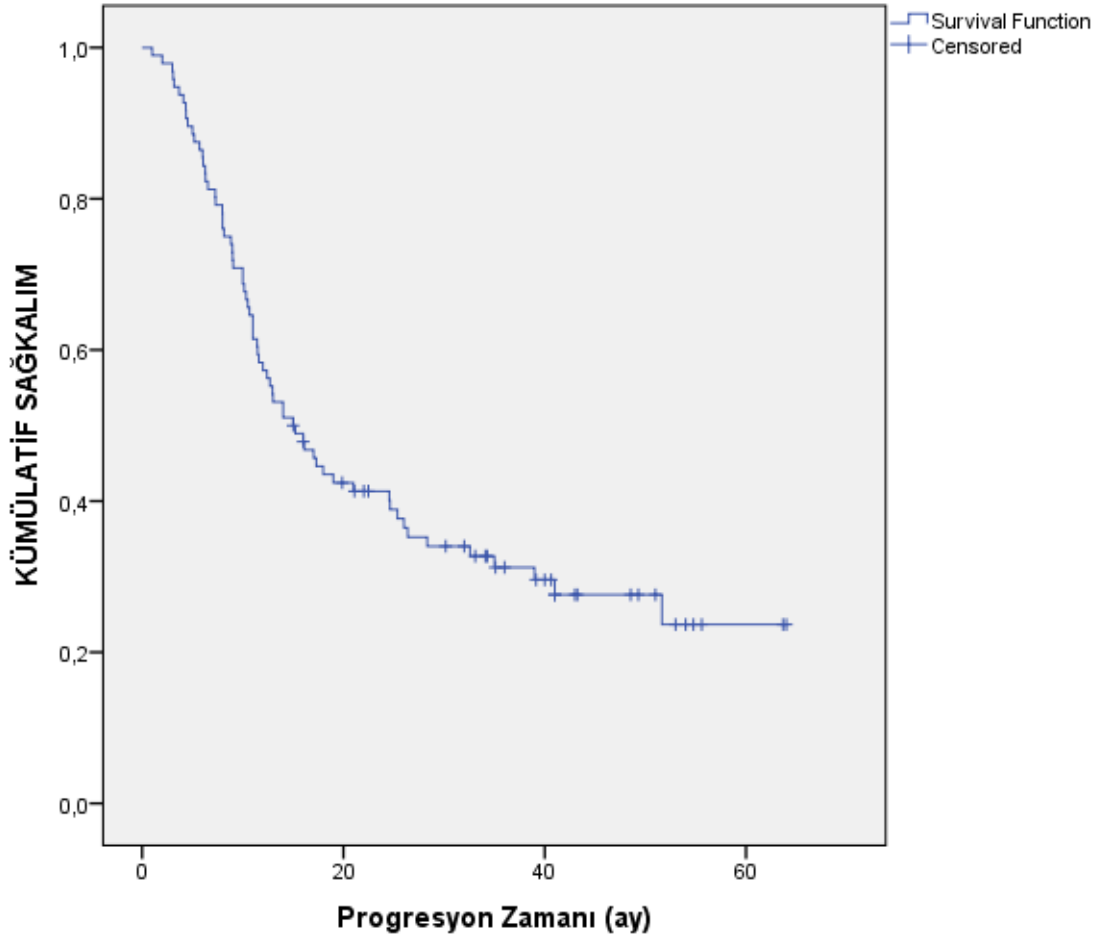
**Tablo 20.** Non-hematolojik toksisite gelişen ve gelişmeyen hastalarda ağırlık, vki, wbc, platelet, progresyon zamanı parametrelerinin independent student t test analiz sonuçları.

<b>DEĞİŞKEN</b>	<b>NON-HEMATOLOJİK TOKSİSİTE VAR</b>	<b>NON-HEMATOLOJİK TOKSİSİTE YOK</b>	<b>İNDEPENDENT STUDENT – T TEST p DEĞERİ</b>
	<b>mean ± standart sapma</b>	<b>mean ± standart sapma</b>	
<b>Ağırlık</b>	75,6 ± 20,6	71,7 ± 12,6	0,019
<b>VKİ</b>	26,5 ± 6,4	25,1 ± 3,8	0,002
<b>WBC</b>	10901 ± 5228	10680 ± 3188	0,043
<b>Platelet</b>	389235 ± 156014	347736 ± 108210	0,028
<b>Progresyon zamanı</b>	10,3 ± 11,3	23,4 ± 16,3	0,006

#### 4.1 Hastalarda Progresyonsuz Sağkalım (PFS) Üzerinde Etkisi Olan Faktörler:

Değerlendirilen parametrelerde ed roc curve analizine göre hesaplandı. Her parametre için en sensitif ve en spesifik olan değer ed olarak kabul edildi. Hastaların progresyonsuz sağkalım süreleriyle değerlendirilen parametrelerin ilişkisi Kaplan-Meier sağkalım analiz yöntemi ile ölçüldü. Değerlendirilen parametrelerin ed'ye veya belirlenen diğer ölçütlere göre pfs' leri arasındaki fark log-rank testi ile ölçüldü.

Çalışmaya alınan 96 hastanın 67'si (%69) takip süresi içinde progrese olmuştur. Progresyonsuz sağkalım süresi ortanca 15 ay ( min- max; 10,6-19,3 %95 Güven Aralığı(GA)) olarak tespit edilmiştir. Lokal ileri evre KHDAK hastalarının progresyonsuz sağkalım süreleri şekil 8'de verilmiştir.



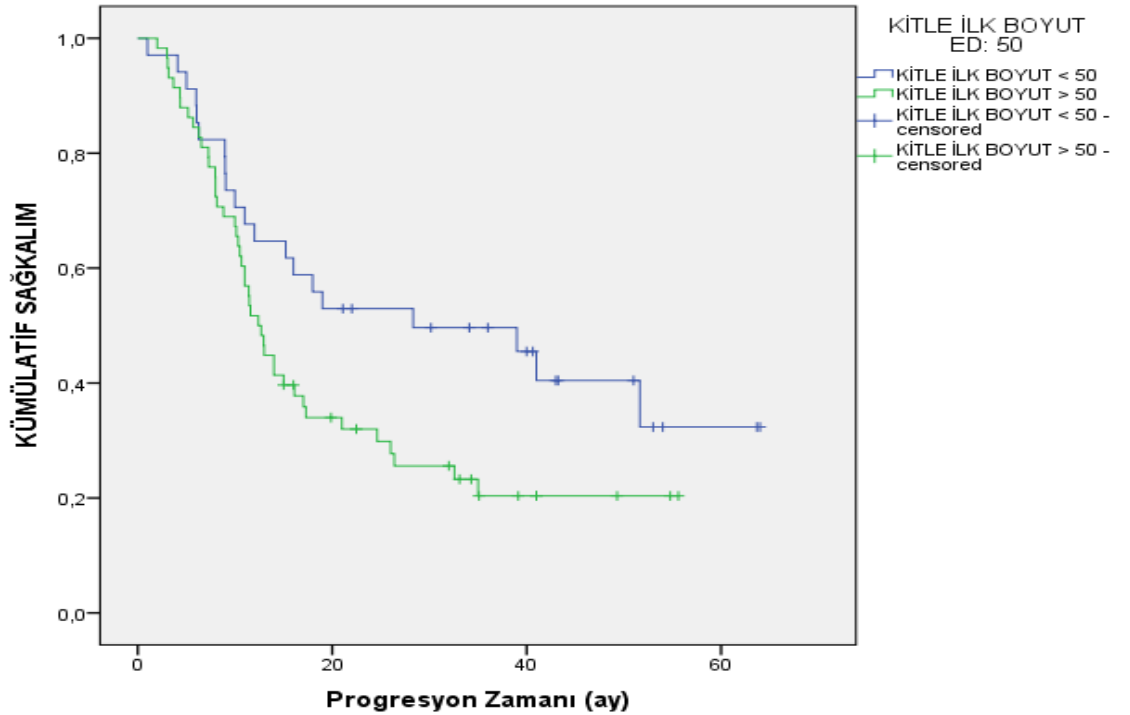
Şekil 8. Lokal ileri evre KHDAK hastalarının progresyonsuz sağkalım süreleri.

#### 4.1.1 Kitle İlk Boyutu

Hastalar kitle ilk boyutu 5 cm' nin üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,038). Kitle ilk boyutunun pfs ile ilişkisi tablo 21'de verilmiştir. Kitle ilk boyutuna göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri şekil 9'da verilmiştir.

**Tablo 21.** Kitle ilk boyutunun pfs ile ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı (n)	Progrese olan hasta sayısı (n)	PFS (ay) Ortanca	% 95 GA min-max pfs (ay)
Kitle ilk boyutu < 5 cm	34	20	28,3	3,1 - 53,6
Kitle ilk boyutu > 5 cm	58	44	12,4	10,4 - 14,3



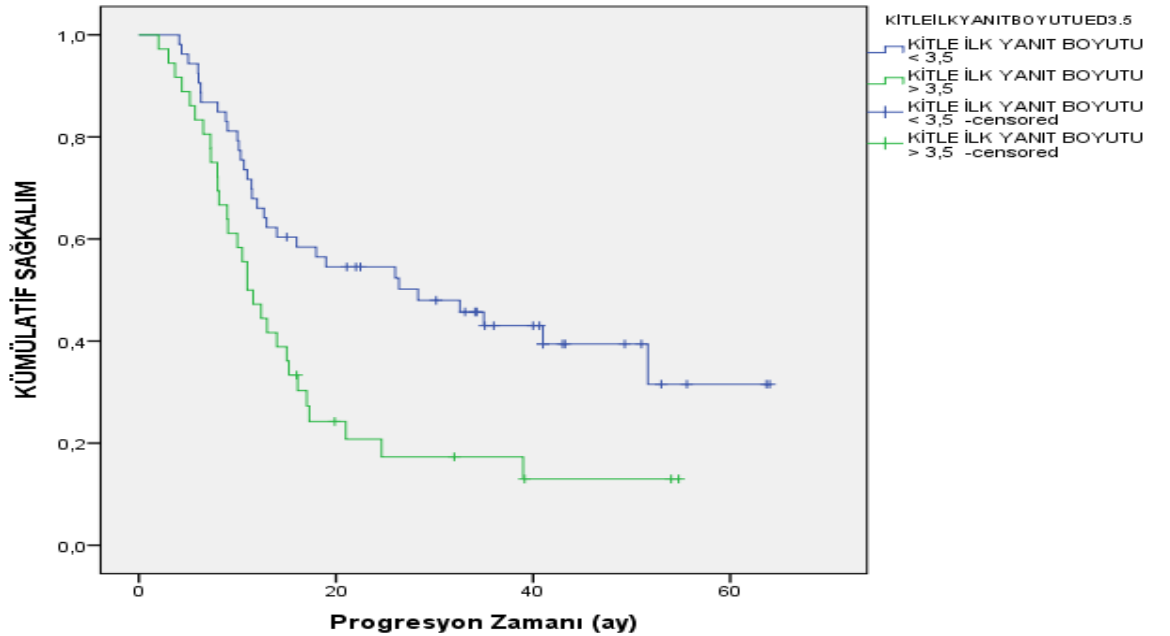
**Şekil 9.** Kitle ilk boyutuna göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri.

#### 4.1.2 Kitle İlk Yanıt Boyutu

Hastalar kitle ilk yanıt boyutu 3,5 cm' nin üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,003). Kitle ilk yanıt boyutunun pfs ile ilişkisi tablo 22'de verilmiştir. Kitle ilk yanıt boyutuna göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri şekil 10'da verilmiştir.

**Tablo 22.** Kitle ilk yanıt boyutunun pfs ile ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı – progrese olan hasta sayısı	Progresyonsuz sağkalım (ay) Ortanca	% 95 GA min- max pfs (ay)
<b>Kitle ilk yanıt boyutu &lt; 3,5 cm</b>	53 - 31	28,3	11 - 45,6
<b>Kitle ilk yanıt boyutu &gt; 3,5 cm</b>	36 - 30	11	8,2 - 13,7



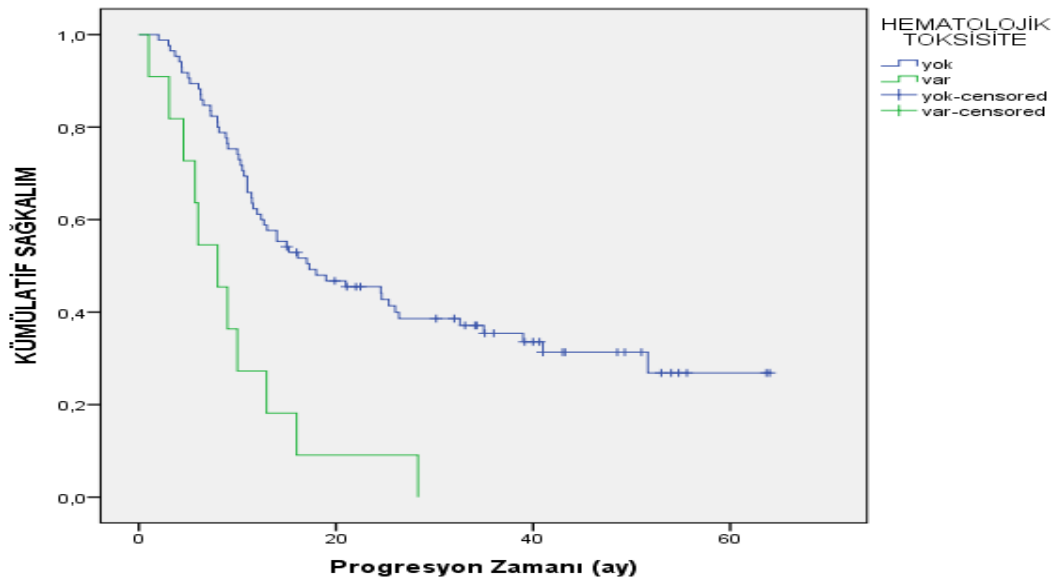
**Şekil 10.** Kitle ilk yanıt boyutuna göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri.

#### 4.1.3 Tedavi Sırasında Hematolojik Toksikite Gelişmesi

Hastalar tedavi sırasında hematolojik toksisite gelişen ve hematolojik toksisite gelişmeyenler olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,000). Tedavi sırasında hematolojik toksisite gelişmesinin pfs ile ilişkisi tablo 23’de verilmiştir. Tedavi sırasında hematolojik toksisite gelişen ve hematolojik toksisite gelişmeyen hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri şekil 11’ de gösterilmiştir.

**Tablo 23.** Tedavi sırasında hematolojik toksisite gelişmesinin pfs ile ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı – progrese olan hasta sayısı	Progresyonsuz sağkalım (ay) Ortanca	% 95 GA min-max pfs (ay)
Hematolojik toksikite yok	85 - 56	17,3	7,2 - 27,3
Hematolojik toksikite var	11 - 11	8	4,4 - 11,5



**Şekil 11.** Tedavi sırasında hematolojik toksisite gelişen ve hematolojik toksisite gelişmeyen hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri.

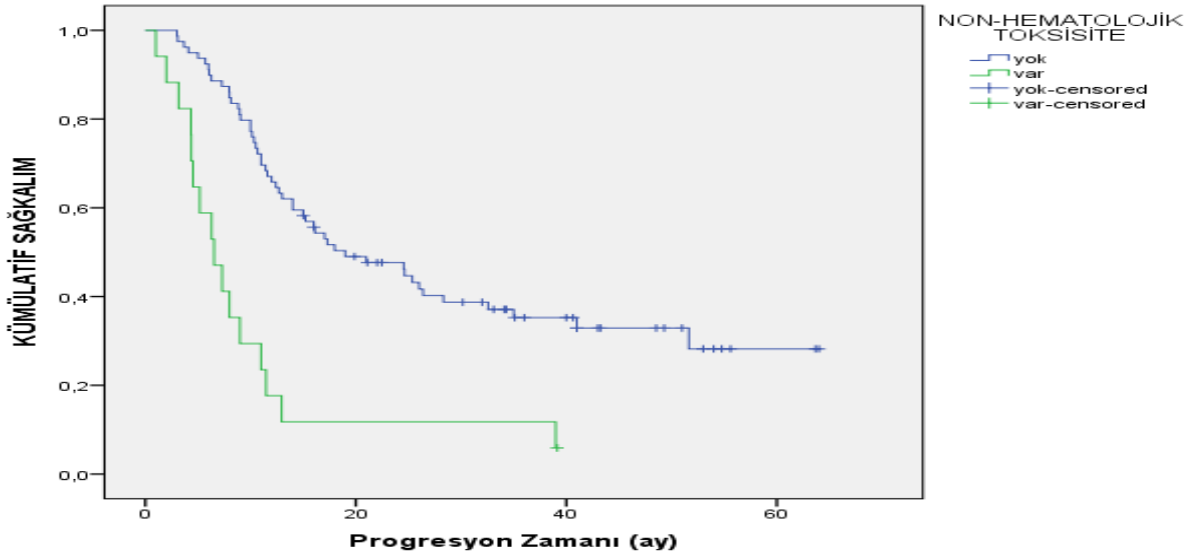


#### 4.1.4 Tedavi Sırasında Non-Hematolojik Toksikite Gelişmesi

Hastalar tedavi sırasında non-hematolojik toksisite gelişen ve non-hematolojik toksisite gelişmeyenler olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,000). Tedavi sırasında non-hematolojik toksisite gelişmesinin pfs ile ilişkisi tablo 24’ de özetlenmiştir. Tedavi sırasında non-hematolojik toksisite gelişen ve non-hematolojik toksisite gelişmeyen hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri şekil 12’ de gösterilmiştir.

**Tablo 24.** Tedavi sırasında non-hematolojik toksisite gelişmesinin pfs ile ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı – progrese olan hasta sayısı	Progresyonsuz sağkalım (ay) Ortanca	% 95 GA min-max pfs (ay)
Non-hematolojik toksikite yok	79 - 51	19	10,2 - 27,7
Non-hematolojik toksikite var	17 - 16	6,5	3,6 - 9,4



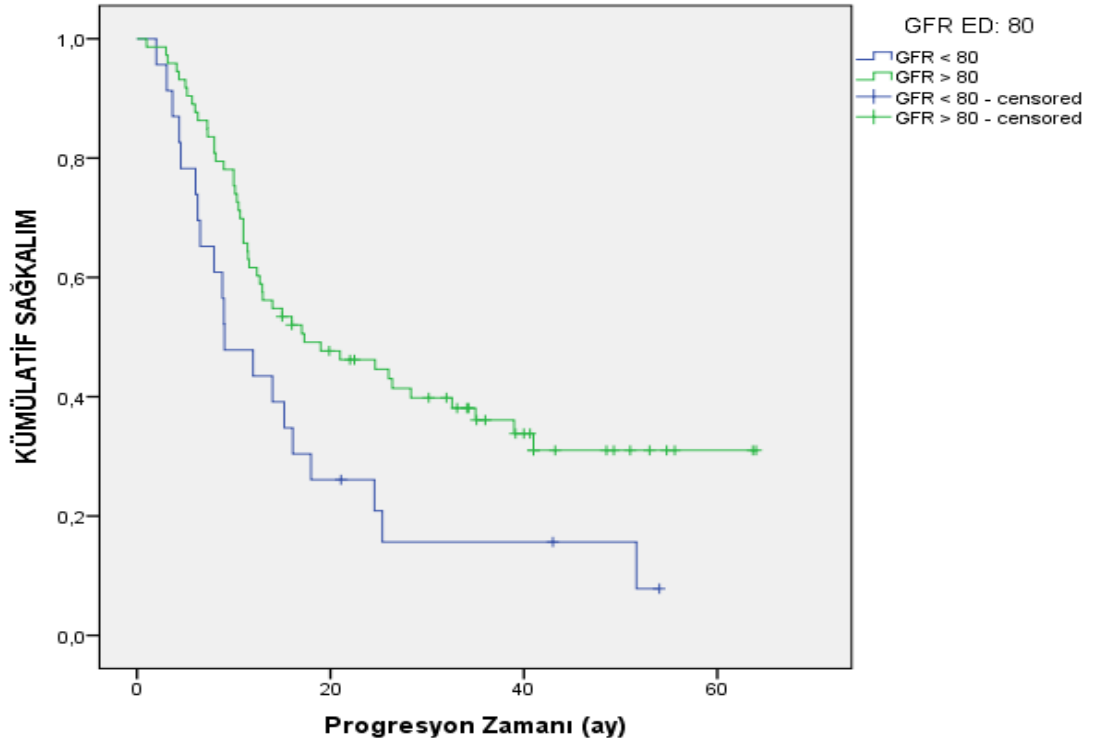
**Şekil 12.** Tedavi sırasında non-hematolojik toksisite gelişen ve non-hematolojik toksisite gelişmeyen hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri.

#### 4.1.5 Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR)

Hastalar tedavi öncesi GFR' si 80ml/dk/m<sup>2</sup>' nin üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,017). GFR'nin pfs ile ilişkisi tablo 25'de özetlenmiştir. Tedavi öncesi GFR düzeyine göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri şekil 13' de gösterilmiştir.

**Tablo 25.** GFR ile pfs ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı – progrese olan hasta sayısı	Progresyonsuz sağkalım (ay) Ortanca	% 95 GA min-max pfs (ay)
GFR < 80	23 - 20	9	4 - 13,9
GFR > 80	73 - 47	17,3	5,7 - 28,8



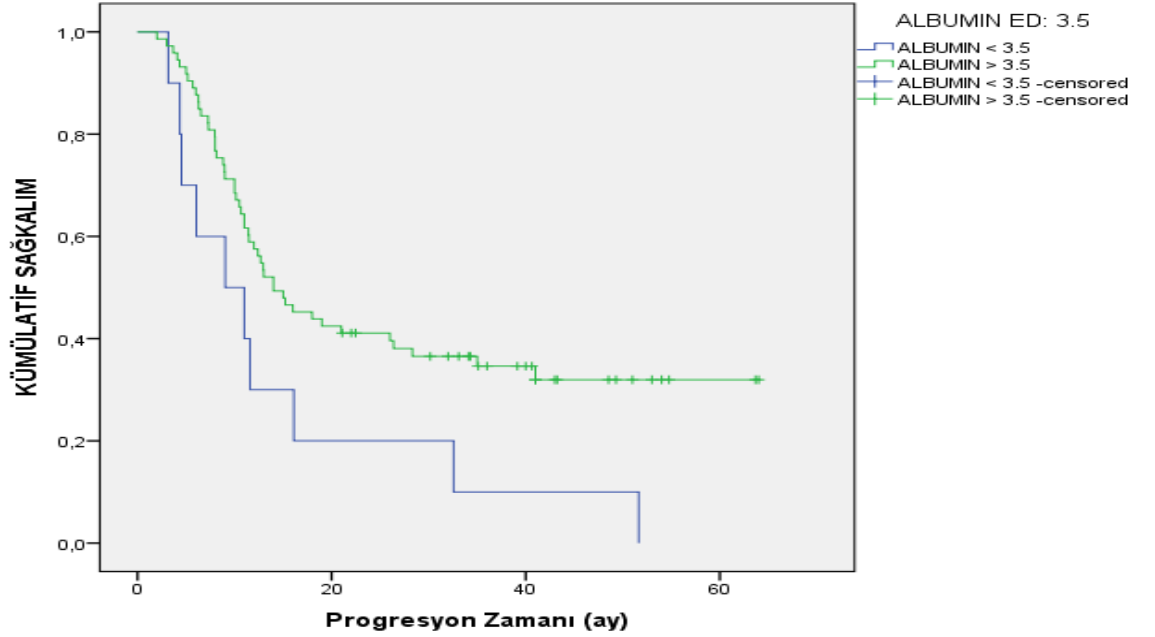
**Şekil 13.** Tedavi öncesi GFR düzeyine göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri.

