

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSERİ VE KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN  
HASTALARDA SERUM RESİSTİN, VİSFATİN VE KİMERİN DÜZEYLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR.MUSTAFA GÖKTEPE  
UZMANLIK TEZİ

KONYA,2016



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSERİ VE KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN  
HASTALARDA SERUM RESİSTİN, VİSFATİN VE KİMERİN DÜZEYLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR.MUSTAFA GÖKTEPE  
UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF.DR. ADİL ZAMANİ

KONYA,2016

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamlamamda emeği geçen, bizleri aydınlatan, bilgilendiren ve çalışmalarımızı destekleyen, mesleki yeteneklerimizin gelişmesi için örnek olan, deneyimlerini bizimle paylaşan;

Prof.Dr. Kürşat UZUN'a, Doç.Dr. Turgut TEKE'ye, Doç.Dr. Şebnem YOSUNKAYA'ya, Yrd. Doç.Dr. Soner DEMİRBAŞ'a, Yrd. Doç.Dr. D.Mehmet YAVŞAN'a, Yrd. Doç.Dr. Celalettin KORKMAZ'a, emekli olan Prof.Dr. Oktay İMECİK ve Prof.Dr. Mehmet GÖK'e,

Örneklerin çalışılmasında yardımcı olan Biyokimya Anabilim dalı öğretim üyesi Yrd. Doç.Dr. İbrahim KILINÇ'a,

Birlikte 4 yıl boyunca zor şartlar altında çalıştığımız çok değerli asistan arkadaşlarıma,

Göğüs hastalıkları kliniğinin özveri ile çalışan hemşire , personel ve sekreterlerine,

Bu günlere gelmemi sağlayan babam Ali GÖKTEPE, annem Sevim GÖKTEPE'ye

Bu süreçte kendilerini ihmal etmeme rağmen her zaman bana desteğini esirgemeyen sevgili eşim Fatmanur GÖKTEPE'ye ve her şeyden çok sevdiğim çocuklarıma

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

HAZİRAN 2016

DR. MUSTAFA GÖKTEPE

## ÖZET

### AKCİĞER KANSERİ VE KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN HASTALARDA SERUM RESİSTİN, VİSFATİN VE KİMERİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Mustafa Göktepe, Uzmanlık Tezi, KONYA, 2016**

**Amaç:** Akciğer kanseri ve KOAH'lı hastalarda kaşeksinin serum resistin, visfatin ve kimerin düzeyleri ile ilişkisini araştırmak.

**Yöntem:** Akciğer kanserli, KOAH'lı ve sağlıklı gönüllülerden oluşan gruplar oluşturuldu. Demografik verileri kaydedildi. 3 ay önceki kiloları ile şimdiki kiloları karşılaştırıldı. Tüm gruplardan kan örnekleri alınarak lipit profilleri, HgA1C düzeyleri çalışıldı. Kan örneklerinin serumları ayrılıp yağ dokusundan salınan 3 tane biyomarkır (resistin, visfatin, kimerin) düzeyi çalışıldı. Elde edilen veriler istatistiki olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Bu çalışmaya 30 küçük hücreli dışı akciğer kanseri, 30 KOAH tanılı hasta ve 30 sağlıklı gönüllü alındı. KOAH ve akciğer kanserli hastalarda kontrol grubuna göre istatistiki açıdan anlamlı derecede kilo kaybı saptandı ( $p<0,001*$ ). Kaşektik olanlarda biyomarkırlardan sadece resistin düzeyi kilo kaybı olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0,006*$ ). Resistin düzeyi KOAH olan hastalarda anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0,002*$ .) Visfatin düzeyi ise kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek saptandı( $p=0,009*$ ). Biomass maruziyetinin fazla olmasının hasta gruplarında resistin değerinde anlamlı derecede yükselmeye neden olduğu ( $p=0,007*$ ) visfatinde ise anlamlı derecede düşmeye neden olduğu tespit edildi ( $p=0,001*$ ). Yine aktoprak maruziyetinin fazla olması ile visfatin değerinin düştüğü izlendi ( $p=0,001*$ ). Kimerin düzeyi ile tüm gruplarda kilo kaybı ve diğer değişkenler arasında anlamlı bulguya rastlanmadı. Ayrıca akciğer kanseri tipi, akciğer kanseri veresi, T evresi, N evresi ve M evresi ile resistin, visfatin ve kimerin düzeyi arasında bir ilişki olmadığı tespit edildi.

**Sonuç:** Bu çalışmada akciğer kanserli ve KOAH'lı hastalarda resistin, visfatin ve kimerinin potansiyel bir biyomarkır olarak kullanılamayacağı, bu moleküllerin hastalık evresini veya kaşeksinin bir göstergesi olarak kullanılamayacağı sonucuna varıldı. Visfatin düzeyinin kontrol grubunda, biomass ve aktoprak maruziyeti az olanlarda, eğitim düzeyi yüksek olanlarda yüksek oranda çıkması literatürden farklı bir sonuç olarak değerlendirildi.

**Anahtar kelimeler:** Akciğer kanseri, KOAH, kaşeksi

Bu tez Necmettin Erbakan Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri koordinatörlüğü tarafından 141518016 Proje numarası ile desteklenmiştir.

## ABSTRACT

### ASSESSMENT OF SERUM RESISTIN, VISFATIN AND CHEMERIN LEVELS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

**Objective:** To search for the relation between cachexia and serum resistin, visfatin and kimerin levels in patients with lung cancer and COPD.

**Materials and Methods:** We have formed groups consisting of patients with lung cancer and COPD, and healthy volunteers. Demographical data were recorded. Their body weight of 3 months ago was compared to present body weight. Blood samples were taken from all groups and lipid profiles and HgA1C levels were studied. Serums of the blood samples were separated and the levels of 3 biomarkers (resistin, visfatin, kimerin) which are released from fat tissue were studied. Data were evaluated statistically.