#### 4.1.6 Tedavi Öncesi Serum Albümin Düzeyi

Hastalar tedavi öncesi serum albümin düzeyi 3,5 gr/dl' nin üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,026). Tedavi öncesi serum albümin düzeyi ile pfs ilişkisi tablo 26'da özetlenmiştir. Tedavi öncesi serum albümin düzeyine göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri şekil 14'de gösterilmiştir.

**Tablo 26.** Tedavi öncesi serum albümin düzeyi ile pfs ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı – progrese olan hasta sayısı	Progresyonsuz sağkalım (ay) Ortalama ± standart sapma	% 95 GA min-max pfs (ay)
Serum albümin < 3,5	10 - 10	15 ± 4,8	5,4 - 24,6
Serum albümin > 3,5	73 - 48	29,2 ± 2,9	23,4 - 35



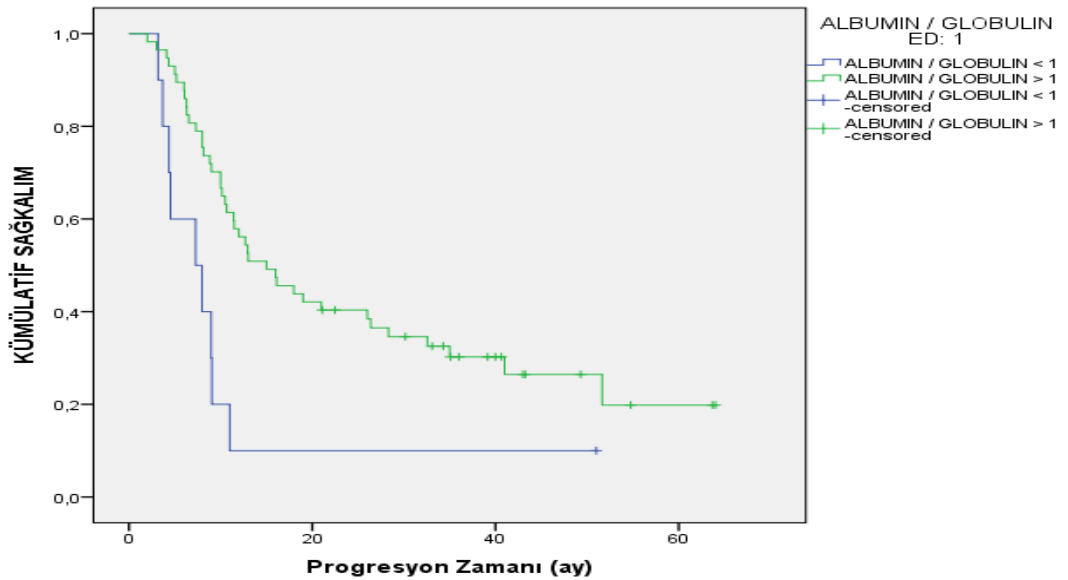
**Şekil 14.** Tedavi öncesi serum albümin düzeyine göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri.

#### 4.1.7 Tedavi Öncesi Serum Albümin / Globülin Oranı

Hastalar tedavi öncesi serum albümin / globülin oranı 1'in üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,005). Tedavi öncesi serum albümin/globülin oranı ile pfs ilişkisi tablo 27'de özetlenmiştir. Tedavi öncesi serum albümin / globülin oranına göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri şekil 15'de gösterilmiştir.

**Tablo 27.** Tedavi öncesi serum albümin/globülin oranı ile pfs ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı – progrese olan hasta sayısı	Progresyonsuz sağkalım (ay) Ortanca	% 95 GA min-max pfs (ay)
Serum albümin / globülin < 1	10 - 9	7,2	1,9 - 12,5
Serum albümin / globülin > 1	57 - 41	15	8,6 - 21,3



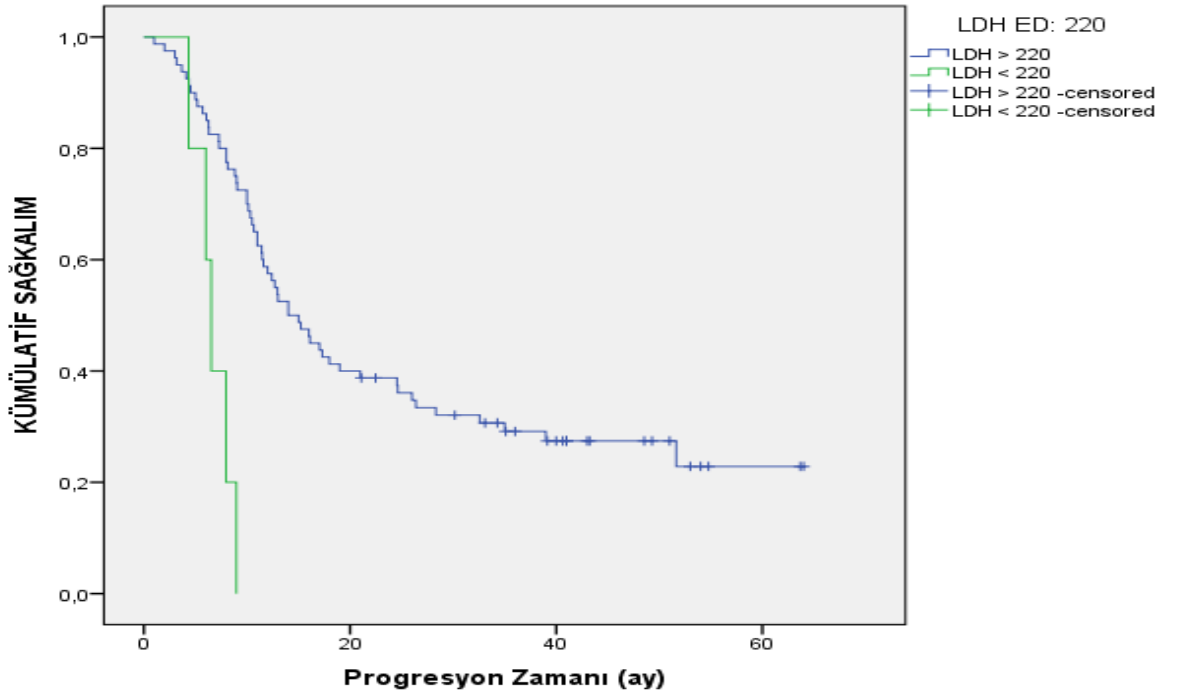
**Şekil 15.** Tedavi öncesi serum albümin / globülin oranına göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri.

#### 4.1.8 Tedavi Öncesi Serum LDH Düzeyi

Hastalar tedavi öncesi serum LDH düzeyi 220 IU/L' nin üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,000). Tedavi öncesi serum ldh düzeyi ile pfs ilişkisi tablo 28'de özetlenmiştir. Tedavi öncesi serum LDH düzeyine göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri şekil 16'da gösterilmiştir.

**Tablo 28.** Tedavi öncesi serum ldh düzeyi ile pfs ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı – progrese olan hasta sayısı	Progresyonsuz sağkalım (ay) Ortanca	% 95 GA min-max pfs (ay)
Serum LDH < 220	80 – 58	14	10,2 - 17,7
Serum LDH > 220	5 - 5	6,5	5,3 - 7,6



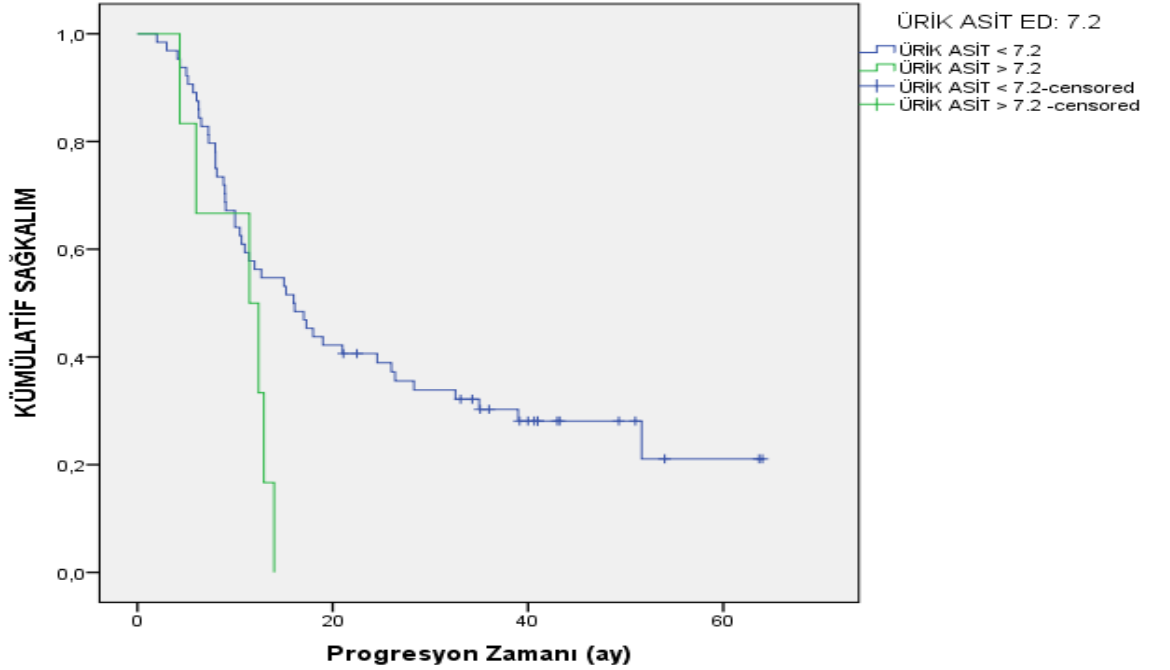
**Şekil 16.** Tedavi öncesi serum LDH düzeyine göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri.

#### 4.1.9 Tedavi Öncesi Serum Ürik Asit Düzeyi

Hastalar tedavi öncesi serum ürik asit düzeyi 7,2 mg/dl' nin üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,036). Tedavi öncesi serum ürik asit düzeyi ile pfs ilişkisi tablo 29' da özetlenmiştir. Tedavi öncesi serum ürik asit düzeyine göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri şekil 17'de gösterilmiştir.

**Tablo 29.** Tedavi öncesi serum ürik asit düzeyi ile pfs ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı – progrese olan hasta sayısı	Progresyonsuz sağkalım (ay) Ortalama ± standart sapma	% 95 GA min-max pfs (ay)
Serum ürik asit < 7,2 mg/dl	64 - 46	26,8 ± 2,9	21 - 32,6
Serum ürik asit > 7,2 mg/dl	6 - 6	10,1 ± 1,6	6,9 - 13,4



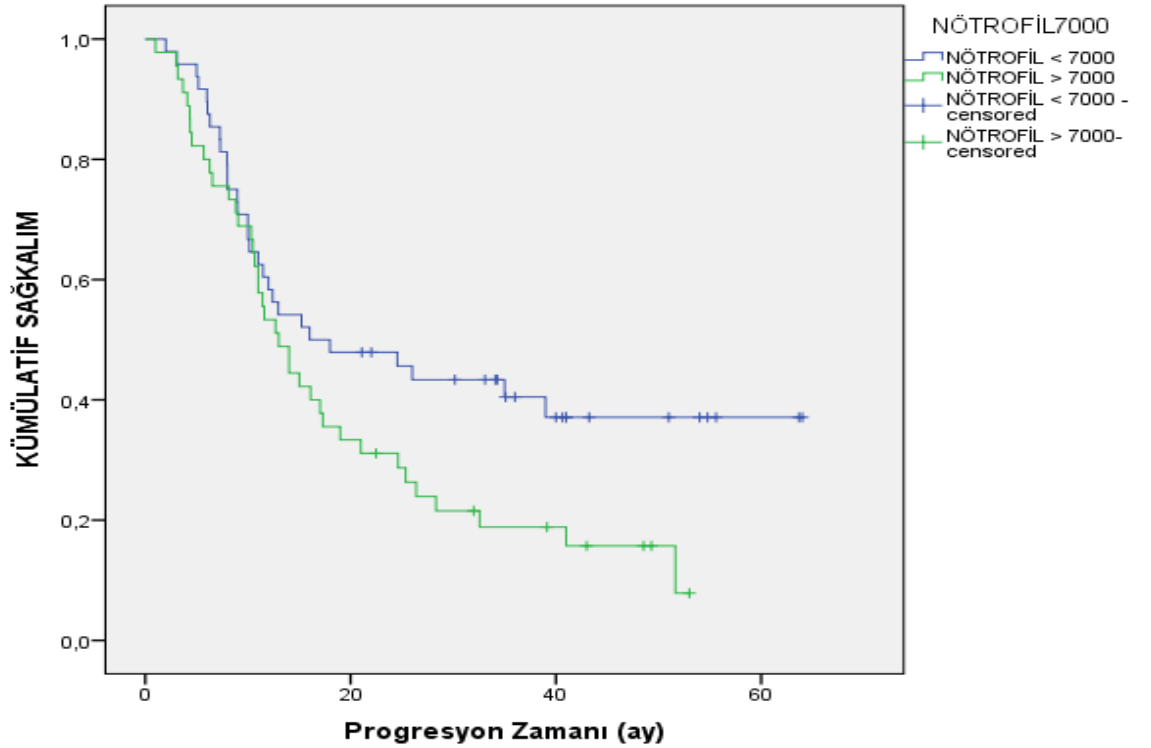
**Şekil 17.** Tedavi öncesi serum ürik asit düzeyine göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri.

#### 4.1.10 Tedavi Öncesi Nötrofil/mm<sup>3</sup> Sayısı

Hastalar tedavi öncesi nötrofil sayısı 7000/mm<sup>3</sup>' ün üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,041). Tedavi öncesi nötrofil sayısı ile pfs ilişkisi tablo 30'da özetlenmiştir. Tedavi öncesi nötrofil sayısına göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri şekil 18'de gösterilmiştir.

**Tablo 30.** Tedavi öncesi nötrofil sayısı ile pfs ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı – progrese olan hasta sayısı	Progresyonsuz sağkalım (ay) Ortalama ± standart sapma	% 95 GA min-max pfs (ay)
Nötrofil < 7000	48 - 29	31,9 ± 3,7	24,5 - 39,4
Nötrofil > 7000	45 - 38	19,7 ± 2,4	14,8 - 24,6



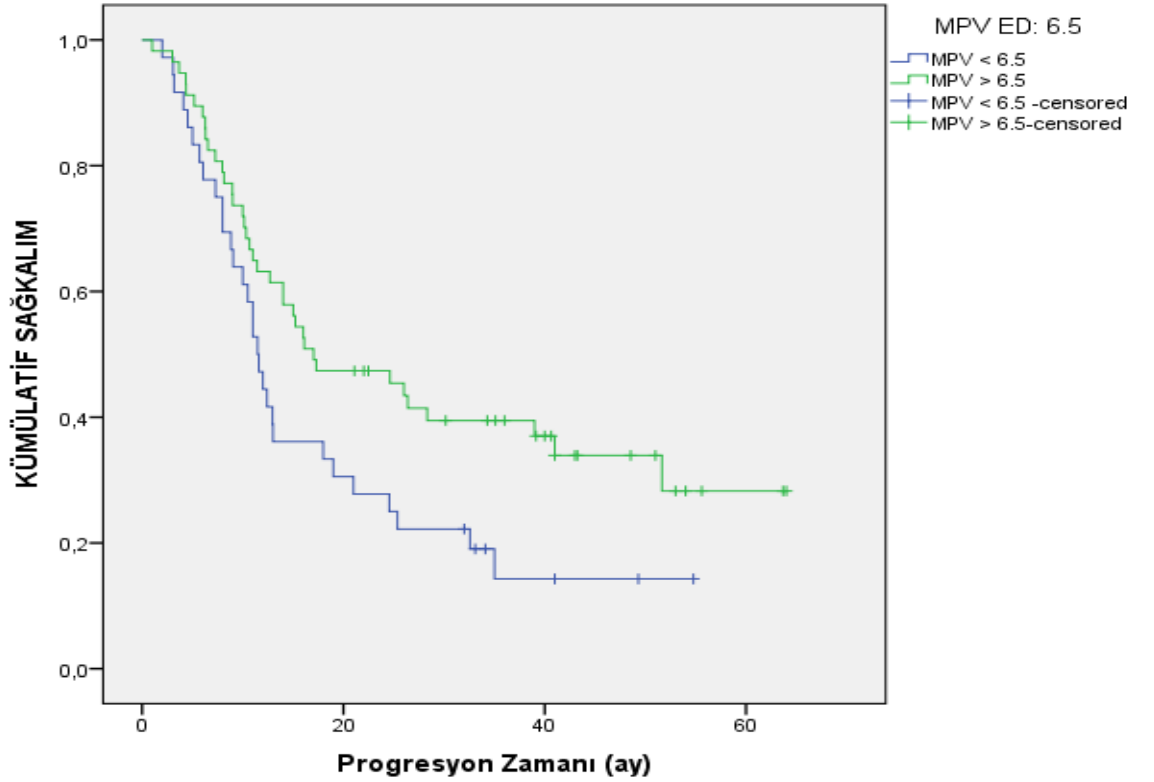
**Şekil 18.** Tedavi öncesi nötrofil sayısına göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri.

#### 4.1.11 Tedavi Öncesi MPV Düzeyi

Hastalar tedavi öncesi MPV 6,5 femtolitre (fl)' nin üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,036). Tedavi öncesi mpv düzeyi ile pfs ilişkisi tablo 31'de özetlenmiştir. Tedavi öncesi MPV düzeyine göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri şekil 19'da gösterilmiştir.

**Tablo 31.** Tedavi öncesi mpv düzeyi ile pfs ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı – progrese olan hasta sayısı	Progresyonsuz sağkalım (ay) Ortalama ± standart sapma	% 95 GA min-max pfs (ay)
MPV < 6,5	36 - 30	18,8 ± 2,8	13,2 - 24,4
MPV > 6,5	57 - 37	30,3 ± 3,3	23,8 - 36,8



**Şekil 19.** Tedavi öncesi MPV düzeyine göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri.

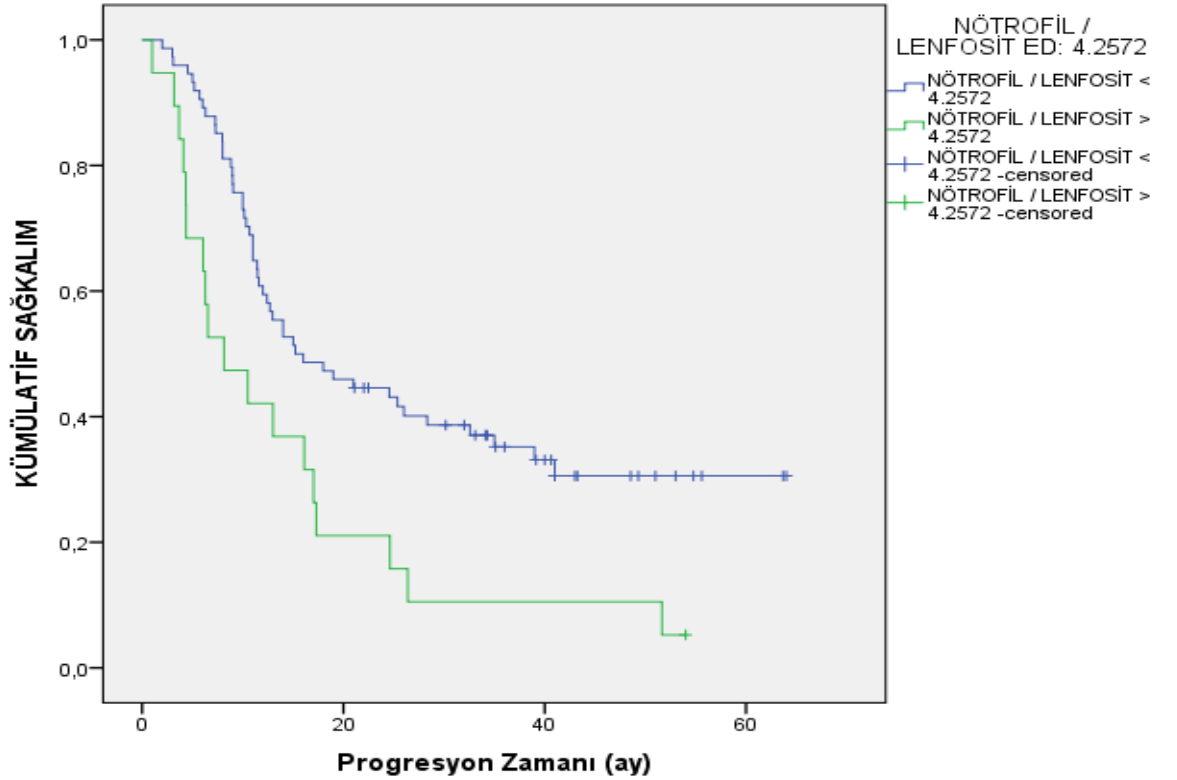


#### 4.1.12 Tedavi Öncesi Nötrofil/Lenfosit Oranı

Hastalar tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranı 4,2572 ' nin üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,004). Tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranı ile pfs ilişkisi tablo 32'de özetlenmiştir. Tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranına göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri şekil 20'de gösterilmiştir.