**Results:** This study consisted of 30 patients with non small cell lung cancer and 30 with COPD, and 30 healthy volunteers. Patients with COPD and lung cancer showed a statistically significant level of weight loss when compared to the control group ( $p < 0,001^*$ ). Cachexic patients presented a significant high level of resistin only, compared to group without weight loss ( $p = 0,006^*$ ). Resistin level was significantly high in COPD patients ( $p = 0,002^*$ ). Visfatin level was significantly high in the control group ( $p = 0,009^*$ ). High level of biomass exposure results in a significant rise of the resistin level in patient groups ( $p = 0,007^*$ ) and results in a significant drop of the visfatin level ( $p = 0,001$ ). Also, high exposure to asbestos soil results in the drop of visfatin levels ( $0,001^*$ ). There are no significant findings for weight loss and other variables of all groups related to kimerin level. It is also discovered that there is no relation between the type of the lung cancer, stage of the lung cancer, T stage, N stage, M stage, and resistin, visfatin and kimerin levels.

**Discussion:** This study concluded that resistin, visfatin, kimerin cannot be used as a potential biomarker in patients with lung cancer and COPD; those molecules cannot be used as an indicator of disease stage or cachexia. It is evaluated as a different result in literature that visfatin level was high in the control group, in people having little exposure of biomass and asbestos soil and in highly-educated people.

**Keywords:** Lung cancer, COPD, cachexia

This thesis is supported by Necmettin Erbakan University Scientific Research Projects Coordination by the project number 141518016.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....</b>	<b>ix</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>1</b>
2.1 Akciğer kanseri.....	1
2.1.1.Epidemiyoloji.....	2
2.1.2.Etiyoloji.....	2
2.1.2.1.Sigara.....	2
2.1.2.2. Yaş, Cinsiyet ve Irk.....	3
2.1.2.3.Mesleki ve Çevresel Faktörler.....	3
2.1.2.3.Sosyoekonomik Durum.....	4
2.1.2.3.Akciğer Hastalıkları.....	4
2.1.2.3.Genetik.....	4
2.1.3.Klinik Semptom ve Bulgular.....	5
2.1.4.Tanı Yöntemleri.....	6
2.1.4.1.Direk Grafi.....	6
2.1.4.2.Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	6
2.1.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	6
2.1.4.4.Pozitron Emisyon Tomografisi (PET).....	7
2.1.4.5. Balgam Sitolojisi.....	7

2.1.4.6. Bronkoskopi ve Endobronşial Ultrasonografi (EBUS).....	7
2.1.4.7. Transtorasik Akciğer Biyopsisi .....	8
2.1.4.8. Mediastinoskopi, Torakotomi ve Torakoskopi .....	8
2.1.5. Akciğer Kanserinde Histopatoloji.....	9
2.1.6. Evreleme.....	11
2.1.7. Tedavi ve Prognoz.....	14
<b>2.2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) .....</b>	<b>16</b>
2.2.1. KOA Epidemiyolojisi.....	16
2.2.2. KOA Risk Faktörleri.....	18
2.2.2.1. Sigara.....	18
2.2.2.2. Mesleki Maruziyet ve Hava Kirliliği.....	19
2.2.2.3. KOA ve Beslenme .....	20
2.2.2.4. Enfeksiyonlar.....	20
2.2.2.5. Genetik Faktörler.....	20
2.2.3. KOA'da Patoloji ve Patofizyoloji.....	21
2.2.4. KOA'da Genetik polimorfizm.....	22
2.2.5. Tanı.....	23
2.2.5.1. Semptomlar.....	23
2.2.5.2. Fizik muayene.....	25
2.2.5.3. KOA'da Spirometrik Bulgular ve Evreleme.....	26
2.2.5.4. Alevlenme Riskinin Değerlendirilmesi.....	27
2.2.5.5. Birleşik KOA Değerlendirilmesi.....	27
2.2.6. KOA Tedavisi.....	29
<b>3. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>32</b>
<b>4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....</b>	<b>33</b>
<b>5. BULGULAR.....</b>	<b>34</b>



<b>6.TARTIŞMA.....</b>	<b>66</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>71</b>



## TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
Tablo 1. Akciğer Tümörlerinin WHO / IASLC Patolojik Sınıflaması	10
Tablo 2. IASLC/ ATS / ERS akciğer adenokarsinomu sınıflandırması	11
Tablo 3. Akciğer kanseri TNM sınıflaması	12
Tablo 4. Akciğer kanserinde evreleme	13
Tablo-5. Küçük hücreli akciğer kanserinde evreleme	14
Tablo-6. Dünyada En Sık Görülen Ölüm Nedenleri (2010)	17
Tablo-7. KOAH'da risk faktörleri	18
Tablo8. mMRC dispne skalası	23
Tablo 9. KOAH'da hava akımı kısıtlamasının şiddeti	26
Tablo 10. GOLD 2014 birleşik değerlendirme sistemine göre stabil KOAH'ta tedavi seçenekleri	30
Tablo 11.1 Hastaların çalışma gruplarına göre demografik özellikleri	38
Tablo 11.2 Hastaların çalışma gruplarına göre biyokimya ve klinik ölçüm değerleri	42
Tablo 11.3 Cinsiyete göre marker ölçümleri	48
Tablo 11.4 Eğitim düzeyine göre marker ölçümleri	49
Tablo 11.5 Meslek gruplarına göre marker ölçümleri	50
Tablo 11.6 Sigara/alkol kullanımı, biomass ve aktoprak maruziyeti durumlarına göre marker ölçümleri	51
Tablo 11.7 Komorbidite ve KOAH durumlarına göre marker ve biyokimya ölçümleri	53
Tablo 11.8 %5 kilo kaybına göre çeşitli ölçüm değerleri	55
Tablo 11.9 %10 kilo kaybına göre çeşitli ölçümler	57
Tablo 11.10 Marker ölçümleri arasındaki değerleri	58
Tablo 11.11 Akciğer CA ve KOAH hastası olan kişilerde ölçüm değerleri	60
Tablo 11.12 KOAH tipine göre marker ölçümleri	62