**Tablo 32.** Tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranı ile pfs ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı – progrese olan hasta sayısı	Progresyonsuz sağkalım (ay) Ortanca	% 95 GA min-max pfs (ay)
Nötrofil/lenfosit<4,2572	74 - 49	15,2	6,7 - 23,6
Nötrofil/lenfosit>4,2572	19 - 18	8,1	2,1 - 14,1



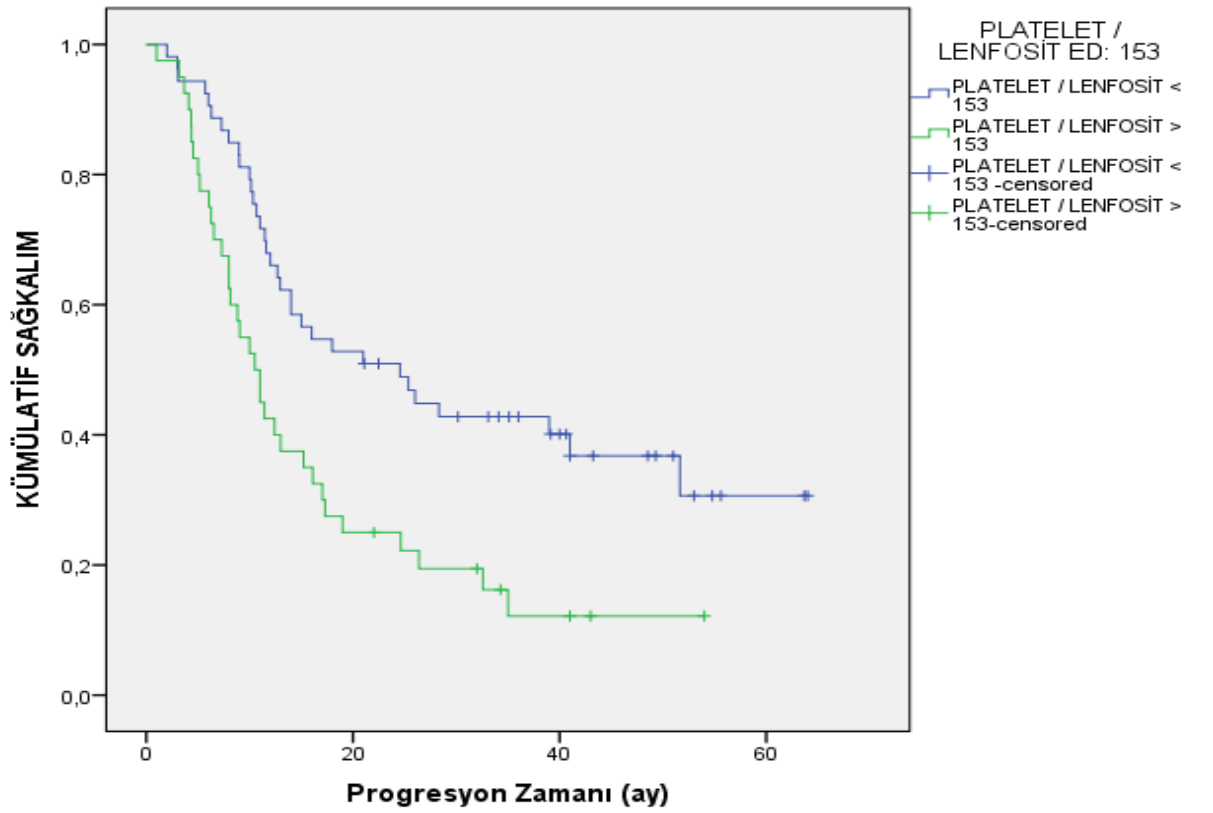
**Şekil 20.** Tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranına göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri.

#### 4.1.13 Tedavi Öncesi Platelet/Lenfosit Oranı

Hastalar tedavi öncesi platelet/lenfosit oranı 153' ün üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,002). Tedavi öncesi platelet/lenfosit oranı ile pfs ilişkisi tablo 33'de özetlenmiştir. Tedavi öncesi platelet/lenfosit oranına göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri şekil 21'de gösterilmiştir.

**Tablo 33.** Tedavi öncesi platelet/lenfosit oranı ile pfs ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı – progrese olan hasta sayısı	Progresyonsuz sağkalım (ay) Ortanca	% 95 GA min-max pfs (ay)
Platelet/lenfosit<153	53 - 33	24,5	11,9 - 37,1
Platelet/lenfosit>153	40 - 34	10,5	7,4 - 13,5



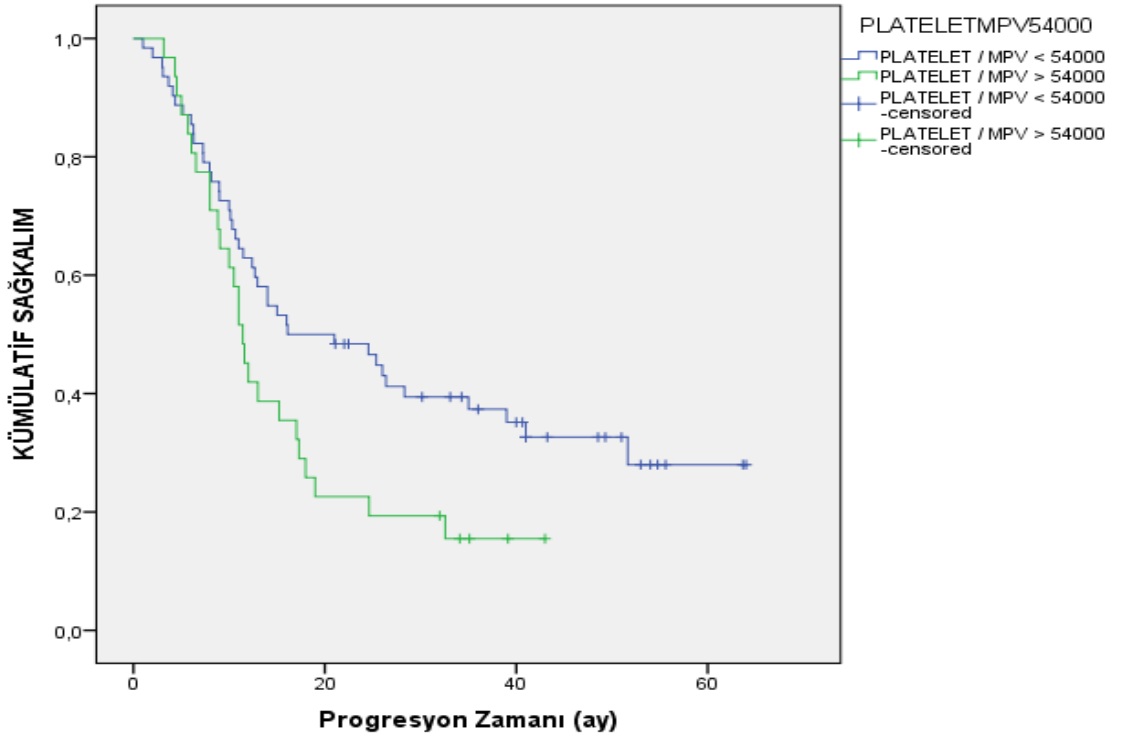
**Şekil 21.** Tedavi öncesi platelet/lenfosit oranına göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri.

#### 4.1.14 Tedavi Öncesi Platelet/MPV Oranı

Hastalar tedavi öncesi platelet/mpv oranı 54000' in üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,038). Tedavi öncesi platelet/mpv oranı ile pfs ilişkisi tablo 34'de özetlenmiştir. Tedavi öncesi platelet/MPV oranına göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri şekil 22' de gösterilmiştir.

**Tablo 34.** Tedavi öncesi platelet/mpv oranı ile pfs ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı – progrese olan hasta sayısı	Progresyonsuz sağkalım (ay) Ortanca	% 95 GA min-max pfs (ay)
Platelet/mpv < 54000	62 - 41	16,1	4,4 - 27,7
Platelet/mpv > 54000	31 - 26	11,4	9,7 - 13



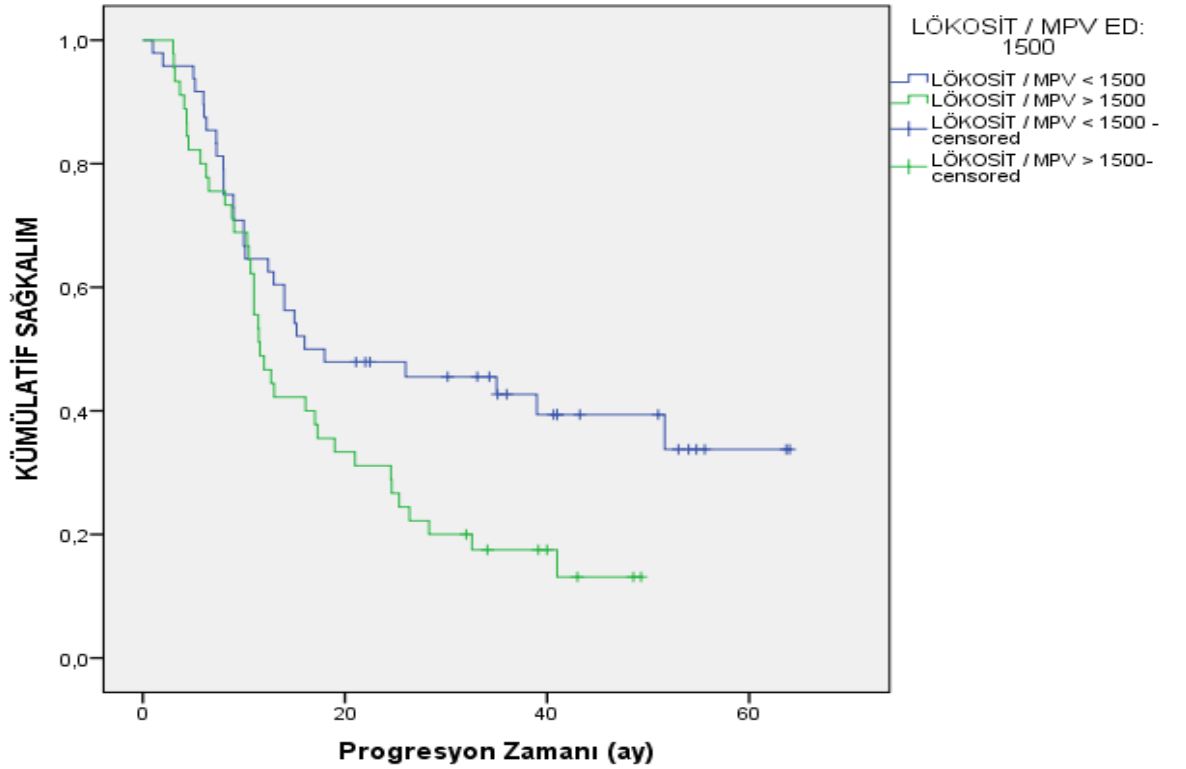
**Şekil 22.** Tedavi öncesi platelet/MPV oranına göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri.

#### 4.1.15 Tedavi Öncesi Lökosit/MPV Oranı

Hastalar tedavi öncesi lökosit/mpv oranı 1500' ün üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,021). Tedavi öncesi lökosit/mpv oranı ile pfs ilişkisi tablo 35'de özetlenmiştir. Tedavi öncesi lökosit/MPV oranına göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri şekil 23'de gösterilmiştir.

**Tablo 35.** Tedavi öncesi lökosit/mpv oranı ile pfs ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı – progrese olan hasta sayısı	Progresyonsuz sağkalım (ay) Ortanca	% 95 GA min-max pfs (ay)
Lökosit/mpv < 1500	48 - 29	16	0 - 37
Lökosit/mpv > 1500	45 - 38	11,6	9,3 - 13,8



**Şekil 23.** Tedavi öncesi lökosit/MPV oranına göre hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri.

Univaryan yapılan analizler neticesinde progresyonsuz sağkalım süresi üzerine etkili olduğu görülen faktörlere cox regresyon analizi yapıldı. Cox regresyon analizine göre progresyonsuz sağkalım süresi üzerine diğer faktörlerden bağımsız olarak etkili olan faktörlerin sonuçları tablo 36’da verilmiştir.

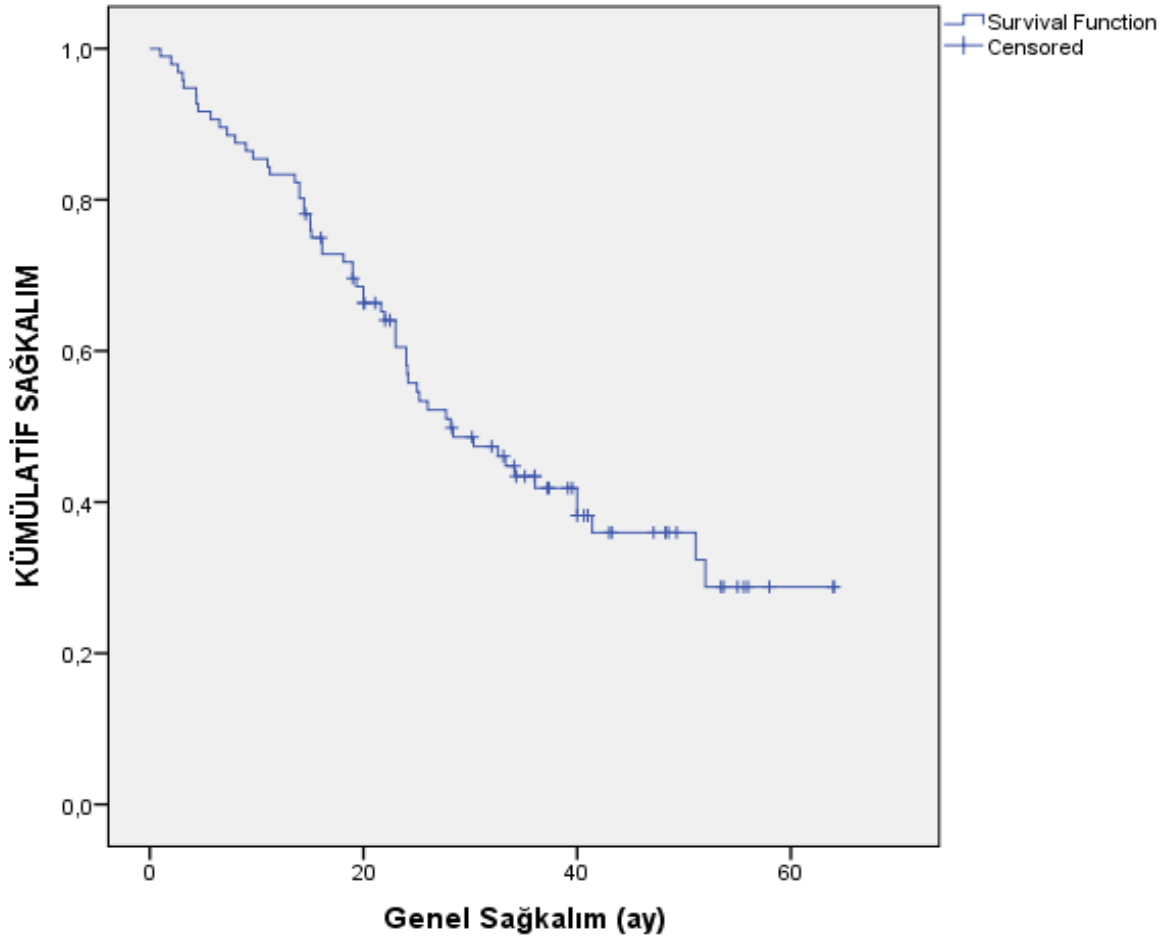
**Tablo 36.** Progresyonsuz sağkalım süresi üzerine etkili faktörlerin cox regresyon analiz sonuçları

<b>FAKTÖR</b>	<b>p</b>	<b>Exp(B)</b>	<b>Exp(B)%95 GA</b>	
			<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>Kitle ilk yanıt boyutu ED: 3,5</b>	0,001	0,306	0,154	0,608
<b>LDH 220</b>	0,031	0,308	0,105	0,900
<b>Ürik asit 7,2</b>	0,001	0,157	0,053	0,470
<b>Platelet / Lenfosit ED: 153</b>	0,001	0,344	0,183	0,646

#### 4.2 Hastalarda Genel Sağkalım (OS) Üzerinde Etkisi Olan Faktörler:

Değerlendirilen parametrelerde ed roc curve analizine göre hesaplandı. Her parametre için en sensitif ve en spesifik olan değer ed olarak kabul edildi. Hastaların genel sağkalım süreleriyle değerlendirilen parametrelerin ilişkisi Kaplan-Meier sağkalım analizi ile ölçüldü. Değerlendirilen parametrelerin ed'ye veya belirlenen diğer ölçütlere göre gsk süreleri arasındaki fark log-rank testi ile ölçüldü.

Çalışmaya alınan 96 hastanın 57'si (%59,4) takip süresi içinde hayatını kaybetmiştir. Sağkalım süresi ortanca 28,1 ay (min-max,19,5 - 36,7, %95 GA) olarak tespit edilmiştir. Lokal ileri evre KHDAK hastalarının genel sağkalım süreleri şekil 24'de gösterilmiştir.



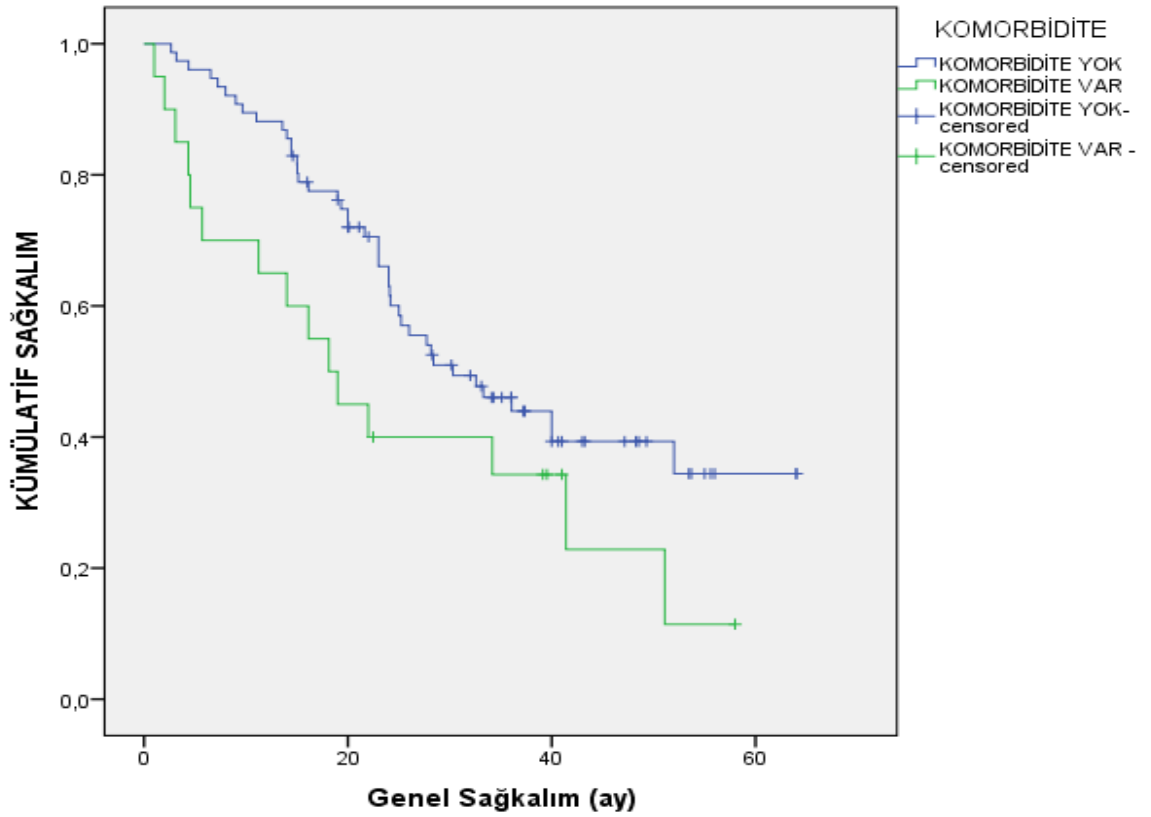
Şekil 24. Lokal ileri evre KHDAK hastalarının genel sağkalım süreleri

#### 4.2.1 Tedavi Öncesi Komorbidit Hastalık Varlığı

Hastalar tedavi öncesi komorbidit hastalığı olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun genel sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ( $p:0,046$ ). Tedavi öncesi komorbidit hastalık varlığı ile os ilişkisi tablo 37’de özetlenmiştir. Komorbiditesi durumuna göre hastaların genel sağkalım süreleri şekil 25’de gösterilmiştir.

**Tablo 37.** Tedavi öncesi komorbidit hastalık varlığı ile os ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı - ölen hasta sayısı	Genel sağkalım (ay) Ortanca	% 95 güven aralığı min-max gsk
Komorbidite var	20 - 15	18,1	11,8 - 24,4
Komorbidite yok	76 - 42	30,3	20 - 40,5



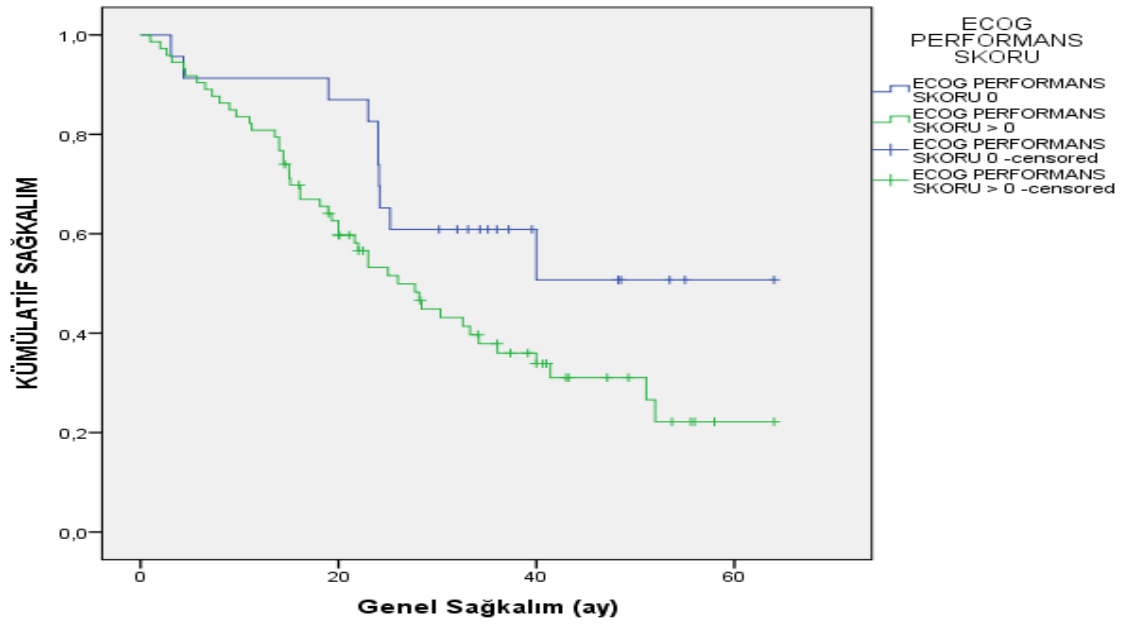
**Şekil 25.** Komorbiditesi durumuna göre hastaların genel sağkalım süreleri

#### 4.2.2 Tedavi Öncesi Ecog Performans Skoru

Hastalar tedavi öncesi ecog performans skoru 0 olanlar ve ecog performans skoru > 0 olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun genel sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,046). Tedavi öncesi ecog performans skoru ile os ilişkisi tablo 38’de özetlenmiştir. Ecog performans skoruna göre hastaların genel sağkalım süreleri şekil 26’da gösterilmiştir.