Tablo 11.13 Akciğer CA ve KOAH hastaları ayrıntısında kilo kaybı %10 olma durumuna göre marker değerleri	63
Tablo 11.14 KOAH hastalarında GOLD evrelerine göre marker değerleri	64
Şekil-1. CAT (COPD Assessment Test, KOAH Değerlendirme Testi )	25
Şekil 2. KOAH şiddetinin güncellenmiş birleşik değerlendirilme tablosu	28
Şekil 3.1 Hastaların cinsiyet oranları	34
Şekil 3.2 Hastaların medeni durumları	35
Şekil 3.3 Hastaların eğitim durumları	35
Şekil 3.4 Hastaların meslek grupları	36
Şekil 3.5 Çalışma gruplarının cinsiyetlere göre oranları	39
Şekil 3.6 Çalışma gruplarının sigara içme durumuna göre dağılımı	39
Şekil 3.7 Çalışma gruplarının %5 kilo kaybı oranları	40
Şekil 3.8 Çalışma gruplarının %10 kilo kaybı oranları	40
Şekil 3.9 Çalışma gruplarına göre kullanılan sigara miktarı (pk-yıl)	43
Şekil 3.10 Çalışma gruplarına göre aktoprak maruziyet yılı ortalamaları	43
Şekil 3.11 Çalışma gruplarına göre kilo kaybı ortalamaları (%)	44
Şekil 3.12 (a ve b) Çalışma gruplarına göre resistin ortalamaları	45
Şekil 3.13 (a ve b) Çalışma gruplarına göre visfatin ortalamaları	45
Şekil 3.14 Çalışma gruplarına göre kimerin ortalamaları	46
Şekil 3.15 Çalışma gruplarına göre HDL ortalamaları	47
Şekil 3.16 Çalışma gruplarına göre HbA1c ortalamaları	47
Şekil 3.18 Eğitim düzeyine göre visfatin değerleri	49
Şekil 3.19 Biomass maruziyetine göre resistin ortalaması	52
Şekil 3.20 Biomass maruziyetine göre visfatin ortalaması	52
Şekil 3.21 Kilo kaybı durumuna göre resistin değerleri	54
Şekil 3.22 %5 kilo kaybına göre aktoprak maruziyeti değerleri	56

Şekil 3.23 %5 kilo kaybına göre resistin değerleri	56
Şekil 3.24 Akciğer CA hastalarında yaş ile kimerin değerleri arasındaki ve saçılım grafiği	59
Şekil 3.25 KOAH hastalarında FEV1 değeri (%) ve kimerin arasındaki ve saçılım grafiği	59
Şekil 3.26 Her iki hastalığın (AC CA+KOAH) görüldüğü vakalarda marker değerleri	61
Şekil 3.27 KOAH hastalarında tiplere göre marker değerleri	62
Şekil 3.28 Kilo kaybı %10 olan KOAH hastalarında visfatin değerleri	63
Şekil 3.29 KOAH hastalarında GOLD evrelerine göre marker değerleri	65
Şekil 3.30 Akciğer CA hastalarında hastalık evrelerine göre marker değerleri	65

## KISALTMALAR

$\alpha$ 1AT	:Alfa1 anti-tripsin
ATS	:American Thoracic Society
BT	:Bilgisayarlı tomografi
CAT	:COPD Assessment Test
CACS	: Cancer anorexia-cachexia syndrome
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü,WHO
EBUS	:Endobronşial Ultrasonografi
ERS	: European Respiratory Society
FEV1	:Forced Expiratory Volume in One Second
FVC	: Forced Vital Capacity
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease
HDL	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein
IASLC	:International association for the study of lung cancer
İKS	:İnhale kortikosteroid
KOAH	:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri
LABA	:Uzun etkili beta agonist
LAMA	:Uzun etkili muskarinik agonist
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
mMRC	:Medical council research
MRG	:Manyetik rezonans görüntüleme
NEÜ	:Necmettin Erbakan Üniversitesi
NAMPT	: Nikotinamid fosforibosiltransferaz
PET	:Pozitron emüsyon tomografisi
SABA	:Kısa etkili beta agonist
SAMA	:Kısa etkili muskarinik agonist
SFT	:Solunum fonksiyon testi
SUV	:Standart uptake volume
TBAB	: transbronşiyal akciğer biyopsisi
TBİA	:Transbronşiyal iğne aspirasyonu
TNF- $\alpha$	:Tümör nekrozis faktör- $\alpha$
VATS	:Video eşliğinde torakoskopik cerrahi
VKİ	:Vücut kitle endeksi

## 1.GİRİŞ

Akciğer kanseri ve KOAH mortalite ve morbidite yönünden tüm dünyada en sık görülen hastalıklar arasında yer almaktadır. Akciğer kanseri genellikle tanı konulduğu zaman ileri evredir ve başarılı tedavi şansı çoğu hastada olmamaktadır. KOAH kronik ve progresif seyirli bir hastalık olmakla birlikte kişinin yaşam kalitesini ciddi anlamda etkilemektedir.

Akciğer kanserinde ve KOAH'ta hastalığın belirli aşamalarında kilo kaybı görülmektedir. Kaşeksi derecesinde kilo kaybı olan hastalarda hem tedavi başarısı azalmakta hem de hastanın yaşam kalitesi belirgin olarak azalmaktadır. Kilo kaybı hastaların genel nutrisyonel durumundan kaynaklandığı gibi hastalıklara özgü salınan sitokinler aracılığıyla da olmaktadır. Literatürde kanser hastalarında ve KOAH' ta kaşeksi ile ilgili yapılan çalışmalarda yağ dokusundan salınan adipokinler üzerinde çalışmalar yapılmış ve adipokinlerin kaşeksi ile ilgisi olabileceği öne sürülmüştür. İlk tespit edilen molekül leptin olmuş ve sonrasında birçok molekül ile çeşitli kanser türleriyle ilgili çalışmalar yapılmıştır. Akciğer kanserinde de daha önce leptin, adiponektin, resistin, visfatin gibi adipokinler ile çalışmalar yapılmış, KOAH'da ise leptin dışında başka moleküller ile pek çalışma yapılmamıştır. Bazı çalışmalar bu adipokinler ile kaşeksi arasında anlamlı sonuçlar vermiş ancak aksi yönde çalışmalar da mevcuttur.

Biz çalışmamızda akciğer kanserli ve KOAH'lı hastalarda resistin, visfatin ve kimerinin kilo kaybı ile ilişkisini incelemeyi amaçladık. Bu moleküllerin potansiyel bir biyomarkır olabilirliliğini, hastalık evresi ve diğer etkenler ile arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, 1900'lü yılların başında az sıklıkla görülen bir hastalık iken sigara kullanımının artması iler yüzyılın sonlarına doğru tüm dünyada en sık görülen ve

mortalitesi yüksek bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Halen tüm dünyada erkeklerde prostat kanserinden sonra ve kadınlarda meme kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser türüdür. Ancak mortalite açısından her iki cinste de en sık mortaliteye sebep olan kanser türüdür.

### **2.1.1.Epidemiyoloji**

Tüm dünyada 2012 yılında kanser nedeniyle ölen hastaların yaklaşık üçte biri akciğer kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Tüm kanser tanılarını yaklaşık %12 kadarını akciğer kanseri oluştururken, kanser nedeniyle olan ölümlerin yaklaşık %17'si de akciğer kanseri nedeniyle olmaktadır. Akciğer kanseri daha çok gelişmekte olan ülkelerin halk sağlığı sorunudur (Jemal et al. 2011; Siegel et al. 2011). Ülkemizde akciğer kanseri insidansı yüz binde 11,5 dir (Arslan S 2003). Ülkemizde yılda ortalama 30-40 bin akciğer kanseri nedeni ölüm olduğu tahmin edilmektedir. Dünya ile benzer şekilde akciğer kanseri tüm kanser türleri içinde mortalite açısından en ön sırada yer almaktadır (Fırat and Çelik 1998)

### **2.1.2.Etiyoloji**

Akciğer kanseri etiyolojisi multifaktöriyeldir. Eskiden beri yapılan çalışmalarla da desteklendiği üzere en büyük risk faktörü aktif veya pasif olarak sigara içiciliğidir. Diğer etiyolojik sebepler arasında ise radon gazı inhalasyonu, asbest maruziyeti, çevresel hava kirliliği, krom maruziyeti gibi sebepler sayılabilir.

#### **2.1.2.1.Sigara**

Akciğer kanseri vakalarının neredeyse tamamına yakını sigara içicisidir. Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riski sigara içmeyenlere göre 24-36 kat artmıştır. Kanser gelişimini sigaraya başlama yaşı, içilen sigara adedi, sigara içilen süre, içilen sigaranın veya tütünün tipi (puro, filtreli, filtresiz, nikotin içeriği) gibi faktörler etkilemektedir

(Jemal et al. 2002; Kaya, Güngör, and Gönüllü 1999). Sigara içiciliğinin yoğun olduğu toplumlarda yapılan çalışmalarda akciğer kanseri vakalarının %80-90 kadarının sigara içicisi olduğu ve bunların en az 20 yıl süreyle sigara içtiği belirtilmiştir .

#### **2.1.2.2. Yaş, Cinsiyet ve Irk**

Yaş akciğer kanseri gelişimi açısından risk faktörüdür ve 60-70'li yaşlarda akciğer kanseri görülme oranı artmaktadır. Irk olarak zencilerde beyazlara oranla daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Eskiden akciğer kanseri erkeklerde sık olarak grlen bir kanser türü olarak bilinse de son zamanlarda toplumlarda değişen sigara içme alışkanlığı ile kadınların da daha çok sigara içmesi nedeniyle bu oran eşitlenmiştir.

#### **2.1.2.3.Mesleki ve evresel Faktörler**

Akciğer kanseri sebepleri arasında hava kirliliğinin rolü olduğu konusu net değildir.Tartışmalıdır. evre kirliliği olan bölgelerde yaşayan popülasyonda yapılan araştırmalarda akciğer kanserinin daha sık görülmesi, kentsel yaşam alanlarında akciğer kanserine daha fazla rastlanması akciğer kanseri ile hava kirliliği arasında ilişki olduğunu destekler niteliktedir.

Radon gazı toprakta doğal olarak var olan bir gazdır. Radyoaktif bir madde olan uranyumun parçalanması sonucu açığa çıkar. İyi havalanmayan yaşam alanlarında ve iş yerlerinde normale göre fazla miktarda bulunmaktadır. Bu gazın solunum yolunda epitel hücrelerinde yapısal değişikliğe sebep olarak kanser gelişmesine sebep olduğu gösterilmiştir (Samet and Nero 1989)

İş yerinde birçok fiziksel ve kimyasal karsinojenle karşılaşmak diğer bir risk faktörüdür Asbest ısıya, suya, aside dayanıklı lifli yapılı bir maddedir. Doğada doğal olarak bulunduğu gibi sanayide de sık kullanılan bir maddedir. Halk arasında beyaz toprak, aktoprak olarak bilinen, eskiden evlerde yalıtım malzemesi olarak kullanılan, sanayide birçok alanda kullanılan asbeste uzun süre maruz kalanlarda akciğer kanseri geliştiği gözlenmesi üzerine kullanımı azalmıştır. Tüm akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %4 kadarının asbest maruziyeti nedeniyle olduğu dşnlmektedir.(Omenn et al. 1986).



Arsenik, krom, asbest, nikel, kadmiyum, berilyum, silika ve motorin dumanını da akciğer kanseri etiyojisinde yeri olduğu bildirilmiştir (Straif et al. 2009; Omenn et al. 1986)

### **2.1.2.3.Sosyoekonomik Durum**

Düşük eğitim seviyesi olanlarda ve sosyoekonomik açıdan fakir toplumlarda diğer popülasyonlara göre akciğer kanseri görülme sıklığı daha fazladır. Bu durumun beslenme yetersizliği, sağlık imkanlarına ulaşım azlığı ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Mason et al. 2010).