**Tablo 38.** Tedavi öncesi ecog performans skoru ile os ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı – ölen hasta sayısı	Genel sağkalım (ay) Ortalama ± standart sapma	% 95 güven aralığı min-max gsk
Ecog performans skoru 0	23 - 10	43,9 ± 4,8	34,4 - 53,4
Ecog performans skoru > 0	73 - 47	32 ± 2,6	26,8 - 37,3



**Şekil 26.** Ecog performans skoruna göre hastaların genel sağkalım süreleri

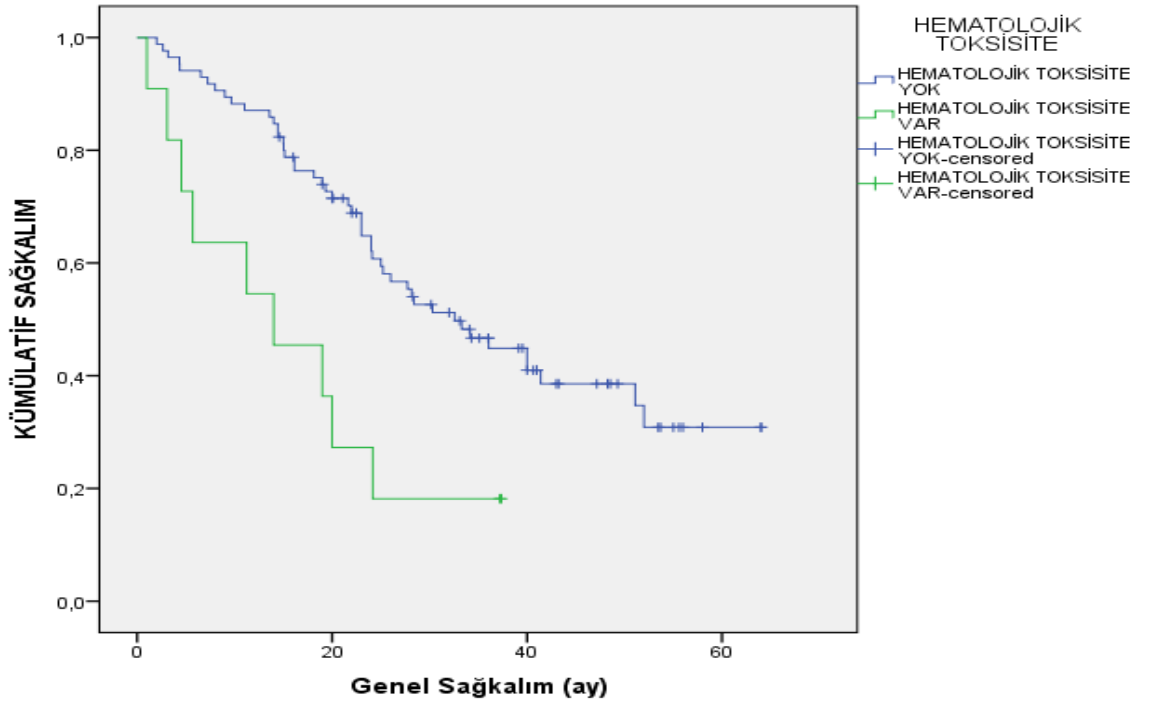


#### 4.2.3 Tedavi Sırasında Hematolojik Toksikite Gelişmesi

Hastalar tedavi sırasında hematolojik toksisite gelişenler ve hematolojik toksisite gelişmeyenler olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun genel sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,004).Tedavi sırasında hematolojik toksisite gelişimi ile os ilişkisi tablo 39’da özetlenmiştir. Tedavi sırasında hematolojik toksisite gelişme durumuna göre hastaların genel sağkalım süreleri şekil 27’de gösterilmiştir.

**Tablo 39.** Tedavi sırasında hematolojik toksisite gelişimi ile os ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı - ölen hasta sayısı	Genel sağkalım (ay) Ortanca	% 95 güven aralığı min-max gsk
Hematolojik toksisite var	11 - 9	14	19,5 - 36,7
Hematolojik toksisite yok	85 - 48	32,5	23,6 - 41,4



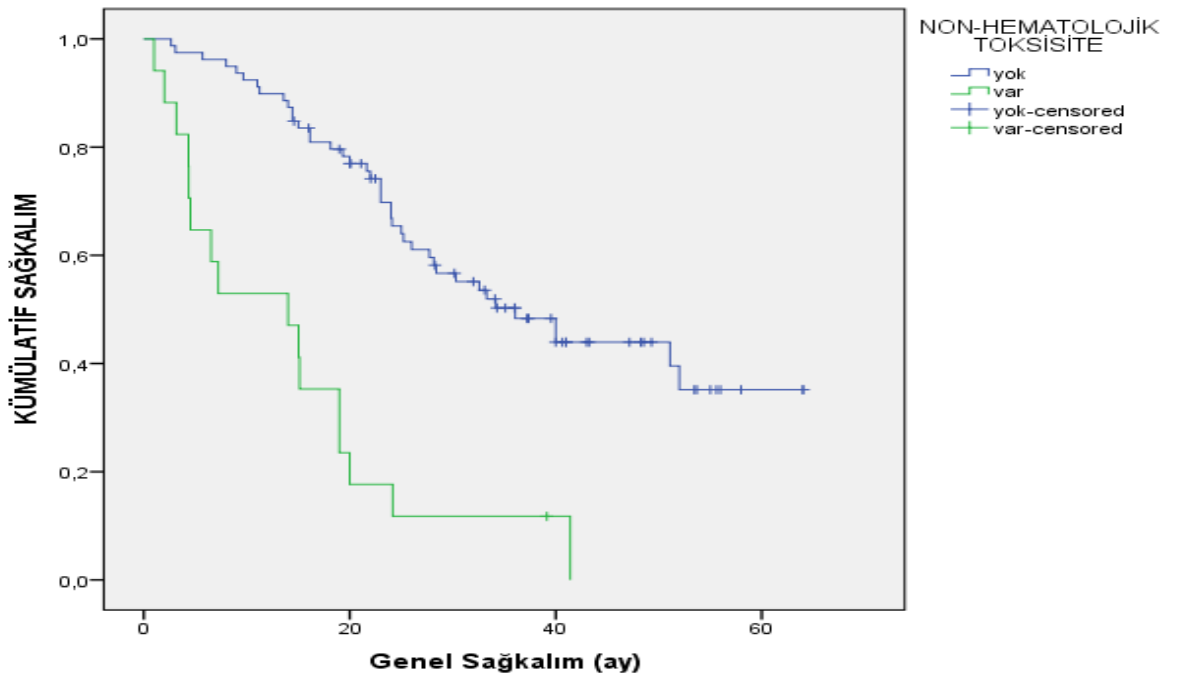
**Şekil 27.** Tedavi sırasında hematolojik toksisite gelişme durumuna göre hastaların genel sağkalım süreleri

#### 4.2.4 Tedavi Sırasında Non-Hematolojik Toksikite Gelişmesi

Hastalar tedavi sırasında hematolojik toksisite gelişenler ve hematolojik toksisite gelişmeyenler olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun genel sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,000). Tedavi sırasında non-hematolojik toksisite gelişimi ile os ilişkisi tablo 40'da özetlenmiştir. Tedavi sırasında non-hematolojik toksisite gelişme durumuna göre hastaların genel sağkalım süreleri şekil 28'de gösterilmiştir.

**Tablo 40.** Tedavi sırasında non-hematolojik toksisite gelişimi ile os ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı - ölen hasta sayısı	Genel sağkalım (ay) Ortanca	% 95 güven aralığı min-max gsk
Non-Hematolojik toksikite var	17 - 16	14	2,5 - 25,4
Non-Hematolojik toksikite yok	79 - 41	36	25,7 - 46,3



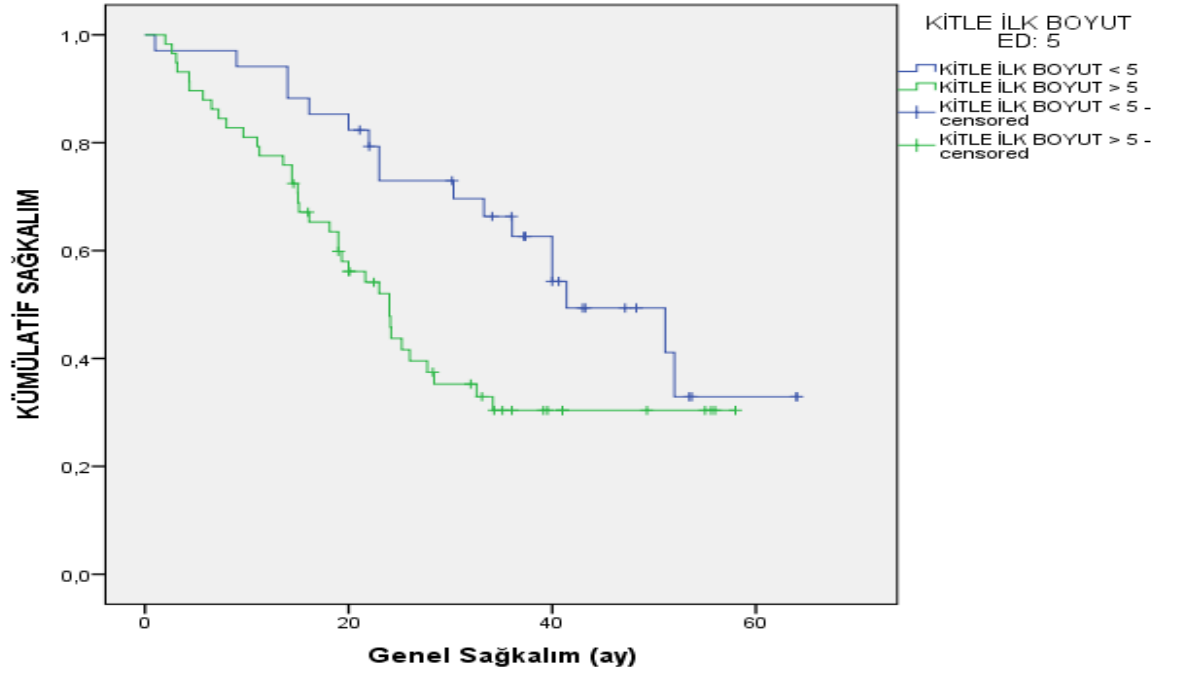
**Şekil 28.** Tedavi sırasında non-hematolojik toksisite gelişme durumuna göre hastaların genel sağkalım süreleri

#### 4.2.5 Kitle İlk Boyutu

Hastalar kitle ilk boyutu 5 cm' nin üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun genel sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,015). Kitle ilk boyutu ile os ilişkisi tablo 41'de özetlenmiştir. Kitle ilk boyutuna göre hastaların genel sağkalım süreleri şekil 29'da gösterilmiştir.

**Tablo 41.** Kitle ilk boyutu ile os ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı - ölen hasta sayısı	Genel sağkalım (ay) Ortanca	% 95 güven aralığı min-max gsk
<b>Kitle ilk boyutu &lt; 5 cm</b>	34 - 17	41,4	28,1 - 54,6
<b>Kitle ilk boyutu &gt; 5 cm</b>	58 - 37	24	19,5 - 28,4



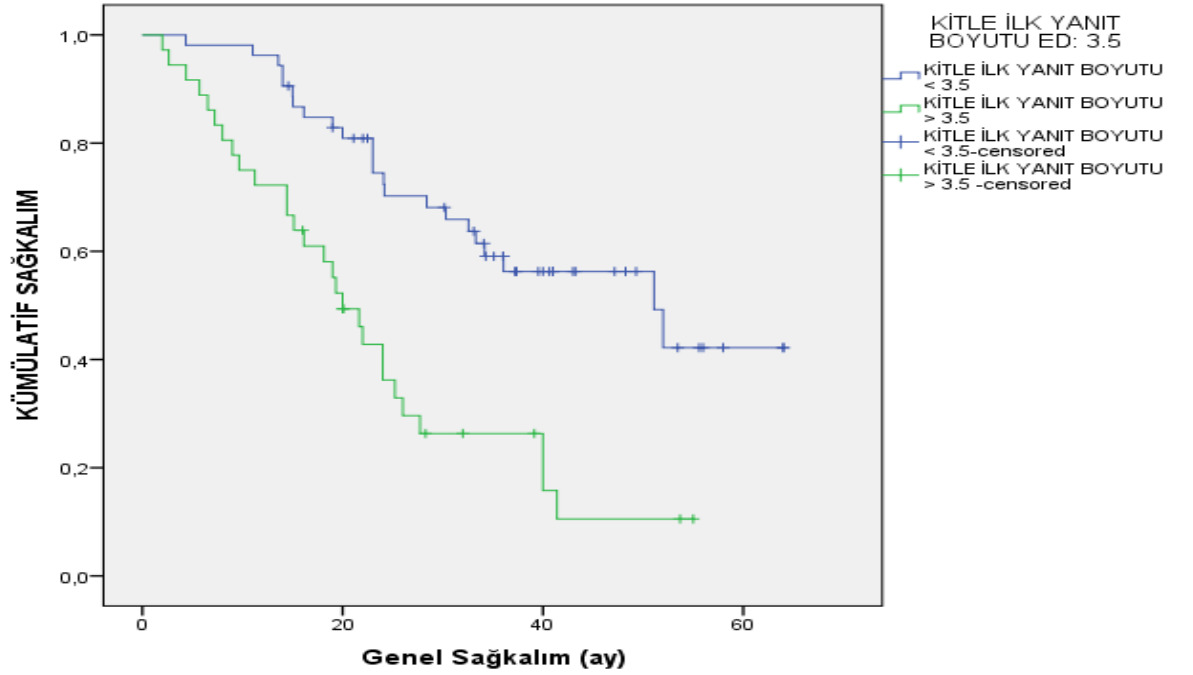
**Şekil 29.** Kitle ilk boyutuna göre hastaların genel sağkalım süreleri

#### 4.2.6 Kitle İlk Yanıt Boyutu

Hastalar kitle ilk yanıt boyutu 3,5 cm' nin üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun genel sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,000). Kitle ilk yanıt boyutu ile os ilişkisi tablo 42'de özetlenmiştir. Kitle ilk yanıt boyutuna göre hastaların genel sağkalım süreleri şekil 30'da gösterilmiştir.

**Tablo 42.** Kitle ilk yanıt boyutu ile os ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı - ölen hasta sayısı	Genel sağkalım (ay) Ortanca	% 95 güven aralığı min-max gsk
Kitle ilk yanıt boyutu < 3,5 cm	53 - 23	51,1	30,7 - 71,4
Kitle ilk yanıt boyutu > 3,5 cm	36 - 28	20	16 - 23,9



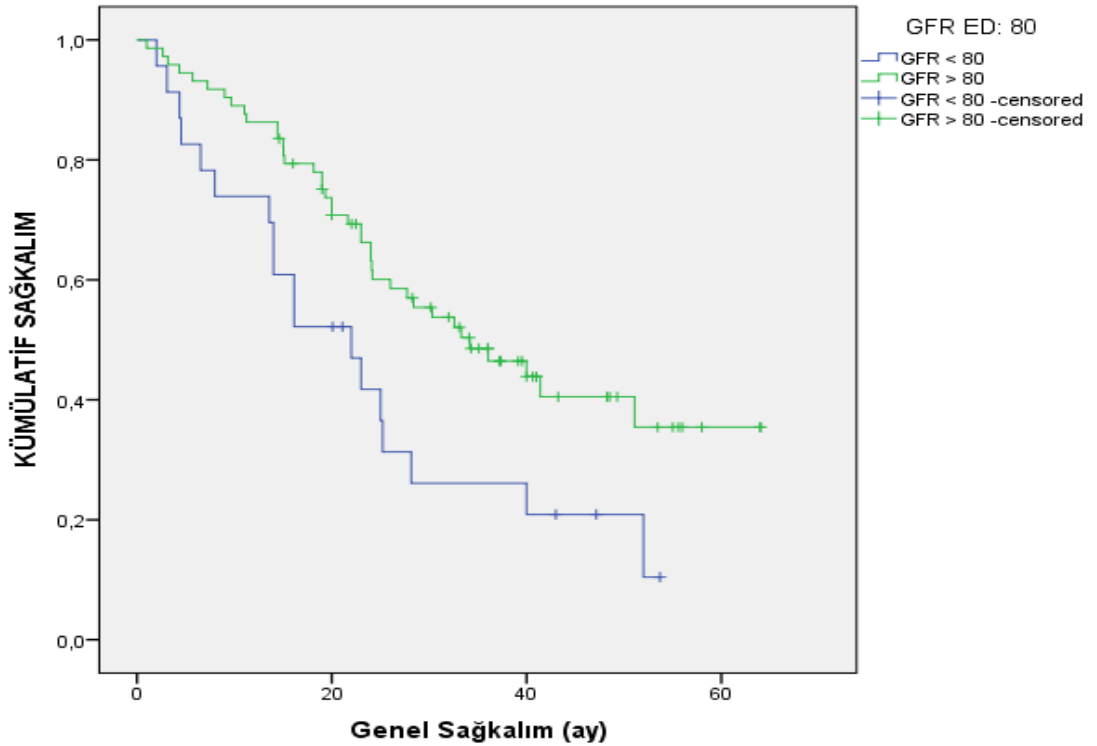
**Şekil 30.** Kitle ilk yanıt boyutuna göre hastaların genel sağkalım süreleri

#### 4.2.7 Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR)

Hastalar GFR' si 80' in üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun genel sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,014). GFR ile os ilişkisi tablo 43'de özetlenmiştir. Tedavi öncesi GFR düzeyine göre hastaların genel sağkalım süreleri şekil 31'de gösterilmiştir.

**Tablo 43.** GFR ile os ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı - ölen hasta sayısı	Genel sağkalım (ay) Ortanca	% 95 güven aralığı min-max gsk
GFR < 80	23 - 18	22	12,2 - 31,7
GFR > 80	73 - 39	34,1	21,9 - 46,3



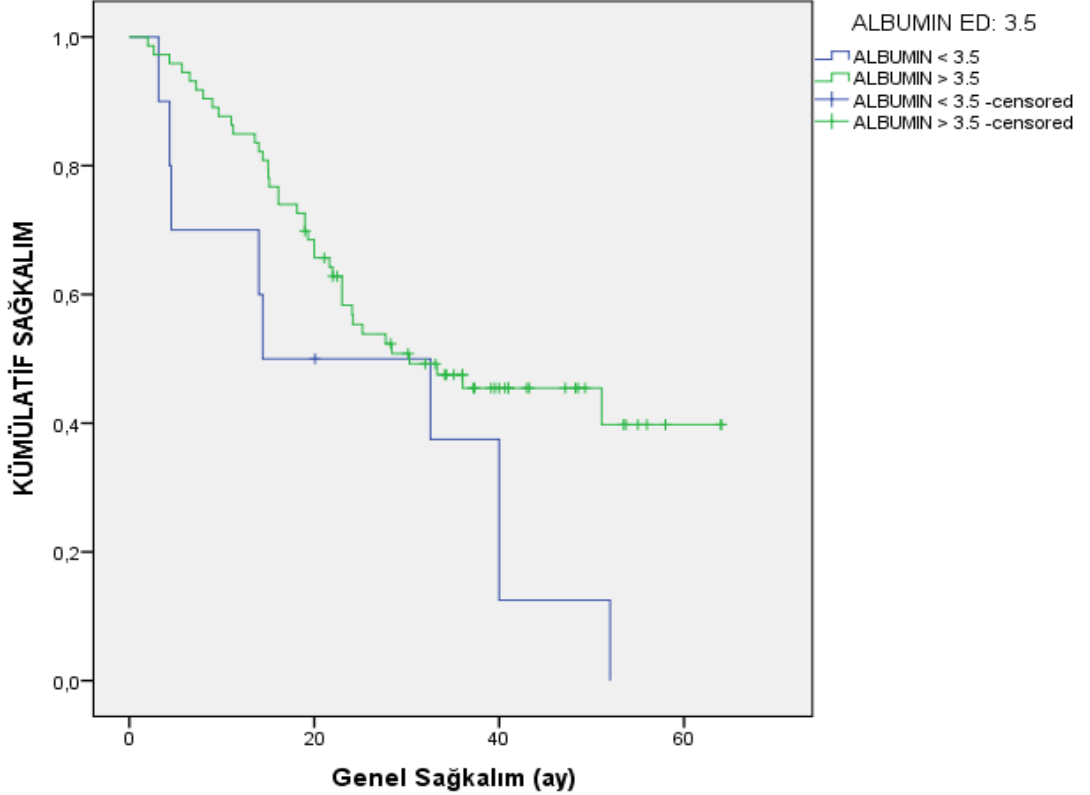
**Şekil 31.** Tedavi öncesi GFR düzeyine göre hastaların genel sağkalım süreleri

#### 4.2.8 Tedavi Öncesi Serum Albümin Düzeyi

Hastalar tedavi öncesi serum albümin düzeyi 3,5 gr/dl' nin üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun genel sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,039). Tedavi öncesi serum albümin düzeyi ile os ilişkisi tablo 44'de özetlenmiştir. Tedavi öncesi serum albümin düzeyine göre hastaların genel sağkalım süreleri şekil 32'de gösterilmiştir.