### **2.1.2.3.Akciğer Hastalıkları**

Yapılan bazı çalışmalarda interstisyel fibrozisi olan hastalarda akciğer kanseri riskinin 14 kat arttığı belirtilmiştir. Pnömokonyozlarda ve özellikle KOAH'ta akciğer kanseri gelişimi için risk faktörü olarak söz edilmektedir (Robbins, Cotran, and Kumar 1984). Skar ve fibrozis oluşumuna sebep olan hastalıkların (interstisyel akciğer hastalıkları, tüberküloz, bronşektazi vb ...) epitel dokusunda metaplazik değişikliklere neden olduğu, bu metaplazik değişikliğin de uzun süren süreç içerisinde diferansiyon bozukluğuna ve akciğer kanseri gelişine sebep olduğu ileri sürülmüştür (Hyer and Silvestri 2000)

### **2.1.2.3.Genetik**

Çoğu hastalıkta olduğu gibi akciğer kanserinde de son zamanlarda genetik faktörlerin rolü olduğu vurgulanmıştır. Sigara içmeyen, ailesinde akciğer kanseri olan bir kişide akciğer kanseri gelişme olasılığı normal popülasyon ile karşılaştırıldığında 1,7 kat artmıştır. Sigara içen ve ailesinde akciğer kanseri olan birinde risk belirgin derece daha fazladır.

### 2.1.3.Klinik Semptom ve Bulgular

Hastalığın evresi ve semptomları arasında yakın ilişki vardır. Akciğer kanseri sinsi bir hastalıktır ve erken evrelerde semptomsuzdur. Hastaların yaklaşık % 5 kadarı asemptomatiktir. Rutin incelemeler esnasında tanı alır. Semptomatik olduğu zaman hastalık genellikle ileri evrede olmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğu semptomatik olduğu zaman tanı almaktadır. Öksürük, nefes darlığı, hemoptizi ve göğüs ağrısı gibi solunum sistemini ilgilendiren asıl tümörle ilgili olan özellikli yakınmalar var olduğu gibi bazı semptomlar ise daha çok metastazı düşündüreren halsizlik, kilo kaybı, güç kaybı ve ateş gibi non-spesifik yakınmalardır. Akciğer kanserli hastalarda klinik belirtiler 4 ana grupta sınıflandırılmıştır.

- 1) Tümörün lokal büyümesine bağlı şikayetler: Öksürük, nefes darlığı, hemoptizi ve göğüs ağrısı
- 2) Tümörün toraks içi yayılımına bağlı şikayetler: Rekürren laringeal sinir invazyonuna bağlı ses kısıklığı, frenik sinir tutulumuna bağlı nefes darlığı, brakial pleksus tutulumuna bağlı omuz ve kol ağrısı, Horner sendromu gelişebilir. Göğüs duvarı invazyonuna bağlı plöritik ağrı, plevral effüzyona bağlı nefes darlığı gelişebilir. Damar invazyonuna bağlı vena kava superior sendromu ve intratorasik organ tutulumuna bağlı ani başlangıçlı aritmi, kalp tamponatı, yutma güçlüğü gelişebilir.
- 3) Uzak metastazlara bağlı şikayetler: Kemik metastazına bağlı kemik ağrıları, karaciğer metastazlarına bağlı halsizlik ve kilo kaybı, beyin metastazına bağlı baş ağrısı ve epileptik nöbet
- 4) Paraneoplastik sendromlar: hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu, Cushing sendromu, çomak parmak, hipertrofik osteoartropati, Eaton Lambert sendromu, hematolojik problemler (anemi, trombositoz, eozinofili ) paraneoplastik sendromlar içerisinde daha sık görülenleridir

## **2.1.4.Tanı Yöntemleri**

### **2.1.4.1.Direk Grafi**

2 yönlü akciğer grafisi akciğer kanseri görüntülenmesinde ilk başvurulacak kolay, non-invaziv, ucuz bir tanı yöntemidir. Primer kitleyi düşündüren görünümlemler olduğu gibi hiler dolgunluk, plevral efüzyon, atelektazi gibi akciğer kanserini düşündürür bulgular direk grafide izlenebilecek görünümlemlerdir.

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

Bilgisayarlı tomografi akciğer kanseri tanısında, akciğer kanseri tanısı konan hastalarda tümörün çevre dokular ile ilişkisini göstermede, akciğer kanseri evrelemede yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Toraks BT de tümörün mediasteni, kalbi, büyük damarları, trakeayı, özefagusu ve karınayı tutup tutmamasına bağlı olarak tümörün rezektabilitesinin değerlendirilmesi açısından bilgi sağlar.

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

MRG yağlı dokuyu iyi göstertmesi, mediastendeki yapıların birbiri ile olan ilişkisini ayrıntılı gösterebilmesi, özellikle vasküler ve göğüs duvarı invazyonu iyi göstermesi , apeks ve diyafragma bölgelerinde BT den daha iyi sonuç vermesi nedeniyle tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle pankoast tümörlerinde damar ve brakial pleksus tutulumunu en iyi gösteren tanı yöntemi MRG'dir. Günümüzde daha çok kuşku kemik, karaciğer, beyin ve adrenal metastazların tutulumunu belirlemede kullanılmaktadır.

#### **2.1.4.4.Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)**

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), hücrelerin metabolik aktivitelerinin bir glukoz analogu olan FDG (18-Fluoro deoksi glukoz) kullanılarak görüntülenmesi esasına dayanan non-invaziv bir yöntemdir. Glukoz tüketimi standart uptake volume (SUV) adlı bir birimlendirme ile ölçülür. Metabolik aktivitesi yüksek olan tümör , infeksiyon alanı gibi dokularda SUV değeri yüksek çıkar. Bu şekilde lezyonun natürü non-invaziv bir şekilde belirlenmeye çalışılır.

#### **2.1.4.5. Balgam Sitolojisi**

Akciğer kanseri tanısında ilk yapılması gereken basit, kolay tekrar edilebilir, ucuz, non-invaziv bir tanı yöntemidir. Optimal bir değerlendirme için en az 3 örnek alınması önerilmektedir. Endobronşiyal santral yerleşimli lezyonlarda tanı koyma olasılığı artmaktadır. Ayrıca bronkoskopi sonrası postbronkopik balgamın da sitolojik incelemesinin tanı şansını artırdığı ifade edilmektedir.

#### **2.1.4.6 Bronkoskopi ve Endobronşial Ultrasonografi (EBUS)**

Akciğer kanseri tanısında bronkoskopik inceleme en sık başvuru yöntemlerinin başında gelmektedir. Santral yerleşimli endobronşiyal lezyonu olan hastalarda tanı koyma şansı daha yüksektir. Periferik lezyonu olanlarda bronkoskopik olarak transbronşiyal akciğer biyopsisi yapılabilir ancak tanı olasılığı daha azdır. Bronkoskopik olarak akciğer kanseri tanısı için örnekleme yapılabildiği gibi, endobronşiyal tedavi gibi imkânları da vardır. Bronkoskopik işlem esnasında bronş lavajı, forseps biyopsi, fırçalama, transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) ve transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB) gibi akciğer kanseri tanısında önemli çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Yapılan bir araştırma sonucu tüm bu işlemlerin hepsi kombine edildiği zaman bronkoskopinin tanısallık değeri %89,8'e kadar çıkmaktadır. (Tanı 2006)

Endobronşial ultrasonografi (EBUS) ,konvansiyonel bronkoskopun ucuna bir ultrason probu yerleştirilmesi ile geliştirilmiş son zamanlarda kullanıma giren bir yöntemdir. Periferik lezyonların ultrason eşliğinde görüntülenerek biyopsi yapılma olanağı sağladığı gibi, mediastendeki lenf bezlerinden de tanı veya evreleme amaçlı görerek biyopsi alma olanağı sağlaması nedeniyle önemli bir tanı yöntemidir. 3 cm'den büyük lezyonlarda tanı oranı EBUS yardımıyla %93'e kadar ulaşmaktadır (Kurimoto et al. 2004).

#### **2.1.4.7. Transtorasik Akciğer Biyopsisi**

Bronkoskobik olarak ulaşılamayan daha çok akciğerin periferinde yer alan lezyonlara görüntüleme yöntemleri aracılığı ile ince iğne aspirasyon sitolojisi veya tru-cut biyopsisi ile biyopsi yapılabilmektedir. Tru-cut biyopsinin tanısal değeri aspirasyon sitolojisine göre daha yüksektir .

#### **2.1.4.8. Mediastinoskopi, Torakotomi ve Torakoskopi**

Daha önce bahsedilen non-invaziv veya minimal invaziv yöntemler ile tanı konulamamış veya evrelemesi yapılamamış olgularda mediastinoskopi, VATS (Video eşliğinde torakoskopik cerrahi) ve torakotomi ile tanı konabilmektedir. Ancak bunlar diğer yöntemlere göre daha invazivdir ve cerrahi prosedürler içermektedir.

Mediastinoskopi suprasternal alandan küçük bir kesi ile anterior mediastene girilerek yapılan bir işlemdir ve bu alandaki paratrakeal, hiler, karinal, supraaortik, lenf bezleri ile trakea ve vasküler yapılar çevresindeki lezyonlara ulaşılabilir. Bu alanlardan yapılacak örneklemeler ile tanı veya evreleme yapılabilmektedir. (Ökten 2003).

VATS, mediastinoskop ile ulaşılamayan alanlara kolaylıkla ulaşmayı sağlayan torakotomiye göre daha az invaziv, maliyeti daha düşük, hastanede kalış süresi ve morbidite daha az olan bir yöntemdir .

Torokotomi, radyolojik bulguları ve mevcut risk faktörleri akciğer kanserini düşündüren , fakat tüm yapılan tetkiklerle kesin tanı konulamamış olgularda tanı

amacıyla; metastaz taramaları negatif olup, operasyon düşünölen olgularda ise rezeksiyon amacıyla yapılabilir. Tanı için en son başvurulacak işlem olmalıdır.

### 2.1.5. Akciğer Kanseriinde Histopatoloji

Hastalığın kesin tanısının konulmasında ,prognozunun tayini ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde histopatolojik değerlendirme son derecede önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün akciğer tümörleri sınıflaması ilk olarak 1981 yılında yapılmış sonra 2004 yılında yeniden güncellenmiştir. (Tablo 1). 2011 yılında IASLC, ATS ve ERS tarafından 2004 yılındaki DSÖ sınıflaması temel alınarak akciğer adenokanseri sınıflaması tekrar revize edilmiştir. (Tablo 2).

Akciğer kanseri klasik olarak hücre tipi olarak iki ana alt gruba ayrılmıştır. Bunlar küçük hücreli akciğer karsinomu ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHKDAK)'dur. Major tipler olan skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom; küçük hücreli dışı akciğer karsinomu grubu içerisinde yer almaktadır. Genel dağılıma bakıldığında küçük hücreli dışı akciğer karsinomları tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır (Kumar, Abbas, and Aster 2012).

Skuamöz hücreli karsinom uzun yıllar tüm akciğer kanserleri arasında en sık görölen olarak ifade edilse de son yıllarda sigara içme alışkanlığında değişmeye paralel olarak yerini adenokansere devretmiştir . Ülkemizde net veriler olmamakla birlikte en sık skuamöz hücreli karsinom görölmektedir. Küçük hücreli karsinom, genellikle sigara içenlerde görölmekte ve akciğer kanserlerinin %20-25'ini oluşturmaktadır. Erken ve yaygın metastaz gösteren agresif bir tümördür. Adenokanser, özellikle genç yaş, kadın cinsiyet ve sigara içmeyen grupta daha sık görölür. Büyük hücreli akciğer kanseri, tüm akciğer kanserlerinin %9'unu oluşturmaktadır. DSÖ tarafından sitolojik diferansiyasyon göstermeyen, herhangi bir kategoriye giremeyecek kadar indifferansiye tümör olarak tanımlanmıştır. Genellikle periferik yerleşimlidir. Erken fazda uzak metastaz yapabilir.

**Tablo 1. Akciğer Tümörlerinin WHO / IASLC Patolojik Sınıflaması**

(\* World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press. Lyon 2004.)