**Tablo 44.** Tedavi öncesi serum albümin düzeyi ile os ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı - ölen hasta sayısı	Genel sağkalım (ay) Ortanca	% 95 güven aralığı min-max gsk
Serum albümin < 3,5	10 – 9	14,3	0 - 40
Serum albümin > 3,5	73 - 39	30,3	9,9 - 50,6



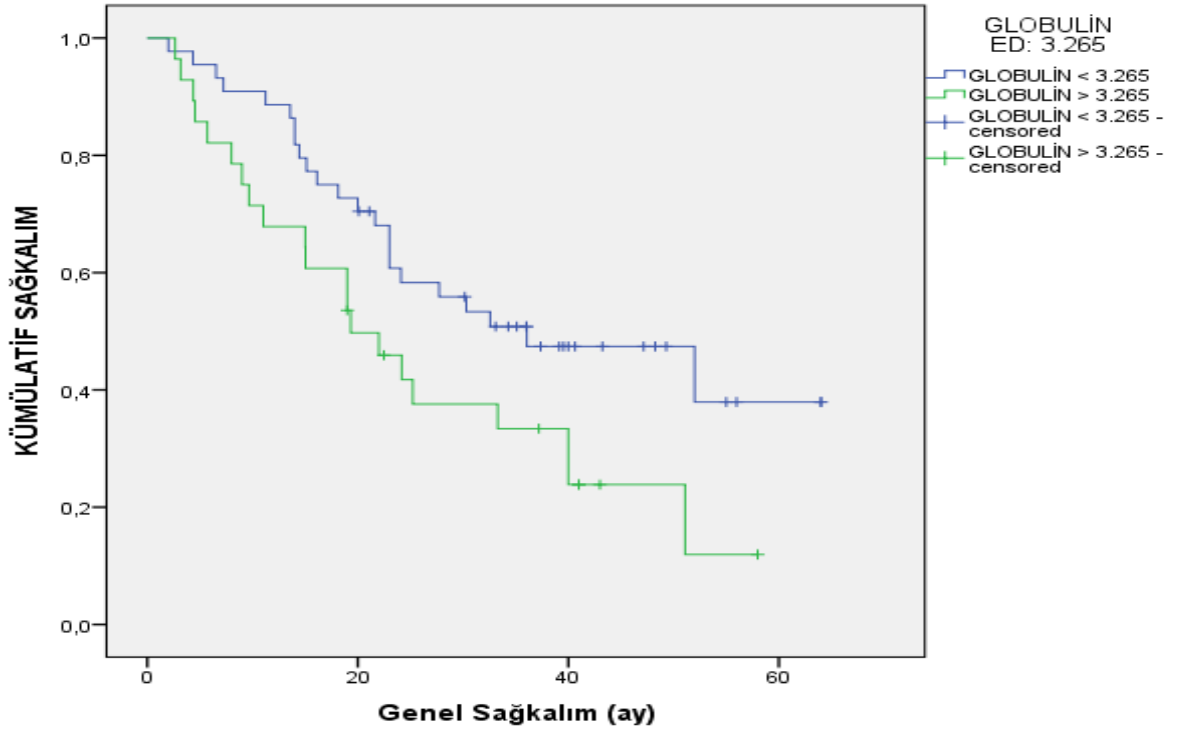
**Şekil 32.** Tedavi öncesi serum albümin düzeyine göre hastaların genel sağkalım süreleri

#### 4.2.9 Tedavi Öncesi Serum Globülin Düzeyi

Hastalar tedavi öncesi serum globülin düzeyi 3,265 gr/dl' nin üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun genel sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,038). Tedavi öncesi serum globülin düzeyi ile os ilişkisi tablo 45'de özetlenmiştir. Tedavi öncesi serum globülin düzeyine göre hastaların genel sağkalım süreleri şekil 33'de gösterilmiştir.

**Tablo 45.** Tedavi öncesi serum globülin düzeyi ile os ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı - ölen hasta sayısı	Genel sağkalım (ay) Ortanca	% 95 güven aralığı min-max gsk
Serum globülin < 3,265	44 - 23	36	15,1 - 57
Serum globülin > 3,265	28 - 21	19,3	10,3 - 28,2



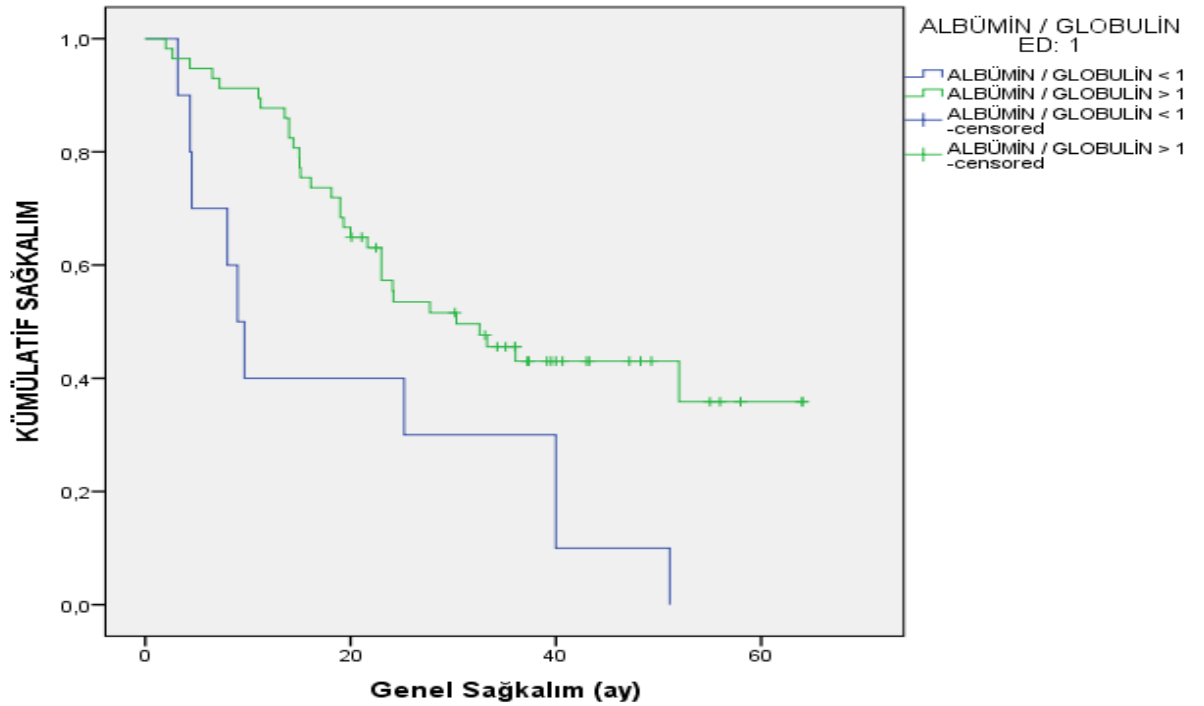
**Şekil 33.** Tedavi öncesi serum globülin düzeyine göre hastaların genel sağkalım süreleri

#### 4.2.10 Tedavi Öncesi Serum Albümin / Globülin Oranı

Hastalar tedavi öncesi serum albümin/globülin oranı 1'in üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun genel sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,006). Tedavi öncesi serum albümin/globülin oranı ile os ilişkisi tablo 46'da özetlenmiştir. Tedavi öncesi serum albümin/globülin oranına göre hastaların genel sağkalım süreleri şekil 34'de gösterilmiştir.

**Tablo 46.** Tedavi öncesi serum albümin/globülin oranı ile os ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı - ölen hasta sayısı	Genel sağkalım (ay) Ortanca	% 95 güven aralığı min-max gsk
Serum albümin/globülin < 1	10 - 10	9	6,4 - 11,5
Serum albümin/globülin > 1	57 - 32	30,3	17,4 - 43,1



**Şekil 34.** Tedavi öncesi serum albümin/globülin oranına göre hastaların genel sağkalım süreleri

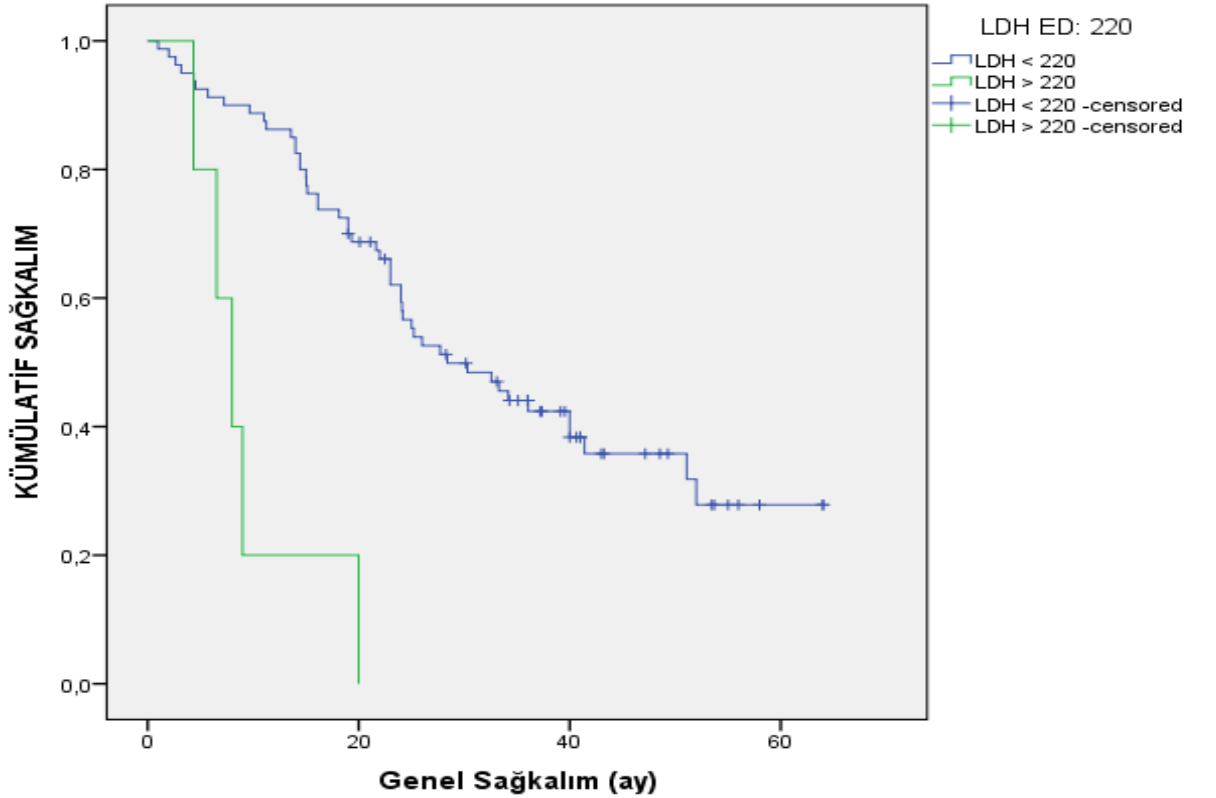


#### 4.2.11 Tedavi Öncesi Serum LDH Düzeyi

Hastalar tedavi öncesi serum LDH düzeyi 220 IU/L' nin üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun genel sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,000). Tedavi öncesi serum ldh düzeyi ile os ilişkisi tablo 47'de özetlenmiştir. Tedavi öncesi serum LDH düzeyine göre hastaların genel sağkalım süreleri şekil 35'de gösterilmiştir.

**Tablo 47.** Tedavi öncesi serum ldh düzeyi ile os ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı - ölen hasta sayısı	Genel sağkalım (ay) Ortanca	% 95 güven aralığı min-max gsk
Serum LDH < 220	80 - 49	28,4	19,2 - 37,5
Serum LDH > 220	5 - 5	8	4,8 - 11,1



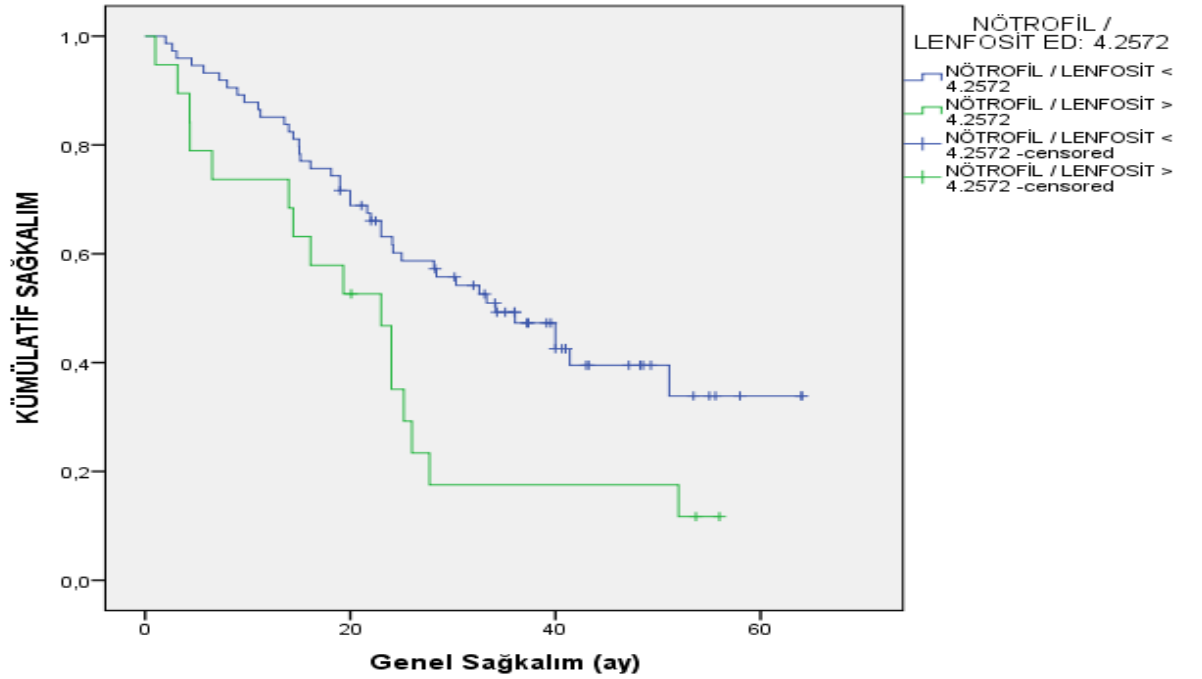
**Şekil 35.** Tedavi öncesi serum LDH düzeyine göre hastaların genel sağkalım süreleri

#### 4.2.12 Tedavi Öncesi Nötrofil / Lenfosit Oranı

Hastalar tedavi öncesi nötrofil / lenfosit oranı 4,2572' nin üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun genel sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,013). Tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranı ile os ilişkisi tablo 48'de özetlenmiştir. Tedavi öncesi nötrofil / lenfosit oranına göre hastaların genel sağkalım süreleri şekil 36'da gösterilmiştir.

**Tablo 48.** Tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranı ile os ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı - ölen hasta sayısı	Genel sağkalım (ay) Ortanca	% 95 güven aralığı min-max gsk
Nötrofil / lenfosit < 4,2572	74 - 41	34,1	23,7 - 44,5
Nötrofil / lenfosit > 4,2572	19 - 16	23	15,1 - 30,8



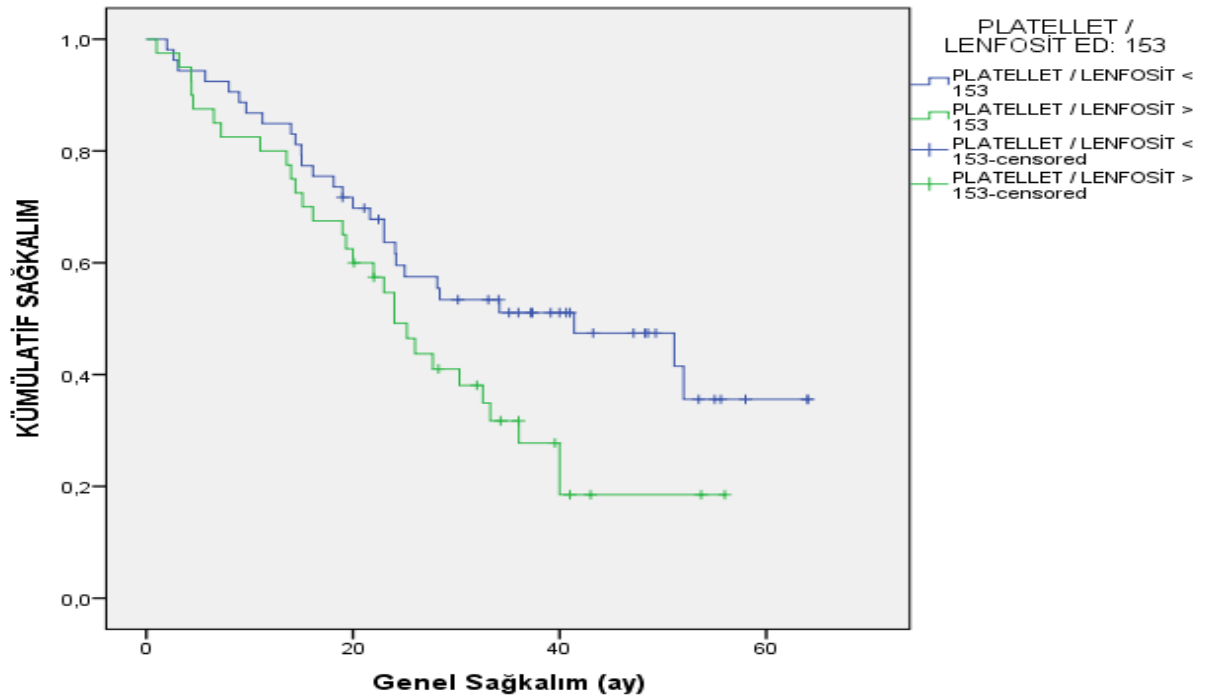
**Şekil 36.** Tedavi öncesi nötrofil / lenfosit oranına göre hastaların genel sağkalım süreleri

#### 4.2.14 Tedavi Öncesi Tromosit / Lenfosit Oranı

Hastalar tedavi öncesi platelet / lenfosit oranı 153' ün üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun genel sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,042). Tedavi öncesi trombosit/lenfosit oranı ile os ilişkisi tablo 49'da özetlenmiştir. Tedavi öncesi trombosit / lenfosit oranına göre hastaların genel sağkalım süreleri şekil 37'de gösterilmiştir.

**Tablo 49.** Tedavi öncesi trombosit/lenfosit oranı ile os ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı - ölen hasta sayısı	Genel sağkalım (ay) Ortanca	% 95 güven aralığı min-max gsk
Platelet / lenfosit < 153	53 - 28	41,4	17,4 - 65,3
Platelet / lenfosit > 153	40 - 29	24	19,3 - 28,6



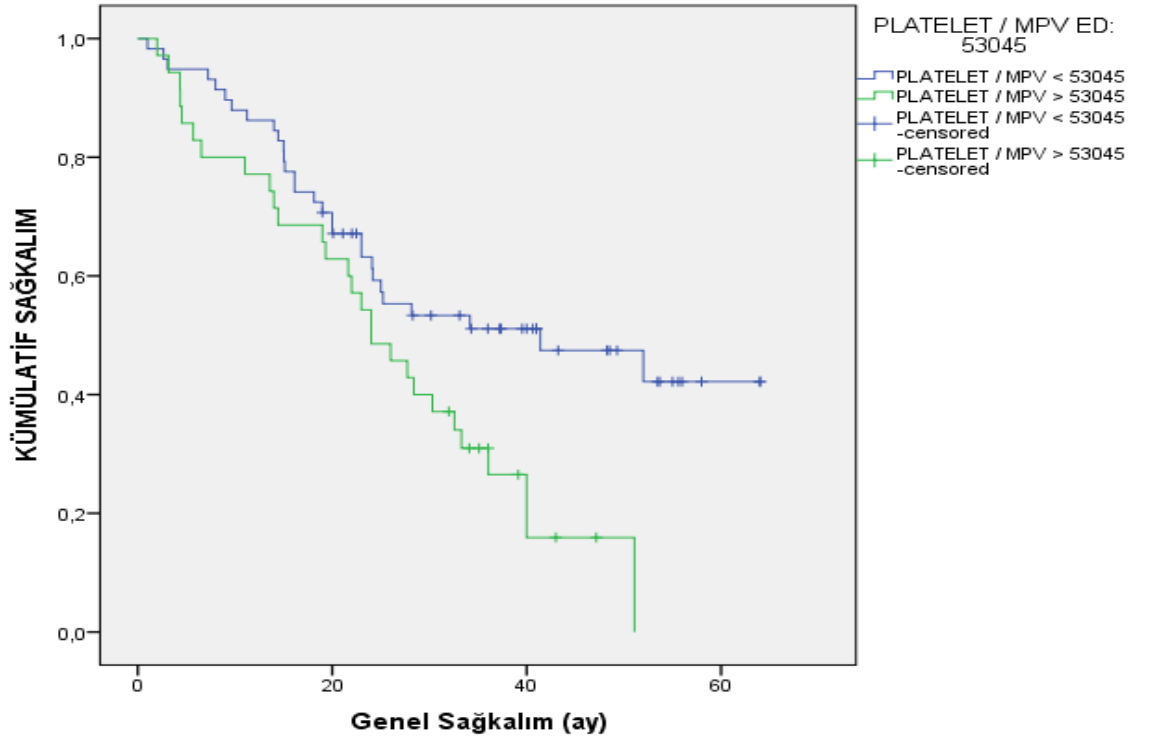
**Şekil 37.** Tedavi öncesi trombosit / lenfosit oranına göre hastaların genel sağkalım süreleri

#### 4.2.15 Tedavi Öncesi Trombosit / MPV Oranı

Hastalar tedavi öncesi platelet / mpv oranı 53045' in üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun genel sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,011). Tedavi öncesi trombosit /mpv oranı ile os ilişkisi tablo 50'de özetlenmiştir. Tedavi öncesi trombosit / MPV oranına göre hastaların genel sağkalım süreleri şekil 38de gösterilmiştir.