<b>Küçük hücreli karsinom</b>	<b>Adenoskuamöz karsinom</b>
<b>Skvamöz hücreli karsinom</b>	<b>Sarkomatoid karsinom</b>
Papiller	Pleomorfik karsinom
Berrak hücreli	İğ hücreli karsinom
Küçük hücreli	Dev hücreli karsinom
Bazaloid	Karsinosarkom
<b>İnvaziv adenokarsinom</b>	Pulmoner blastom
Lepidik baskın	<b>Karsinoid tümör</b>
Asiner baskın	Tipik karsinoid
Papiller baskın	Atipik karsinoid
Mikropapiller baskın	<b>Tükrük bezi tipindeki karsinomlar</b>
Mukus üreten solid baskın	Mukoepidermoid karsinom
<b>İnvaziv adenokarsinom varyantları</b>	Adenoidkistik karsinom
İnvazivmüsinöz adenokarsinom	Epitelyal-miyoepitelyal karsinom
Kolloid adenokarsinom	<b>Preinvaziv lezyonlar</b>
Fötal adenokarsinom	Skvamöz hücreli insitu karsinom
Enterik adenokarsinom	Atipik adenomatöz hiperplazi
<b>Büyük hücreli (BH) karsinom</b>	Diffüz idiyopatik pulmoner
BH Nöroendokrin karsinom	Nöroendokrin hücre hiperplazisi
BH Kombine nöroendokrin karsinom	
Bazaloid karsinom	
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom	
Berrak hücreli karsinom	
Rabdoid fenotipinde BH karsinom	

**Tablo 2 : IASLC/ ATS / ERS 2011 akciğer adenokarsinomu sınıflandırması**

(\* International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2011; 6:244 )

<b>Preinvaziv lezyonlar</b> -Atipik adenomatöz hiperplazi -İn situ adenokarsinom ( $\leq 3$ cm, önceki bronkoalveolar karsinom) Nonmüsinöz Müsinöz Mikst müsinöz/nonmüsinöz	<b>İnvaziv adenokarsinom</b> -Lepidik (önceki nonmüsinöz bronkoalveolar pattern, $>5$ mm invazyon) -Asiner -Papiller -Micropapiller -Müsin üreten solid
<b>Minimal invaziv adenokarsinom(<math>\leq 3</math>cm lepidik baskın tümör , <math>\leq 5</math>mm invazyon)</b> -Nonmüsinöz -Müsinöz -Mikst müsinöz/nonmüsinöz	<b>İnvaziv adenokarsinom varyantları</b> -İnvaziv müsinöz adeokarsinom -Kolloid -Fetal (düşük ve yüksek evreli) -Enteric

### 2.1.6.Evreleme

Akciğer kanserinde tedavi planlaması prognoz tayini hastalığın evresine göre değişmektedir. Uluslararası kabul gören evreleme sistemi tümörün TNM sistemi ile evrelendirilmesidir. TNM evreleme sistemi, primer tümörün büyüklüğü ve yayılımını (T), bölgesel lenf nodu tutulumunu (N), uzak metastaz varlığını ya da yokluğunu (M) belirler. Kanser yayılımının anatomik kapsamını göstermek için en yaygın olarak kullanılan evreleme sistemi TNM sistemidir (Goldstraw 2009). TNM evreleme sistemi Tablo 3'te gösterilmiştir.



### Tablo 3. Akciğer kanseri TNM sınıflaması

(\* The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2009;4:1049-59.)

<b>Primer Tümör (T)</b>	
<b>TX</b>	Balgam ya da bronkoalveloler lavajda malign sitoloji var fakat görüntüleme yöntemleri ya da bronkoskopide tümör kanıtı yok
<b>T0</b>	Primer tümör kanıtı yok.
<b>Tis</b>	Karsinoma in situ
<b>T1</b>	Tümör en büyük çapı $\leq 3$ cm, akciğer ya da visseral plevra ile çevrili, lobar bronşun daha proksimaline invazyon bulgusu yok (Bronşun yüzeyel duvarıyla sınırlı süperfisyal tümörler ana bronla ulaşsa bile T1 olarak değerlendirilir)
	<b>T1a:</b> Tümör en büyük çapı $\leq 2$ cm
	<b>T1b:</b> $2 \text{ cm} < \text{tümör en büyük çapı} \leq 3 \text{ cm}$
<b>T2</b>	$3 \text{ cm} < \text{tümör en büyük çapı} \leq 7 \text{ cm}$ , karinaya 2 cm ve daha fazla uzaklıkta ana bronş tutulumu, visseral plevra invazyonu, hilusa uzanan fakat tüm akciğeri kapsamayan obstrüktif atelektazi ya da pnömoni
	<b>T2a:</b> $3 \text{ cm} < \text{tümör en büyük çapı} \leq 5 \text{ cm}$
	<b>T2b:</b> $5 \text{ cm} < \text{tümör en büyük çapı} \leq 7 \text{ cm}$
<b>T3</b>	Tümör en büyük çapı $< 7$ cm, göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diafragma, frenik sinir, medias-tinal plevra, parietal perikard invazyonu, ana bronşun karinaya 2 cm den daha az yakınlıkta invazyonu (karina tutulumu yok), tüm akciğeri kapsayan total atelektazi ya da obstrüktif pnömoni, aynı lobta tümördenano-tomik olarak ayrı tümör nodülleri varlığı
<b>T4</b>	Her hangi bir boyuttaki tümörde Mediasten, kalp, büyük damar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karina, aynı taraf farklı lobta tümör nodül ya da nodülleri varlığı.
<b>N (Bölgesel Lenf Nodu)</b>	
<b>Nx</b>	Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi
<b>N0</b>	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
<b>N1</b>	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün doğrudan yayılması ile intrapulmoner lenf bezlerinin tutulması

- N2** Aynı taraf medyastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
- N3** Karşı taraf medyastinal, hiler, aynı veya karşı taraf supraklavikuler veya skalen lenf bezi metastazı

**M (Uzak Metastaz)**

- Mx** Metastaz değerlendirilemedi
- M0** Metastaz kanıtı yok
- M1a** Malign plevral veya perikardiyal sıvı veya nodul ile birlikte olan tümör veya karşı akciğerde tümöral nodüllerin olması
- M1b** Toraks dışı (akciğer, plevra, perikard) veya uzak organ metastaz varlığı

**Tablo 4. Akciğer kanserinde evreleme**

(\* The IASLC lung cancer staging Project: Proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2009; 4: 1049-59.)