**Tablo 50.** Tedavi öncesi trombosit /mpv oranı ile os ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı - ölen hasta sayısı	Genel sağkalım (ay) Ortanca	% 95 güven aralığı min-max gsk
Platelet / mpv < 53045	58 - 29	41,4	12,3 - 70,4
Platelet / mpv > 53045	35 - 28	24	17,3 - 30,6



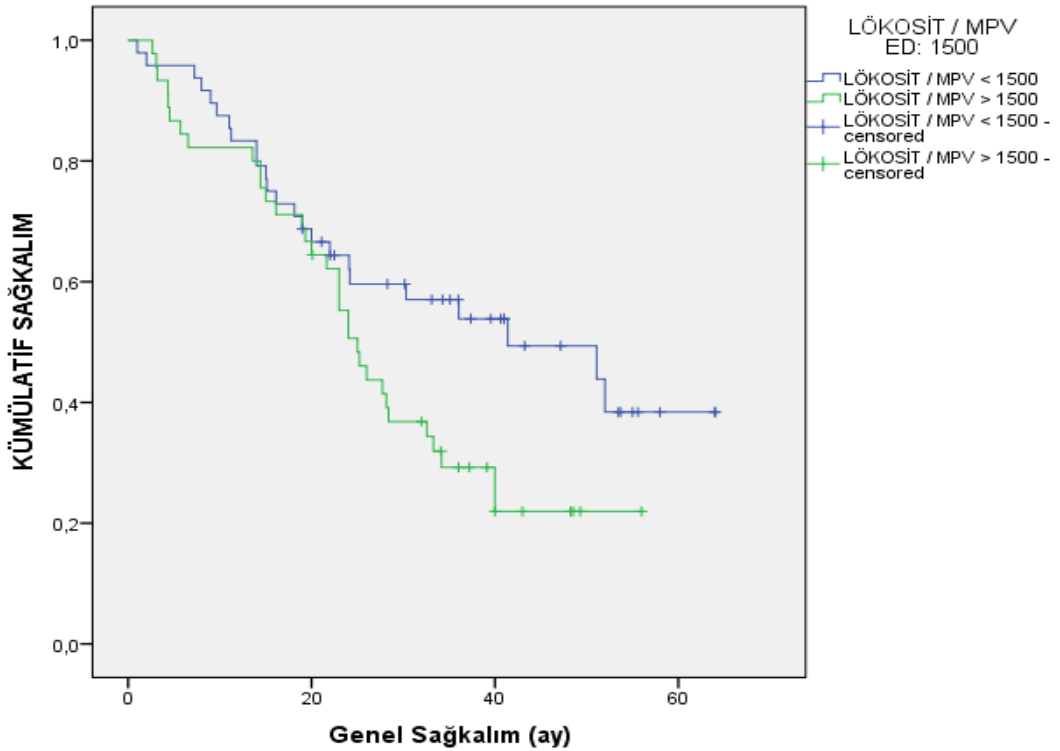
**Şekil 38.** Tedavi öncesi trombosit / MPV oranına göre hastaların genel sağkalım süreleri

#### 4.2.16 Tedavi Öncesi Lökosit / MPV Oranı

Hastalar tedavi öncesi lökosit / mpv oranı 1500' ün üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun genel sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,036). Tedavi öncesi lökosit/MPV oranı ile os ilişkisi tablo 51'de özetlenmiştir. Tedavi öncesi lökosit / MPV oranına göre hastaların genel sağkalım süreleri şekil 39'da gösterilmiştir.

**Tablo 51.** Tedavi öncesi lökosit/MPV oranı ile os ilişkisi

FAKTÖR	Hasta sayısı - ölen hasta sayısı	Genel sağkalım (ay) Ortanca	% 95 güven aralığı min-max gsk
<b>lökosit / mpv &lt; 1500</b>	48 - 24	41,4	16 - 66,7
<b>lökosit / mpv &gt; 1500</b>	45 - 33	25	21,1 - 28,8



**Şekil 39.** Tedavi öncesi lökosit / MPV oranına göre hastaların genel sağkalım süreleri

Univaryan yapılan analizler neticesinde genel sağkalım süresi üzerine etkili olduğu görülen faktörlere cox regresyon analizi yapıldı. Cox regresyon analizine göre genel sağkalım süresi üzerine diğer faktörlerden bağımsız olarak etkili olan faktörlerin sonuçları tablo 52’ de verilmiştir.

**Tablo 52.** Genel sağkalım süresi üzerine etkili faktörlerin cox regresyon analiz sonuçları

<b>FAKTÖR</b>	<b>p</b>	<b>Exp(B)</b>	<b>Exp(B)%95 GA</b>	
			<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>Non-hematolojik toksisite</b>	0,000	0,223	0,096	0,517
<b>Albümin/Globülin ED:1</b>	0,013	0,331	0,137	0,795
<b>LDH 220</b>	0,000	0,101	0,031	0,332
<b>Platelet / Lenfosit ED: 153</b>	0,047	0,514	0,267	0,990
<b>Ecog 0 veya &gt; 0</b>	0,033	0,397	0,170	0,930

## 5.TARTIŞMA

Akciğer kanseri sıklığının tüm dünyada giderek artması ve her iki cinsten de kansere bağlı ölümlerde en sık görülen ölüm nedeni haline gelmesi bilim dünyasının akciğer kanserine olan ilgisini arttırmaktadır. Son yıllarda akciğer kanserinin etyolojisinden tedavi yönetimine kadar pek çok çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan bir kısmı da prognostik ve prediktif belirteçler üzerine yoğunlaşmıştır. Biz de bu çalışmamızda literatürde genel kabul görmüş ve potansiyel kabul görebilecek belirteçlerin progresyonsuz sağkalım süresi ve genel sağkalım süresi üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Literatürde lokal ileri evre KHDAK' de kitle ilk boyutunun genel sağkalım süresi ile negatif korelasyon gösterdiğini bildiren yayınlar mevcuttur (155). Bu çalışmalardan biri olan Maria Werner-Wasik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 22 hasta dahil edilmişken bizim çalışmamıza 96 hasta alınmıştır. Çalışmamızda kitle ilk boyutu genel sağkalım süresi ile negatif korelasyon göstermekteydi (p:0,002 Korelasyon katsayısı (kk): - 0,315 ). *Roc curve* analizi kullanılarak kitle ilk boyutu için en sensitif ve spesifik değer 5 cm olarak belirlendi. Kitle ilk boyutu < 5 cm olan hastaların ortanca sağkalım süresi 41,4 ay; Kitle ilk boyutu > 5 cm olan hastaların ortanca sağkalım süresi 24 ay olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p: 0,015). Ancak yapılan multivaryan analizler ile kitle ilk boyutunun OS için etkili bağımsız bir faktör olduğu gösterilemedi.

Literatürde lokal ileri evre KHDAK' de kitle ilk boyutunun progresyonsuz sağkalım süresi ile negatif korelasyon gösterdiğini bildiren yayınlar mevcuttur (156). Bu çalışmalardan birisi N. Ohri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. N. Ohri ve arkadaşları çalışmalarına 28 hasta alırken bizim çalışmamızda 96 hasta dahil edildi. Ancak N Ohri ve arkadaşları tedavi öncesi çekilen PET-BT' deki metabolik olarak aktif kitle boyutunu baz alırken bizim çalışmamızda hastaların tedavi öncesi görüntülenmesinde PET-BT' nin yanı sıra bazı hastalarda toraks BT kullanıldığı için kitle anatomik boyutu değerlendirmeye alındı. N Ohri ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada kitle ilk boyutu  $> 6$  cm olan hastaların ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 9,7 ay, kitle ilk boyutu  $< 6$  cm olan hastaların ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 14,3 ay olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir (p:0,039). Bizim çalışmamızda da kitle ilk boyutu progresyonsuz sağkalım süresi ile de negatif korelasyon göstermekteydi (p:0,043 Korelasyon katsayısı (kk): - 0,212 ). Kitle ilk boyutu  $< 5$  cm olan hastaların ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 28,3 ay (%95 güven aralığı min:3,1 ay max:53,6 ay) ; Kitle ilk boyutu  $> 5$  cm olan hastaların ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 12,4 ay (%95 güven aralığı min:10,4 ay max:14,3 ay) olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p: 0,038). Bizim çalışmamızda PFS' nin N ohri ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha uzun olmasının sebebi hastalara uygulanan kemoterapi rejimlerinin farklı olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Ancak yapılan multivaryan analizler ile kitle ilk boyutunun pfs için etkili bağımsız bir faktör olduğu gösterilemedi.

Literatürde lokal ileri evre KHDAK' de kitle ilk metabolik aktif olan boyutunun ve bu boyutun takipteki değişimlerinin genel sağkalım süresi ile korelasyon gösterdiğini bildiren yayınlar mevcuttur (157). Bu çalışmalardan birisi W Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. W Huang ve arkadaşları çalışmalarına 53 hasta alırken bizim çalışmamızda 96 hasta dahil edildi. Ancak W Huang ve arkadaşları tedavi öncesi çekilen PET-BT' deki metabolik olarak aktif kitle boyutununun değişimini baz alırken bizim çalışmamızda hastaların tedavi öncesi görüntülenmesinde PET-BT' nin yanı sıra bazı hastalarda toraks BT kullanıldığı için kitle anatomik boyutunun büyüklüğü değerlendirmeye alındı.

Çalışmamızda kitle ilk yanıt boyutu genel sağkalım süresi ile negatif korelasyon göstermekteydi (p:0,000, Korelasyon katsayısı (kk): - 0,365). Roc curve analizi kullanılarak kitle ilk yanıt boyutu için en sensitif ve spesifik değer 3,5 cm olarak belirlendi. Kitle ilk yanıt boyutu  $< 3,5$  cm olan hastaların ortanca genel sağkalım süresi 51,1 ay; Kitle ilk boyutu  $> 3,5$  cm olan hastaların ortanca genel sağkalım süresi 20 ay olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p: 0,000). Ancak yapılan multivaryan analizler ile kitle ilk yanıt boyutunun os için etkili bağımsız bir faktör olduğu gösterilemedi.

Çalışmamızda kitle ilk yanıt boyutu progresyonsuz sağkalım süresi ile de negatif korelasyon göstermekteydi (p:0,035 Korelasyon katsayısı (kk): - 0,224 ).



Kitle ilk yanıt boyutu  $< 3,5$  cm olan hastaların ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 28,3 ay; Kitle ilk boyutu  $> 3,5$  cm olan hastaların ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 11 ay olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p: 0,003). Cox regresyon ile yapılan multivaryan analizler neticesinde kitle ilk yanıt boyutunun progresyonsuz sağkalım süresi üzerine etkili bağımsız bir belirteç olduğu ortaya koyulmuştur (p:0,001 Exp(B):0,306 (%95 GA: min:0,154 max:0,608)).

Tüm kanser vakalarında tedavi sırasında hematolojik ve non-hematolojik toksisitenin ortaya çıkması hastanın tedaviye bırakmasına, etkin dozda tedavi alamamasına, yaşam kalitesinin bozulmasına, pfs ve os sürelerinin kısalmasına yol açmaktadır. Bu nedenle biz de çalışmamızda toksisite konusunu çeşitli yönleri ile inceledik. Çalışmamızda tedavi sırasında hematolojik ve non-hematolojik toksisite gelişmesinin pfs ve os ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edildi (hematolojik toksisite pfs için p:0,004 Korelasyon katsayısı (kk): - 0,294; os için p:0,010 Korelasyon katsayısı (kk): - 0,261; nonhematolojik toksisite pfs için p:0,000, Korelasyon katsayısı (kk): - 0,391, os için p:0,000 Korelasyon katsayısı(kk): - 0,403). Çalışmamızda tedavi öncesi komorbid hastalığı olan grupta komorbiditesi olmayan gruba kıyasla daha yüksek oranda hematolojik toksisite ve non-hematolojik toksisite ortaya çıkmıştır ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla; p: 0,003, p: 0,003). Yine aynı şekilde tedavi öncesi ecog performans skoru yüksek olan hastalarda daha yüksek oranda non-hematolojik toksisite gözlenmiştir (p:0,022). Tedavi sırasında non-hematolojik toksisite gelişmeyen grupta, tedavi sırasında non-hematolojik toksisite gelişen gruba kıyasla daha yüksek oranda tedavi cevabı gözlenmiştir (p:0,020).

Tedavi sırasında hematolojik (pfs:17,3 ay) ve non-hematolojik toksisite (pfs:19 ay) gelişmeyen hastaların PFS'leri tedavi sırasında hematolojik (pfs:8,3 ay) ve non-hematolojik toksisite (6,5 ay) gelişen hastalara kıyasla daha uzun olmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p:0,000; p:0,000). Tedavi sırasında hematolojik (os: 32,5 ay) ve non-hematolojik toksisite (pfs: 36 ay) gelişmeyen hastaların OS'leri tedavi sırasında hematolojik (os:14 ay) ve non-hematolojik toksisite (14 ay) gelişen hastalara kıyasla daha uzun olmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p:0,004; p:0,000). Yapılan multivaryan analizler analizler neticesinde tedavi sırasında non-hematolojik toksisite

gelişmesinin literatürle uyumlu olarak os üzerinde etkili bağımsız bir faktör olduğu tespit edilmiştir ( p:0,000 Exp(B):0,223 %95 GA:0,096-0,517). Bu durum toksisite gelişen hastaların etkin dozda tedavi alamamasından ve gelişen komplikasyonlarla mücadele güçlerinin daha düşük olmasından kaynaklanmış olabilir. Hematolojik toksisite gelişiminin ise os ve pfs üzerinde, non-hematolojik toksisite gelişiminin pfs üzerinde etkili bağımsız bir faktör olduğu yapılan multivaryan analizler ile gösterilememiştir.

Performans durumu kötü olan ve kilo kaybı olan hastaların yaşam süresinin kısaldığı gösterilmiştir (55-60). Bizim çalışmamızda hastaların % 24' ünün ecog performans skoru 0, % 70,8' inin ecog performans skoru 1, % 5,2' sinin ecog performans skoru 2 idi. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak ecog performans skoru arttıkça hastaların genel sağkalım süreleri (p:0,007 KK:-0,273) ve progresyonsuz sağkalım süreleri azalmış olarak bulundu (p:0,022 KK:-0,234). Bizim çalışmamızda ecog performans skoru attıkça non-hematolojik toksisite görülme sıklığı artmış olarak tespit edilmiştir (p:0,037). Çalışmamızda hastalar tedavi öncesi ecog performans skoru 0 olanlar ve > 0 olanlar olarak 2 gruba ayrıldı. Tedavi öncesi ecog performans skoru 0 olan hastaların ortalama genel sağkalım süresi diğer gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun tespit edildi (p:0,046 sırasıyla ortalama os:43,9 ± 4,8 ay; 32 ± 2,6 ay). Yapılan multivaryan analizler neticesinde ecog performans skorunun literatürle uyumlu olarak os ( p:0,033 Exp(B):0,397 %95 GA:0,170-0,930) üzerinde etkili bağımsız bir faktör olduğu tespit edilmiştir. Ancak yapılan multivaryan analizler neticesinde ecog performans skorunun pfs üzerinde etkili bağımsız bir faktör olduğu gösterilememiştir.

C. M. Tammemagi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 56 komorbit durumun 1155 akciğer kanserli hastanın genel sağkalım süresi üzerindeki etkisi araştırılmış ve yapılan multivaryan analizler ile 19 komorbit durumun akciğer kanserinde bağımsız prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 96 hastanın komorbit durumunun varlığı veya yokluğu şeklinde hastalar gruplandırılmış olup komorbit durumun ne olduğunun ve os ye etkisinin alt grup analizleri yapılmamıştır. Komorbit durumu olan 20 hastanın genel sağkalım süresi komorbit durumu olmayan 76 hastanın genel sağkalım süresinden daha kısa olarak tespit edilmiştir ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0,046 sırasıyla ortanca os: 18,1 ay; 30,3

ay; %95 GA 11,8-24,4 ay, 20-40,5 ay). Ancak yapılan multivaryan analizler neticesinde komorbit durum varlığının os üzerinde etkili bağımsız bir faktör olduğu gösterilememiştir. Bu durum hasta sayısının az olmasından, komorbit durumun alt grup analizlerinin yapılmamış olmasından kaynaklanmış olabilir. Bu konuda daha fazla sayıda hasta ile alt grupları belirleyerek her bir komorbit durumun os üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla birçok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

KHDAK' de adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinom ayrımının prognoza etki edip etmediği konusu tartışmalıdır (61-64). Prognozla ilişkili diğer patolojik faktörlerden birisi diferansiyasyon (65, 66) ve lenfatik invazyon derecesidir (67-70). Bazı çalışmalar kötü diferansiye tümörlerin prognozunun iyi diferansiye tümörlere oranla daha kötü olduğunu ortaya koymuştur (66). Ancak bu durum genel kabul görmüş değildir. Lenfatik damar invazyonu olması prognoz üzerine negatif etkiye sahiptir (67, 69). Bizim çalışmamızda da histopatolojik alt tipler ile pfs ve os arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda lenfovasküler invazyon diferansiyasyon derecesini değerlendirilmemiştir. Bu konuda lenfovasküler invazyon derecesi, diferansiyasyon durumlarını içeren çok sayıda hastadan oluşan meta-analizlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Hastanın kaybettiği kilonun vücut ağırlığına oranı, VKİ' ne oranla KHDAK' de prognozu göstermekte daha değerli olmasına rağmen çoğu zaman bu verilere tam olarak ulaşmak zor olduğu için literatürde kilo kaybı yerine VKİ' nin prognoza etkisi ile ilgili yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda düşük kilo kaybı olan veya normal ve üzeri VKİ' ne sahip hastaların daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (78-84). Bizim çalışmamızda literatürün aksine VKİ'nin OS'ye etkisinin olmadığı tespit edildi. Bu durum bizim çalışmamızda hasta sayısının az olması nedeniyle zayıf hastaların %3,3 diğer hastaların %97,7 oranında olmasından kaynaklanmış olabilir.

Sisplatin kemoterapisi alan hastalarda sisplatinin özellikle böbrek toksisitesi olmak üzere yan etkilerini araştıran pek çok çalışma mevcuttur (108). Sisplatin nefrotoksitesinin; diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi komorbiditeleri olan akciğer kanseri hastalarında olmayanlara oranla daha yüksek oranda ortaya çıktığı gösterilmiştir (109). Ancak sisplatin kemoterapisi alan hastaların sağkalımına hastanın tedavi öncesi GFR değerinin etkisinin olup olmadığını araştıran bir çalışma

henüz yapılmamıştır. Bu durumu araştırmayı amaçladığımız çalışmamızda roc curve analizi kullanılarak GFR için en sensitif ve spesifik değer 80 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olarak belirlendi. Çalışmamızda GFR > 80 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hasta sayısı 73 iken GFR < 80 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hasta sayısı 23 idi. Çalışmamızda tedavi öncesi GFR < 80 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hastalarla, GFR > 80 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hastalarda progresyon gelişme durumu karşılaştırıldığında GFR > 80 olan grupta daha düşük oranda progresyon geliştiği istatistiksel olarak tespit edildi (p:0,040). Yapılan univaryan analizlerde her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri kıyaslandığında GFR > 80 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hastaların GFR < 80 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hastalara oranla daha uzun PFS' ye sahip oldukları ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p: 0,017 sırasıyla ortanca pfs: 17,3-9 ay; GA: 5,7-28,8; 4-13,9). Her iki grubun genel sağkalım süreleri kıyaslandığında GFR > 80 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hastaların GFR < 80 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hastalara oranla daha uzun OS' ye sahip oldukları ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p: 0,014 sırasıyla ortanca os: 34,1-22 ay; GA: 21,9-46,3; 12,2-31,7). Ancak yapılan multivaryan analizler neticesinde GFR' nin os ve pfs üzerine etkili bağımsız bir faktör olduğu gösterilemedi.

Literatürde KHDAK' de serum CRP düzeyinin negatif prognostik bir belirteç olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (87) . Bizim çalışmamızda serum crp düzeyi genel sağkalım süresi ile negatif korelasyon göstermekteydi (p:0,022 Korelasyon katsayısı (kk): - 0,304 ). Çalışmamızda serum crp düzeyi progresyonsuz sağkalım süresi ile de negatif korelasyon göstermekteydi (p:0,024 Korelasyon katsayısı (kk): - 0,298 ). A. Koch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 289 hasta dahil edilmişken bizim çalışmamızda 57 hastanın crp değerine ulaşılmıştır. A. Koch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %71' nin, bizim çalışmamızda hastaların benzer şekilde %75' inin serum crp düzeyi > 10 mg/L idi. Univaryan yapılan analizler neticesinde A. Koch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum crp düzeyi >10 mg/L olan hastaların genel sağkalım süresi, serum crp düzeyi <10 mg/L olan hastaların genel sağkalım süresine oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük çıkmıştır (p:0,001). Bizim çalışmamızda ise iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edilemedi (p:0,068). Çalışmamız retrospektif olduğu için serum CRP

düzeşini arttıran ve azaltan etkenlerin belirlenmesinde yaşanan zorluklarda bu sonuca katkı sunmuş olabilir.

LDH seviyesinin KHDAK' de yaşam süresiyle anlamlı ölçüde ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Yüksek LDH seviyesi düşük yaşam süresi ile ilişkilidir (86, 92, 93). Bu çalışmalardan biri olan Tatsuo Akechi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek ldh seviyesinin kısa sağkalım süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda serum ldh düzeyi genel sağkalım süresi ile negatif korelasyon göstermekteydi (p:0,007 Korelasyon katsayısı (kk): - 0,292 ). Bizim çalışmamızda da yapılan univaryan analizlerde Tatsuo Akechi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzer şekilde kemoterapi öncesi serum ldh düzeyinin yüksek olan hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri ve genel sağkalım süreleri kemoterapi öncesi serum ldh düzeyi düşük olan hastalara kıyasla daha kısa bulunmuştur ( sırasıyla ortanca pfs: 6,5 ay – 14 ay p:0,000 ; ortanca os: 8 ay – 28,4 ay p: 0,000). Yine benzer şekilde yapılan multivaryan analizler neticesinde ldh düzeyinin literatürle uyumlu olarak pfs ( p:0,031 Exp(B):0,308 %95 GA:0,105-0,900) ve os ( p:0,000 Exp(B):0,101 %95 GA:0,031-0,332) üzerinde etkili bağımsız bir faktör olduğu tespit edilmiştir.

Serum albümin düzeyinin düşük olmasının KHDAK' de kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Serum albumin seviyesi genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile anlamlı derecede ilişkilidir (82, 89-92). Maeda T ve arkadaşları 261 KHDAK' li hasta ile yaptıkları analizler neticesinde serum albümin düzeyinin bağımsız prognostik bir belirteç olduğunu göstermişleridir. Paralkar VR ve arkadaşları 172 evre 4 KHDAK' li hasta ile yaptıkları analizler neticesinde serum albümin düzeyi 3 gr/dl' nin altında olan hastaların serum albümin düzeyi 3 gr/dl' nin üzerinde olan hastalara göre daha kısa süre yaşadıklarını ve bu durumun yapılan cox regresyon analizleri neticesinde diğer parametrelerden bağımsız bir faktör olduğunu göstermişlerdir. M. Provencio ve arkadaşları 293 ileri evre KHDAK' li hasta ile yaptıkları analizler neticesinde serum albümin düzeyinin yüksek olmasının diğer parametrelerden bağımsız olarak pozitif prognostik bir belirteç olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda hastalar tedavi öncesi serum albümin düzeyi 3,5 gr/dl' nin üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Serum albümin düzeyi < 3,5 gr/dl olan 10 hasta, serum albümin düzeyi > 3,5 gr/dl

olan 73 hasta mevcut idi. Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p: 0,026 sırasıyla ortalama pfs:  $15 \pm 4,8$  ay,  $29,2 \pm 2,9$  ay %95 GA 5,4-24,6 ay; 23,4-35 ay ). Her iki grubun genel sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p: 0,039 sırasıyla ortanca os: 14,3 ay; 30,3 ay %95 GA 0-40 ay; 9,9-50,6 ay). Ancak yapılan multivaryan analizler neticesinde albümin düzeyinin pfs ve os için bağımsız bir prognostik belirteç olduğu bizim çalışmamızda doğrulanamadı.

Yüksek GAO' nun KHDAK' de kötü prognostik olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (94, 95). Yao Y ve arkadaşları 316 ileri evre KHDAK' li hastayı aldıkları çalışmalarında  $GAO > 0,58$  olan hastaların  $GAO < 0,58$  olan hastalara göre daha kısa pfs ve os' ye sahip olduklarını tespit etmiş ve durumun yapılan cox regresyon analizleri ile bağımsız bir negatif prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir. Duran A.O. ve arkadaşları 240 adenokarsinom alt tipine sahip akciğer kanserli vaka ile yaptıkları analizler neticesinde albümin/globülin oranının düşük olmasının negatif prediktif bir faktör olduğunu göstermişlerdir. Hastalar tedavi öncesi serum albümin / globülin oranı 1'in üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Serum albümin/globülin  $< 1$  olan 10 hasta, Serum albümin/globülin  $> 1$  olan 57 hasta var idi. Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p: 0,005 sırasıyla ortanca pfs: 7,2 ay; 15 ay %95 GA 1,9-12,5 ay; 8,6-21,3 ay ). Her iki grubun genel sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p: 0,006 sırasıyla ortanca os: 9 ay; 30,3 ay %95 GA 6,4-11,5 ay; 17,4-43,1 ay). Yapılan multivaryan analizler neticesinde serum albümin/globülin oranının literatürle uyumlu olarak os ( p:0,013 Exp(B):0,331 %95 GA:0,137-0,795) üzerinde etkili bağımsız bir faktör olduğu tespit edilmiştir.

Serum globülin düzeyinin pfs ve os' ye etkisini araştırmayı amaçladığımız çalışmamızda roc curve analizi kullanılarak serum globülin düzeyi için en sensitif ve spesifik değer 3,265 gr/dl olarak belirlendi. Hastalar tedavi öncesi serum globülin düzeyi 3,265 gr/dl' nin üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun genel sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p: 0,038). Ancak yapılan multivaryan analizler ile serum

globülin düzeyinin bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilememiştir. Bu durum hasta sayısının az olmasından, serum globülin düzeyinin birçok değişik faktörden etkilenmesinden kaynaklanmış olabilir.

SÜA' nın antioksidan kapasitesinin olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda serum ürik asit seviyesi tümör yükünün de bir göstergesidir. SÜA'nın antioksidan etkisinin kanser gelişmesini önleyici etkisini araştırmak amacıyla N taghizadeh ve arkadaşları 4350 sağlıklı erişkini 38 yıl süresince takip etmişler ve yüksek SÜA seviyesinin tüm kanser türlerine sekonder mortalite riskini düşürdüğünü göstermişlerdir (105). Ancak 94 hasta ile yapılan başka bir çalışmada yeni kanser tanısı alan hastalarda ürik asitin antioksidan özelliğinin kanserden koruduğu gösterilememiştir (106) bu durum yüksek tümör yükünden kaynaklanmış olabilir. İleri evre KHDAK tanısı alan 384 hasta ile yapılan bir çalışmada SÜA > 7,49 mg / dl olan hastaların çoğunun skuamöz hücreli akciğer kanseri tanısı ile izlendiği ve beyin metastazına sahip olduğu görülmüştür (107). Bizim çalışmamızda hastalar tedavi öncesi serum ürik asit düzeyi normal referans aralık üst sınırı 7,2 mg/dl' nin üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Serum ürik asit düzeyi >7,2 mg/dl olan 6, serum ürik asit düzeyi < 7,2 mg/dl olan 64 hasta alındı. Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p: 0,036, sırasıyla ortalama pfs: 26,8±2,9; 10,1±1,6 ay %95 GA 21-32,6 ay; 6,9-13,4 ay). Yapılan multivaryan analizler neticesinde serum ürik asit düzeyinin pfs ( p:0,001 Exp(B):0,157 %95 GA:0,053-0,470) üzerinde etkili bağımsız bir faktör olduğu tespit edilmiştir. Serum ürik asit düzeyinin cinsiyet, diyet, gut, böbrek yetmezliği, çeşitli ilaçlar, tümör yükü gibi birçok faktörden etkilenmesi literatürdeki çelişkili sonuçların sebebi olabilir. Ürik asitin KHDAK' de pfs ve os üzerine etkisini araştırmak amacıyla dışlama kriterleri çok iyi belirlenmiş yüksek sayıda hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

MPV ve MPV / Platelet oranının düşük olmasının genel sağkalımı azalttığını gösteren yayınlar mevcuttur (97). Noriko İnagaki ve arkadaşları toplam 268 KHDAK tanısı alan hasta ve bu hastalarla yaş, cinsiyet uyumlu kontrol grubunun mpv değerlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında KHDAK' li grubun mpv değerinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha düşük olduğunu, platelet sayısının ise tam

tersine anlamlı ölçüde daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuç olarak mpv/platelet oranının da hasta grubta daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Roc curve analizi neticesinde en yüksek sensitivite ve spesifiteyi sağlayan mpv / platelet oranını 0,408730 olarak tespit etmişler ve mpv / platelet oranı bu değerin altında olan hasta grubunun mpv / platelet oranı 0,408730' un üstünde olan hasta grubuna kıyasla daha kısa os' ye sahip olduklarını univaryan analizler ile tespit etmişlerdir. Yapılan multivaryan analizler mpv/platelet oranının bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda hastalar tedavi öncesi MPV 6,5 femtolitre (fl)' nin üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Tedavi öncesi mpv < 6,5 fl olan 36, mpv > 6,5 fl olan 57 hasta var idi. Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri yapılan univaryan analizlerle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p: 0,036 sırasıyla ortalama pfs:18,8 ± 2,8 ay, 30,3 ± 3,3 ay %95 GA 13,2-24,4 ay; 23,8-36,8 ay). Ancak yapılan multivaryan analizler ile MPV' nin pfs için bağımsız bir faktör olduğu gösterilemedi.

Bizim çalışmamızda yapılan roc curve analizi ile plt / mpv oranı pfs için en yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip eşik değeri 54000, os için en yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip eşik değeri 53045 olarak belirlendi.

Hastalar tedavi öncesi platelet/mpv oranı 54000'in üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmamızda tedavi öncesi plt / mpv < 54000 olan 62, plt / mpv > 54000 olan 31 hasta var idi. Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri univaryan analizler ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p: 0,038 sırasıyla ortanca pfs:16,1 ay, 11,4 ay %95 GA 4,4-27,7 ay; 9,7-13 ay). Ancak yapılan multivaryan analizler ile plt/mpv oranının pfs için bağımsız bir faktör olduğu gösterilemedi.

Hastalar tedavi öncesi platelet / mpv oranı 53045' in üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmamızda tedavi öncesi plt / mpv < 53045 olan 58, plt / mpv > 53045 olan 35 hasta var idi. Her iki grubun genel sağkalım süreleri univaryan analizler ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p: 0,011 sırasıyla ortanca os:41,4 ay; 24 ay %95 GA 12,3-70,4 ay; 17,3-30,6 ay). Ancak yapılan multivaryan analizler ile plt / mpv' nin os için bağımsız bir faktör olduğu gösterilemedi. Bu durum bizim çalışmamızda Noriko İmagaki ve



arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre daha az sayıda hasta olmasından kaynaklanmış olabilir. Bu konuda daha fazla hasta ile yapılacak çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Lökositozun akciğer kanserinde kötü prognostik olduğu gösterilmiştir (39, 40). KHDAK tanısı olan 285 hastanın alındığı bir çalışmada lökositoz, anemi, trombositozu olanların prognozlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir (99). Biz de literatürde akciğer kanserinde lökositozun ve düşük mpv değerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren bu yayınlardan yola çıkarak lökosit / mpv oranının daha güvenilir bir prognostik belirteç olabileceği düşüncesiyle lökosit / mpv oranının pfs ve os' ye etkisini araştırmayı amaçladık. *Roc curve* analizi ile lökosit / mpv oranı için en yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip eşik değer 1500 olarak belirlendi. Hastalar tedavi öncesi lökosit/mpv oranı 1500'ün üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Tedavi öncesi lökosit / mpv oranı < 1500 olan 48, lökosit / mpv oranı > 1500 olan 45 hasta var idi. Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p: 0,021 sırasıyla ortanca pfs:16 ay; 11,6 ay %95 GA 0-37 ay; 9,3-13,8 ay ). Her iki grubun genel sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p: 0,036 ortanca os: 41,4 ay; 25 ay %95 GA 16-66,7 ay; 21,1-28,8 ay). Ancak yapılan multivaryan analizler ile lökosit / mpv' nin pfs ve os için bağımsız bir faktör olduğu gösterilemedi.

Hastalar tedavi öncesi nötrofil sayısı  $7000/\text{mm}^3$  ün üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Nötrofil sayısı <  $7000/\text{mm}^3$  olan 48, Nötrofil sayısı >  $7000/\text{mm}^3$  olan 45 hasta var idi. Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p:0,041 sırasıyla ortalama pfs:  $31,9 \pm 3,7$  ay;  $19,7 \pm 2,4$  ay %95 GA 24,5-39,4 ay; 14,8-24,6 ay). Ancak yapılan multivaryan analizler ile nötrofil sayısının pfs için bağımsız bir faktör olduğu gösterilemedi. Bu durum hasta sayısının yetersizliğinden, nötrofil sayısının bir çok faktörden etkileniyor olmasından ve çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle bu faktörler nedeniyle gerekli dışlamaların yeterince yapılamamış olmasından kaynaklanmış olabilir.

NLR(nötrofil / lenfosit)'nin yüksek olmasının KHDAK' de kötü prognostik olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (101, 102). Retrospektif olarak 299 hasta ile yapılan bir çalışmada NLR yüksekliğinin kötü performans skoru ve crp yüksekliği ile korele olduğu gösterilmiştir (101). Turgut Kaçan ve arkadaşları yaptıkları çalışmaya 299 KHDAK tanısı alan hasta dahil etmişler ve NLR > 3, NLR > 4, NLR > 5 şeklinde ayrı ayrı hastaları gruplandırarak yaptıkları os analizinde NLR oranı yüksekliğinin KHDAK' li hastalarda kötü prognostik bir belirteç olduğunu ortaya koymuşlardır (sırasıyla p:0,048; p:0,025; p:0,018). Yaptıkları multivaryan analizler ile de NLR yüksekliğinin bağımsız kötü prognostik bir belirteç olduğunu ortaya koymuşlardır. D J Pinato ve arkadaşları ise 220 KHDAK'li hasta ile yaptıkları çalışmada NLR' nin os üzerine etkili bağımsız kötü prognostik bir faktör olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda yapılan roc curve analizi ile NLR için en yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip eşik değeri 4,2572 olarak tespit edildi. Hastalar tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranı 4,2572 ' nin üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. NLR < 4,2572 olan 74, NLR > 4,2572 olan 19 hasta var idi. Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p: 0,004 sırasıyla ortanca pfs: 15,2 ay; 8,1 ay %95 GA 6,7-23,6 ay; 2,1-14,1 ay). Her iki grubun genel sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p: 0,013 sırasıyla ortanca os: 34,1 ay; 23 ay %95 GA 23,7-44,5 ay; 15,1-30,8 ay). Ancak yapılan multivaryan analizler ile NLR' nin pfs ve os için bağımsız bir faktör olduğu gösterilemedi. Bu durum hasta sayısının az olmasından ve çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle NLR' yi etkileyebilecek diğer durumların yeteri kadar dışlanamamasından kaynaklanmış olabilir.

Zhang T ve arkadaşları 400 KHDAK' li hastayı dahil ettikleri çalışmalarında NLR ve Platelet/lenfosit (PLR) oranının os üzerindeki etkisini araştırmışlar ve yaptıkları univaryan analizlerde her iki parametrenin os üzerine etkili olduğunu gösterirken multivaryan analizlerde NLR nin os üzerinde etkili bağımsız bir prognostik faktör olduğunu PLR' nin ise olmadığını tespit etmişlerdir. Cannon NA ve arkadaşları yaptıkları çalışmaya erken evre 149 KHDAK' li hastayı dahil etmişler ve NLR ile PLR' nin os üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Roc curve analizi ile NLR için 2,98; PLR için 146 değerlerini eşik değeri olarak belirlemişlerdir. Yaptıkları

multivaryan analizler neticesinde her iki parametrenin de os üzerinde etkili bağımsız prognostik faktör olduklarını göstermişlerdir. Yaptıkları multivaryan analizlerde PLR' nin aynı zamanda stereotaktik radyoterapi uygulanan erken evre KHDAK' de lokal rekürrensi göstermekte bağımsız prognostik bir belirteç olduğunu tespit etmişlerdir. Zhou X ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde 26 çalışmadan 13964 kanser hastası incelenmiştir ve KHDAK' de içeren pek çok kanser türünde PLR' nin kötü prognostik bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Liu H ve arkadaşları 210 KHDAK tanısı alan hastayı inceledikleri çalışmalarında tedavi öncesi PLR' nin os üzerindeki etkisini araştırmışlar ve yaptıkları *roc curve* analizi ile PLR için 152,6 değerini eşik değer olarak belirlemiş ve hastaları bu değere göre segmente ederek yaptıkları univaryan ve multivaryan analizlerde PLR' nin os için bağımsız prognostik bir belirteç olduğunu tespit etmişlerdir. Ünal D ve arkadaşları 94 non-metastatik KHDAK' li hastayı dahil ettikleri çalışmalarında PLR' nin kemoradyoterapi cevabını öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bir belirteç olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada hastalar PLR > 194 ve PLR < 194 olarak gruplara ayrılmış ve PLR > 194 olan grubun daha kısa pfs ve os' ye sahip olduğu gösterilmiştir. Yapılan univaryan ve multivaryan analizler ile PLR' nin pfs ve os üzerine etkili bağımsız bir parametre olduğunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak Platelet / lenfosit oranı pfs ile negatif korelasyon göstermektedir (p:0,011 kk: -0,263). Hastalar tedavi öncesi platelet/lenfosit oranı 153' ün üzerinde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. PLR< 153 olan 53 hasta, PLR> 153 olan 40 hasta var idi. Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p: 0,002 sırasıyla ortanca pfs: 24,5 ay, 10,5 ay ; %95 GA 11,9-37,1 ay; 7,4-13,5 ay). Yapılan multivaryan analizler ile PLR' nin pfs üzerinde etkili bağımsız bir parametre olduğu gösterilmiştir (p: 0,001; Exp(B): 0,344 %95 GA min: 0,183 max:0,646). Her iki grubun genel sağkalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p: 0,042 sırasıyla ortanca os: 41,4 ay, 24 ay %95 GA 17,4-65,3 ay; 19,3-28,6 ay). Yapılan multivaryan analizler ile PLR' nin os üzerinde etkili bağımsız bir parametre olduğu gösterilmiştir (p: 0,047; Exp(B): 0,514 %95 GA min: 0,267 max:0,990).

Çalışmamızdaki hasta sayısının az olması, hastaların tek bölgeden toplanması, hastalara sadece cisplatin vinorelbine ile kemoradyoterapi uygulanması, çalışmamızın retrospektif olarak yürütülmesi çalışmamızın kısıtlayıcı yanlarını oluşturmaktadır. İşte tam da bu nedenlerden ötürü univaryan analizler ile PFS ve OS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde etkili olduğu gösterilen bazı parametrelerin yapılan multivaryan analizler ile PFS ve OS üzerinde bağımsız ve etkili oldukları gösterilememiştir. Dolayısıyla kitle ilk boyutu, tedavi sırasında hematolojik veya non-hematolojik toksisite gelişimi, GFR, tedavi öncesi serum albümin düzeyi, tedavi öncesi serum albümin/globülin oranı, tedavi öncesi nötrofil sayısı, tedavi öncesi MPV düzeyi, tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranı, tedavi öncesi platelet/mpv oranı, tedavi öncesi lökosit/mpv oranı parametrelerinin akciğer kanseri tanısı alan çeşitli evrelerdeki değişik kemoterapi rejimleri uygulanan hastalarda PFS üzerine etkilerini araştıran geniş katılımlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine aynı kısıtlayıcı nedenlerden ötürü yapılan univaryan analizler ile KHDAK' li hastalarda OS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede etkili olduğu bulunulan ancak yapılan multivaryan analizler ile KHDAK'de OS üzerine bağımsız ve etkili olduğu gösterilemeyen komorbid hastalık varlığı, tedavi sırasında hematolojik toksisite gelişimi, kitle ilk boyutu, kitle ilk yanıt boyutu, GFR, tedavi öncesi serum albümin düzeyi, tedavi öncesi serum globülin düzeyi, tedavi öncesi serum LDH düzeyi, tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranı, tedavi öncesi platelet/mpv oranı, tedavi öncesi lökosit/mpv oranı gibi parametrelerin akciğer kanseri tanısı alan çeşitli evrelerdeki değişik kemoterapi rejimleri uygulanan hastalarda OS üzerine etkilerini araştıran geniş katılımlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır

## 6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

### 1. Çalışmamız sonucunda yapılan univaryan analizler ile pfs üzerine etkili

**bulunan faktörler:** Kitle ilk boyutu, kitle ilk yanıt boyutu, tedavi sırasında hematolojik veya non-hematolojik toksisite gelişimi, GFR, tedavi öncesi serum albümin düzeyi, tedavi öncesi serum albümin/globülin oranı, tedavi öncesi serum LDH düzeyi, tedavi öncesi serum ürik asit düzeyi, tedavi öncesi nötrofil sayısı, tedavi öncesi MPV düzeyi, tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranı, tedavi öncesi platelet/lenfosit oranı, tedavi öncesi platelet/mpv oranı,tedavi öncesi lökosit/mpv oranı olarak tespit edilmiştir.

### 2. Çalışmamız sonucunda yapılan multivaryan analizler ile pfs üzerine etkili

**bulunan faktörler:** Kitle ilk yanıt boyutu, tedavi öncesi serum LDH düzeyi, tedavi öncesi serum ürik asit düzeyi, tedavi öncesi platelet/lenfosit oranı olup bu değişkenler lokal ileri evre KHDAK' de pfs üzerine etkili bağımsız değişkenlerdir.

### 3. Çalışmamız sonucunda yapılan univaryan analizler ile os üzerine etkili

**bulunan faktörler:** Komorbit hastalık varlığı, tedavi öncesi ecog performans skoru, tedavi sırasında hematolojik ve non-hematolojik toksisite gelişimi, kitle ilk boyutu, kitle ilk yanıt boyutu, GFR, tedavi öncesi serum albümin düzeyi, tedavi öncesi serum globülin düzeyi, tedavi öncesi serum albümin/globülin oranı, tedavi öncesi serum LDH düzeyi, tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranı, tedavi öncesi platelet/lenfosit oranı, tedavi öncesi platelet/mpv oranı, tedavi öncesi lökosit/mpv oranı olarak tespit edilmiştir.

### 4. Çalışmamız sonucunda yapılan multivaryan analizler ile os üzerine etkili

**bulunan faktörler:** Tedavi öncesi ecog performans skoru, tedavi sırasında non-hematolojik toksisite gelişimi, tedavi öncesi serum albümin/globülin oranı, tedavi

öncesi serum LDH düzeyi, tedavi öncesi platelet/lenfosit oranı olup bu değişkenler lokal ileri evre KHDAK' de os üzerine etkili bağımsız değişkenlerdir.

## 7.KAYNAKLAR

1. Lung cancer. [database on the Internet]. World Health Organization. 2014.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA: a cancer journal for clinicians. 2014;64(1):9-29.
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA: a cancer journal for clinicians. 2010;60(5):277-300.
4. Adler I. Primary malignant growths of the lungs and bronchi: A pathological and clinical study: Longmans, Green; 1912.
5. Pearl R. Tobacco smoking and longevity. Science. 1938;87(2253):216-7.
6. Doll R, Hill A. Smoking and carcinoma of the lung. Bulletin of the World Health Organization. 1999;77(1):84-93.
7. WYNDER EL, GRAHAM EA. Etiologic factors in bronchiogenic carcinoma with special reference to industrial exposures; report of eight hundred fifty-seven proved cases. AMA archives of industrial hygiene and occupational medicine. 1951;4(3):221-35.
8. Health UDo, Services H. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. 2004;6
9. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. New England Journal of Medicine. 2013;368(4):351-64.10. Samet JM. The health benefits of smoking cessation. The Medical Clinics of North America. 1992;76(2):399-414.
11. Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? American journal of public health. 1987;77(4):425-31.
12. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. Bmj. 2004;328(7431):72.
13. Health UDo, Services H. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General. Publication No(CDC). 1990:90-8416.

14. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *Bmj*. 2000;321(7257):323-9.
15. Newcomb P, Carbone P. The health consequences of smoking. *Cancer. The Medical Clinics of North America*. 1992;76(2):305-31.
16. Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *Jama*. 2005;294(12):1505-10.
17. Hughes J, Weill H. Asbestos and man-made fibers. *Lung biology in health and disease*. 1994;74:185-205.
18. Grosche B, Kreuzer M, Kreisheimer M, Schnelzer M, Tschense A. Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946–1998. *British journal of cancer*. 2006;95(9):1280-7.
19. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios J, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *Bmj*. 2005;330(7485):223.
20. Barone-Adesi F, Chapman RS, Silverman DT, He X, Hu W, Vermeulen R, et al. Risk of lung cancer associated with domestic use of coal in Xuanwei, China: retrospective cohort study. *BMJ: British Medical Journal*. 2012;345.
21. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *The lancet oncology*. 2005;6(10):773-9.
22. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(3):392-8.
23. Matakidou A, Eisen T, Houlston R. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *British journal of cancer*. 2005;93(7):825-33.
24. Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. *CHEST Journal*. 1974;65(3):299-306.
25. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, Korson R, Baker J, Yates J. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in new hampshire and vermont. *Cancer*. 1985;56(8):2107-11.
26. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *CHEST Journal*. 1997;112(2):440-4.



27. Kuo C-W, Chen Y-M, Chao J-Y, Tsai C-M, Perng R-P. Non-small cell lung cancer in very young and very old patients. *CHEST Journal*. 2000;117(2):354-7.
28. Ramadan DHH, Wax MK, Avery S. Outcome and changing cause of unilateral vocal cord paralysis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1998;118(2):199-202.
29. Chen H-C, Jen Y-M, Wang C-H, Lee J-C, Lin Y-S. Etiology of vocal cord paralysis. *ORL*. 2007;69(3):167-71.
30. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *CHEST Journal*. 2003;123(1\_suppl):137S-46S.
31. Schumacher T, Brink I, Mix M, Reinhardt M, Herget G, Digel W, et al. FDG-PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer. *European journal of nuclear medicine*. 2001;28(4):483-8.
32. Stenbygaard LE, Sørensen JB, Olsen JE. Metastatic pattern at autopsy in non-resectable adenocarcinoma of the lung: a study from a cohort of 259 consecutive patients treated with chemotherapy. *Acta Oncologica*. 1997;36(3):301-6.
33. Doyle TJ. Brain metastasis in the natural history of small-cell lung cancer 1972–1979. *Cancer*. 1982;50(4):752-4.
34. Thomas L, Kwok Y, Edelman MJ. Management of paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Current treatment options in oncology*. 2004;5(1):51-62.
35. List AF, Hainsworth JD, Davis BW, Hande KR, Greco FA, Johnson DH. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1986;4(8):1191-8.
36. Hansen O, Sørensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. *Lung Cancer*. 2010;68(1):111-4.
37. Honnorat J, Antoine J-C. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2(1):22.
38. Kosmidis P, Krzakowski M. Anemia profiles in patients with lung cancer: what have we learned from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS)? *Lung Cancer*. 2005;50(3):401-12.

39. Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, Katoh H, Ebihara Y, Ohyashiki K. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer*. 2001;92(9):2399-405.
40. Hiraki A, Ueoka H, Takata I, Gemba K, Bessho A, Segawa Y, et al. Hypercalcemia–leukocytosis syndrome associated with lung cancer. *Lung Cancer*. 2004;43(3):301-7.
41. Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. *Thorax*. 2005;60(12):1059-65.
42. Aoe K, Hiraki A, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanaka M, et al. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration*. 2004;71(2):170-3.
43. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, Black WC, Brewer B, Church TR, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(10):920-31.
44. Team NLSTR. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2013;368(21):1980.
45. Akkoçlu A, Savaş İ, Göksel T, Yılmaz U, Akay H, Öztürk C. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. *Toraks Dergisi*. 2006;7:1-36.
46. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancers—summary of published evidence. *CHEST Journal*. 2003;123(1\_suppl):115S-28S.
47. Rivera MP, Mehta AC. Initial Diagnosis of Lung Cancer—ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST Journal*. 2007;132(3\_suppl):131S-48S.
48. Landreneau R, Hazelrigg S, Mack M, Fitzgibbon L, Dowling R, Acuff T, et al. Thoracoscopic mediastinal lymph node sampling: useful for mediastinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1993;106(3):554-8.
49. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *Journal of thoracic oncology*. 2007;2(8):706-14.

50. Bordoni R. Consensus conference: multimodality management of early-and intermediate-stage non-small cell lung cancer. *The oncologist*. 2008;13(9):945-53.
51. Sargent DJ, Conley BA, Allegra C, Collette L. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(9):2020-7.
52. Yip D, Harper PG. Predictive and prognostic factors in small cell lung cancer: current status. *Lung Cancer*. 2000;28(3):173-85.
53. Alatorre C, Carter G, Chen C, Villarivera C, Zarotsky V, Cantrell R, et al. A comprehensive review of predictive and prognostic composite factors implicated in the heterogeneity of treatment response and outcome across disease areas. *International journal of clinical practice*. 2011;65(8):831-47.
54. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *Journal of thoracic oncology*. 2007;2(8):694-705.
55. Hoang T, Xu R, Schiller JH, Bonomi P, Johnson DH. Clinical model to predict survival in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on Eastern Cooperative Oncology Group data. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(1):175-83.
56. Blackstock AW, Herndon JE, Paskett ED, Perry MC, Graziano SL, Muscato JJ, et al. Outcomes among African-American/non-African-American patients with advanced non-small-cell lung carcinoma: report from the Cancer and Leukemia Group B. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(4):284-90.
57. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1980;65(1):25-32.
58. FEINSTEIN AR. Symptomatic Patterns, Biologic Behavior, and Prognosis in Cancer of the Lung. *Practical Application of Boolean Algebra and Clinical Taxonomy*. *Annals of internal medicine*. 1964;61(1):27-43.
59. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *Journal of thoracic oncology*. 2010;5(5):620-30.

60. Sculier J-P, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *Journal of thoracic oncology*. 2008;3(5):457-66.
61. Gail MH, Eagan RT, Feld R, Ginsberg R, Goodell B, Hill L, et al. Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer. A report from the Lung Cancer Study Group. *Cancer*. 1984;54(9):1802-13.
62. Thomas P, Piantadosi S. POSTOPERATIVE-T1 N0 NON-SMALL CELL LUNG-CANCER-SQUAMOUS VERSUS NONSQUAMOUS RECURRENCES. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1987;94(3):349-54.
63. Pairolero PC, Williams DE, Bergstralh EJ, Piehler JM, Bernatz PE, Payne WS. Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease. *The Annals of thoracic surgery*. 1984;38(4):331-8.
64. Martini N, Bains MS, Burt ME, Zakowski MF, McCormack P, Rusch VW, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1995;109(1):120-9.
65. Jazieh AR, Hussain M, Howington JA, Spencer H, Husain M, Grismer JT, et al. Prognostic factors in patients with surgically resected stages I and II non-small cell lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*. 2000;70(4):1168-71.
66. Takise A, Kodama T, Shimosato Y, Watanabe S, Suemasu K. Histopathologic prognostic factors in adenocarcinomas of the peripheral lung less than 2 cm in diameter. *Cancer*. 1988;61(10):2083-8.
67. Cagini L, Monacelli M, Giustozzi G, Moggi L, Bellezza G, Sidoni A, et al. Biological prognostic factors for early stage completely resected non-small cell lung cancer. *Journal of surgical oncology*. 2000;74(1):53-60.
68. Kwiatkowski DJ, Harpole D, Godleski J, Herndon J, Shieh D-B, Richards W, et al. Molecular pathologic substaging in 244 stage I non-small-cell lung cancer patients: clinical implications. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(7):2468-77.
69. Shields TW. Prognostic significance of parenchymal lymphatic vessel and blood vessel invasion in carcinoma of the lung. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1983;157(2):185-90.

70. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin M, Chuanchieh H, Bigini D, Vignati S, et al. Blood vessel invasion by tumor cells predicts recurrence in completely resected T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1993;106(1):80-9.
71. D'Angelo SP, Janjigian YY, Ahye N, Riely GJ, Chaft JE, Sima CS, et al. Distinct clinical course of EGFR-mutant resected lung cancers: results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib. *Journal of thoracic oncology*. 2012;7(12):1815-22.
72. Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, Garcia C, Hossein-Foucher C, Lafitte J-J, et al. Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: update of a systematic review and meta-analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. *Journal of thoracic oncology*. 2010;5(5):612-9.
73. Nair VS, Krupitskaya Y, Gould MK. Positron emission tomography 18F-fluorodeoxyglucose uptake and prognosis in patients with surgically treated, stage I non-small cell lung cancer: a systematic review. *Journal of thoracic oncology*. 2009;4(12):1473-9.
74. Lowe VJ, Hoffman JM, DeLong DM, Patz EF, Coleman RE. Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1994;35(11):1771-6.
75. Pöttgen C, Levegrün S, Theegarten D, Marnitz S, Grehl S, Pink R, et al. Value of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in non-small-cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Clinical cancer research*. 2006;12(1):97-106.
76. Hoekstra CJ, Stroobants SG, Smit EF, Vansteenkiste J, van Tinteren H, Postmus PE, et al. Prognostic relevance of response evaluation using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(33):8362-70.
77. Sugimura H, Nichols FC, Yang P, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, et al. Survival after recurrent nonsmall-cell lung cancer after complete pulmonary resection. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;83(2):409-18.
78. Jeremic B, Milicic B, Dagovic A, Aleksandrovic J, Nikolic N. Pretreatment clinical prognostic factors in patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with chemotherapy. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2003;129(2):114-22.

79. Mandrekar SJ, Schild SE, Hillman SL, Allen KL, Marks RS, Mailliard JA, et al. A prognostic model for advanced stage nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2006;107(4):781-92.
80. Wakelee HA, Bernardo P, Johnson DH, Schiller JH. Changes in the natural history of nonsmall cell lung cancer (NSCLC)—comparison of outcomes and characteristics in patients with advanced NSCLC entered in Eastern Cooperative Oncology Group trials before and after 1990. *Cancer*. 2006;106(10):2208-17.
81. Wakelee HA, Wang W, Schiller JH, Langer CJ, Sandler AB, Belani CP, et al. Survival differences by sex for patients with advanced non-small cell lung cancer on Eastern Cooperative Oncology Group trial 1594. *Journal of thoracic oncology*. 2006;1(5):441-6.
82. Kodani T, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Takigawa N, Segawa Y, et al. A phase III randomized trial comparing vindesine and cisplatin with or without ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: long-term follow-up results and analysis of prognostic factors. *Lung Cancer*. 2002;36(3):313-9.
83. Girard N, Jacoulet P, Gainet M, Elleuch R, Pernet D, Depierre A, et al. Third-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: identifying the candidates for routine practice. *Journal of thoracic oncology*. 2009;4(12):1544-9.
84. Toh C-K, Wong E-H, Lim W-T, Leong S-S, Fong K-W, Wee J, et al. The Impact of Smoking Status on the Behavior and Survival Outcome of Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer—A Retrospective Analysis. *CHEST Journal*. 2004;126(6):1750-6.
85. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C, Ricci S, et al. The role of histology with common first-line regimens for advanced non-small cell lung cancer: a brief report of the retrospective analysis of a three-arm randomized trial. *Journal of thoracic oncology*. 2009;4(12):1568-71.
86. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, Kawahara M, Kubota K, Komuta K, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *European Journal of Cancer*. 2009;45(11):1950-8.
87. Koch A, Fohlin H, Sörenson S. Prognostic significance of C-reactive protein and smoking in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with first-line palliative chemotherapy. *Journal of thoracic oncology*. 2009;4(3):326-32.

88. Itaya T, Yamaoto N, Ando M, Ebisawa M, Nakamura Y, Murakami H, et al. Influence of histological type, smoking history and chemotherapy on survival after first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer science*. 2007;98(2):226-30.
89. Maeda T, Ueoka H, Tabata M, Kiura K, Shibayama T, Gemba K, et al. Prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer: elevated serum levels of neuron specific enolase indicate poor prognosis. *Japanese journal of clinical oncology*. 2000;30(12):534-41.
90. Paralkar VR, Li T, Langer CJ. Population characteristics and prognostic factors in metastatic non-small-cell lung cancer: a fox chase cancer center retrospective. *Clinical lung cancer*. 2008;9(2):116-21.
91. Provencio M, Cobo M, Vazquez-Estevez S, Firvida J, Maciá S, Barneto I, et al., editors. Analysis of prognostic factors in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who are candidates to receive a second-line treatment. *ASCO Annual Meeting Proceedings*; 2010.
92. Lilenbaum R, Villaflor VM, Langer C, O'Byrne K, O'Brien M, Ross HJ, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: prognostic factors and treatment selection based on two large randomized clinical trials. *Journal of thoracic oncology*. 2009;4(7):869-74.
93. Akechi T, Okamura H, Okuyama T, Furukawa TA, Nishiwaki Y, Uchitomi Y. Psychosocial factors and survival after diagnosis of inoperable non-small cell lung cancer. *Psycho-Oncology*. 2009;18(1):23-9.
94. Yao Y, Zhao M, Yuan D, Gu X, Liu H, Song Y. Elevated pretreatment serum globulin albumin ratio predicts poor prognosis for advanced non-small cell lung cancer patients. *Journal of thoracic disease*. 2014;6(9):1261.
95. Duran AO, Inanc M, Karaca H, Dogan I, Berk V, Bozkurt O, et al. Albumin-globulin Ratio for Prediction of Long-term Mortality in Lung Adenocarcinoma Patients. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2014;15(15):6449.
96. Koma Y, Onishi A, Matsuoka H, Oda N, Yokota N, Matsumoto Y, et al. Increased red blood cell distribution width associates with cancer stage and prognosis in patients with lung cancer. *PloS one*. 2013;8(11):e80240.
97. Inagaki N, Kibata K, Tamaki T, Shimizu T, Nomura S. Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2014;83(1):97-101.

98. Holgersson G, Sandelin M, Hoyer E, Bergström S, Henriksson R, Ekman S, et al. Swedish lung cancer radiation study group: the prognostic value of anaemia, thrombocytosis and leukocytosis at time of diagnosis in patients with non-small cell lung cancer. *Medical Oncology*. 2012;29(5):3176-82.
99. Tomita M, Shimizu T, Hara M, Ayabe T, Onitsuka T. Preoperative leukocytosis, anemia and thrombocytosis are associated with poor survival in non-small cell lung cancer. *Anticancer research*. 2009;29(7):2687-90.
100. Maraz A, Furak J, Varga Z, Kahan Z, Tiszlavicz L, Hideghety K. Thrombocytosis has a negative prognostic value in lung cancer. *Anticancer research*. 2013;33(4):1725-9.
101. Kacan T, Babacan NA, Seker M, Yucel B, Bahceci A, Eren AA, et al. Could the Neutrophil to Lymphocyte Ratio be a Poor Prognostic Factor for Non Small Cell Lung Cancers? *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2014;15(5):2089.
102. Pinato D, Shiner R, Seckl M, Stebbing J, Sharma R, Mauri F. Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in primary operable non-small cell lung cancer. *British journal of cancer*. 2014;110(8):1930-5.
103. Zhang Y, Guo L, Kuang T, Zhu M, Liang L. [Association between the erythrocyte sedimentation rate, serum C-reactive protein and risk of lung cancer]. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*. 2010;32(1):48-51.
104. Encan T, Hannisdal E. Blood analyses as prognostic factors in primary lung cancer. *Acta Oncologica*. 1990;29(2):151-4.
105. Taghizadeh N, Vonk J, Boezen H. Serum uric acid levels and cancer mortality risk among males in a large general population-based cohort study. *Cancer Causes & Control*. 2014:1-6.
106. Burgaz S, Torun M, Yardim S, Sargin H, Orman M, Özdamar N. Serum carotenoids and uric acid levels in relation to cancer. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 1996;21(5):331-6.
107. Tanriverdi O, Cokmert S, Oktay E, Pilanci KN, Menekse S, Kocar M, et al. Prognostic significance of the baseline serum uric acid level in non-small cell lung cancer patients treated with first-line chemotherapy: a study of the Turkish Descriptive Oncological Researches Group. *Medical Oncology*. 2014;31(10):1-7.
108. Losonczy G, Mathe C, Müller V, Szondy K, Moldvay J. [Incidence, risk factors and prevention of cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with lung cancer]. *Magyar onkologia*. 2010;54(4):289-96.



109. Máthé C, Bohács A, Duffek L, Lukácsovits J, Komlosi Z, Szondy K, et al. Cisplatin nephrotoxicity aggravated by cardiovascular disease and diabetes in lung cancer patients. *European Respiratory Journal*. 2011;37(4):888-94.
110. Badr SE, Hanan M, El Ghandour EMR, Rahman AA. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*.
111. Jackson SP. The growing complexity of platelet aggregation. *Blood*. 2007;109(12):5087-95.
112. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(5):515-23.
113. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(6):588-94.
114. Horne BD, May HT, Muhlestein JB, Ronnow BS, Lappé DL, Renlund DG, et al. Exceptional mortality prediction by risk scores from common laboratory tests. *The American journal of medicine*. 2009;122(6):550-8.
115. Chu S, Becker R, Berger P, Bhatt D, Eikelboom J, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(1):148-56.
116. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *The Journal of experimental medicine*. 1930;52(4):561-71.
117. Casas J, Shah T, Hingorani A, Danesh J, Pepys M. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *Journal of internal medicine*. 2008;264(4):295-314.
118. Kushner I RD. The acute phase response In *Fever basic mechanism and management*. 2nd ed. PA M, editor. Philadelphia Lipincott-Raven, 1997: . 165-76. p.
119. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(10):1172-9.
120. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *The American journal of medicine*. 2006;119(2):166. e17-. e28.

121. Vuong J, Qiu Y, La M, Clarke G, Swinkels DW, Cembrowski G. Reference intervals of complete blood count constituents are highly correlated to waist circumference: Should obese patients have their own “normal values?”. *American journal of hematology*. 2014.
122. McPherson RA, Pincus MR. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*: Elsevier Health Sciences; 2011.
123. Devaraj S, Singh U, Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Current opinion in lipidology*. 2009;20(3):182.
124. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clinical immunology*. 2005;117(2):104-11.
125. Jabs WJ, Theissing E, Nitschke M, Bechtel JM, Duchrow M, Mohamed S, et al. Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. *Circulation*. 2003;108(12):1428-31.
126. Gould JM, Weiser JN. Expression of C-reactive protein in the human respiratory tract. *Infection and immunity*. 2001;69(3):1747-54.
127. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clinical Chemistry*. 2001;47(3):426-30.
128. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(12):1805-12.
129. Bodman-Smith KB, Mbuchi M, Culley FJ, Bates PA, Raynes JG. C-reactive protein-mediated phagocytosis of *Leishmania donovani* promastigotes does not alter parasite survival or macrophage responses. *Parasite immunology*. 2002;24(9-10):447-54.
130. Volanakis JE, Kaplan MH. Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide. *Experimental Biology and Medicine*. 1971;136(2):612-4.
131. Mold C, Baca R, Du Clos TW. Serum amyloid P component and C-reactive protein opsonize apoptotic cells for phagocytosis through Fcγ receptors. *Journal of autoimmunity*. 2002;19(3):147-54.
132. Zhou B, Liu J, Wang Z-M, Xi T. C-reactive protein, interleukin 6 and lung cancer risk: a meta-analysis. *PloS one*. 2012;7(8):e43075.
133. Chaturvedi AK, Caporaso NE, Katki HA, Wong H-L, Chatterjee N, Pine SR, et al. C-reactive protein and risk of lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(16):2719-26.

134. Xu Y, Li Z, Shen-Tu Y. [The prognostic value of detection of serum C-reactive protein in the patients with stage I lung cancer]. *Zhongguo fei ai za zhi= Chinese journal of lung cancer*. 2011;14(5):400-3.
135. Legouffe E, Rodriguez C, Picgt M, Richard B, Klein B, Rossi J, et al. C-reactive protein serum level is a valuable and simple prognostic marker in non Hodgkin's lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 1998;31(3-4):351-7.
136. Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS. Serum albumin. *Hepatology*. 1988;8(2):385-401.
137. Pietrangelo A, Panduro A, Chowdhury JR, Shafritz DA. Albumin gene expression is down-regulated by albumin or macromolecule infusion in the rat. *Journal of Clinical Investigation*. 1992;89(6):1755.
138. Moshage H, Janssen J, Franssen J, Hafkenscheid J, Yap SH. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *Journal of Clinical Investigation*. 1987;79(6):1635.
139. Perlmutter DH, Dinarello CA, Punsal PI, Colten HR. Cachectin/tumor necrosis factor regulates hepatic acute-phase gene expression. *Journal of Clinical Investigation*. 1986;78(5):1349.
140. Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *The New England journal of medicine*. 1984;311(22):1413-8.
141. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. *The American journal of medicine*. 1985;78(6):1001-9.
142. Hayes GS, Stinson IN. Erythrocyte sedimentation rate and age. *Archives of ophthalmology*. 1976;94(6):939-40.
143. Miller A, Green M, Robinson D. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1983;286(6361):266.
144. Bathon J, Graves J, Jens P, Hamrick R, Mayes M. The erythrocyte sedimentation rate in end-stage renal failure. *American Journal of Kidney Diseases*. 1987;10(1):34-40.
145. Shusterman N, Kimmel PL, Kiechle FL, Williams S, Morrison G, Singer I. Factors influencing erythrocyte sedimentation in patients with chronic renal failure. *Archives of Internal Medicine*. 1985;145(10):1796-9.
146. Arık N, Bedir A, Ikerim u, Günaydın M, Adam B, Halefi I. Do erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels have diagnostic usefulness in patients with renal failure? *Nephron*. 2000;86(2):224-.

147. Alexandrakis M, Passam F, Ganotakis E, Sfiridaki K, Xilouri I, Perisinakis K, et al. The clinical and prognostic significance of erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum interleukin-6 (IL-6) and acute phase protein levels in multiple myeloma. *Clinical & Laboratory Haematology*. 2003;25(1):41-6.
148. Döring A, Gieger C, Mehta D, Gohlke H, Prokisch H, Coassin S, et al. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nature genetics*. 2008;40(4):430-6.
149. Griebisch A, Zöllner N. Effect of ribomononucleotides given orally on uric acid production in man. *Purine Metabolism in Man*: Springer; 1974. p. 443-9.
150. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(23):2473-83.
151. Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *American journal of epidemiology*. 1996;143(3):228-39.
152. Collaboration ERF. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *The Lancet*. 2011;377(9771):1085-95.
153. Collaboration PS. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet*. 2009;373(9669):1083-96.
154. Therasse P, Ar buck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(3):205-16.
155. Werner-Wasik M, Xiao Y, Pequignot E, Curran WJ, Hauck W. Assessment of lung cancer response after nonoperative therapy: tumor diameter, bidimensional product, and volume. A serial CT scan-based study. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2001;51(1):56-61.
156. Ohri N, Piperdi B, Garg MK, Bodner WR, Gucalp R, Perez-Soler R, et al. Pre-treatment FDG-PET predicts the site of in-field progression following concurrent chemoradiotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2015;87(1):23-7.

157. Huang W, Fan M, Liu B, Fu Z, Zhou T, Zhang Z, et al. Value of Metabolic Tumor Volume on Repeated 18F-FDG PET/CT for Early Prediction of Survival in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2014;55(10):1584-90.

## 8.ÖZGEÇMİŞ

01.01.1985 tarihinde İskenderun'da doğdum. İlkokulu 1991-1996 yılları arasında İskenderun Mithat Paşa ilkokulunda okudum. 1996 yılında İstiklal Makzume Anadolu lisesini kazandım ve 1 yıl İngilizce hazırlık eğitimi aldıktan sonra ortaokulu 2000 yılında bitirdim. Aynı yıl Mersin Fen Lisesini kazandım. 2000-2002 yılları arasında eğitimimi burada sürdürdükten sonra 2002 yılında İskenderun Şemsettin Mursaloğlu Lisesine geçiş yaptım ve 2003 yılında okul 2.si olarak lise eğitimimi tamamladım. Aynı yıl Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. Bir yıl İngilizce hazırlık eğitimi aldıktan sonra 2010 yılında tıp fakültesinden mezun olarak Eskişehir Sivrihisar 1 No'lu Acil Sağlık Hizmetleri İstasyonunda pratisyen hekim olarak görevime başladım. Yaklaşık 5 ay pratisyen hekim olarak hizmet ettikten sonra ilk tıp sınavını kazanarak Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistan doktor olarak görevime başladım ve halen bu görevimi sürdürmekteyim.