<b>Okült karsinoma</b>	Tx	N0	M0
<b>Evre 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Evre IA</b>	T1a-T1b	N0	M0
<b>Evre IB</b>	T2a	N0	M0
<b>Evre IIA</b>	T1a,T1b,T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
<b>Evre IIB</b>	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Evre IIIA</b>	T1a,T1b,T2a,T2b	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
	T4	N0,N1	M0
<b>Evre IIIB</b>	T4	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
<b>Evre IV</b>	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a veya M1b

KHAK cerrahi, hastalığın tedavisinde sınırlı bir yere sahip olduğundan evrelemede TNM sistemi kullanılmamakta en sık “Sınırlı” ve “yaygın” hastalık ikili evreleme sistemi kullanılmaktadır.

Tümör bir hemitoraksa sınırlı; aynı ya da karşı taraf hiler, mediastinal ve supraklavikular lenf bezi metastazı; aynı taraf plevral effüzyon (sitoloji +/-) “sınırlı hastalık” (TNM'ye göre Evre I, II, III) olarak değerlendirilirken, sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümör ise “yaygın hastalık” (TNM'ye göre Evre IV) olarak belirtilmiştir (Stahel et al. 1989).

### **Tablo 5.Küçük hücreli akciğer kanserinde evreleme**

\* Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer—what limits limited disease? Micke, Patrick et al. Lung Cancer , Volume 37 , Issue 3 , 271 - 276

#### **Sınırlı**

Primer tümör bir hemitoraksda, aynı taraf hiler LAP  
Aynı veya karşı taraf supraklavikular veya mediastinal LAP  
Atipik hücre içermeyen plevral sıvı

#### **Yaygın**

Karşı akciğer metastazı  
Karaciğer, kemik, beyin metastazı  
Plevral sıvıda malign hücre

### **2.1.7.Tedavi ve Prognoz**

KHAK ve KHDAK klinik davranış ve biyolojik aktiviteleri birbirinden çok farklıdır. Küçük hücreli akciğer karsinomu tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık yüzde %15-20'sini oluşturmaktadır. Bu tip; erken metastaz yapması ve yüksek oranda radyosensitif veya kemosensitif olması önemli özellikleridir. Genellikle tanı anında ileri evre oldukları için sınırlı hastalık aşamasında yakalanıp cerrahi yapılan grup çok azdır. Son 20-30 yılda kullanıma giren kemoterapi ve radyoterapi protokolleri ile yaşam süresi bir miktar uzasa da yüz güldürücü sonuçlar elde edilememektedir .

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu ise yaklaşık %80 oranla akciğer kanserlerinin çoğunluğunu oluşturmaktadır. Hastalık çoğu zaman tanı konulduğu anda ileri evrededir ve

uzak metastazlar mevcuttur. Bu tip ileri evre vakalarda cerrahi rezeksiyon fayda sağlayan bir tedavi seçeneği değildir. Erken evre KHDAK olan hastalarda yapılacak cerrahi hastalığın kür olmasını sağlayacak en etkili tedavi yöntemidir. Lokal ileri hastalık olanlarda ise önce sistemik tedaviler ile hastalığın evresi geriletılarak yapılacak cerrahi hastalarda sağkalım süresini artırmaktadır.

Akciğer kanserinde prognozu etkileyen en önemli 3 durum ; hastalığın tipi, evresi ve performans durumudur. KHAK hızla ilerleyen oldukça agresif bir tümördür. Tedavisiz ortalama sağ kalım 2-4 ay gibi çok kısa bir süredir. KHAK'nin kemoterapi ve radyoterapiye çok iyi yanıt vermektedir ancak ilaç kesildikten sonraki dönemde nüks erken dönemde olması önemli bir problemdir. IASLC'nin yeni evreleme sistemin datasına göre KHDAK'de medyan sağkalım süreleri; evre 1A'da 60 ay, 1B'de 43 ay, 2A'da 34 ay, 2B'de 18 ay, 3A'da 14 ay, 3B'de 10 ay ve evre 4'de 6 ay olup evrenin en önemli prognostik faktör olduğu ve sağkalımı direkt olarak etkilediği görülmektedir (Goldstraw et al. 2007)

## 2.2.Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ)

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ); zararlı gaz ve partiküllere karşı havayolları ve akciğerin artmış kronik inflamatuvar yanıtı ile ilişkili ve genellikle ilerleyici özellikteki kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize, yaygın, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Alevlenmeler ve komorbiditeler hastalığın şiddetine katkıda bulunur (GOLD 2014)

KOAİ hastalarında en sık görülen semptomlar uzun süren öksürük, eforla artan nefes darlığı ve kronik balgam çıkarmadır. Solunum fonksiyon testlerinin yeri KOAİ tanısında önemlidir ve tanı için yapılması gereken zorunlu bir testdir. Belirtilen semptomları olan ve risk faktörlerine maruziyet hikayesi bulunan orta-ileri yaşta kişilerde hava yolu darlığını göstermek (post bronkodilatör FEV<sub>1</sub> / FVC < %70) tanıyı doğrular (GOLD 2014)

### 2.2.1.KOAİ Epidemiyolojisi

Geçmişteki KOAİ tanımındaki belirsizlikler nedeniyle prevalans , morbidite ve mortalite verilerinin elde edilmesinde zorluklar yaşanmaktadır. Tüm dünyada ölümlerin en sık sebeplerinden bir tanesi ve hastalığı bağlı yaşam kalitesinde azalmaya sebep olan önemli bir hastalıktır. Tanı koymadaki karşıklığı rağmen son 30 yılda KOAİ prevalansında belirgin artış olduğu gözle görülmektedir. 2010 yılı için yapılan bir çalışmaya göre tüm dünyada yıllık 3 milyona yakın KOAİ nedeniyle ölüm olmaktadır. Tüm ölüm nedenleri arasında KOAİ 3. sırada yer almaktadır . (Tablo 6) . Hava akımı kısıtlamasını gösterecek objektif ortak kabul edilmiş bir değerlendirme yöntemi olmaması nedeniyle KOAİ' in sıklığının tam olarak belirlenmesinde sorun yaşanmaktadır. 12 ülkede yapılan BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) çalışmasında, 40 yaş üstü nüfusta KOAİ prevalansının, sabit oran ölçütü (post bronkodilatör FEV<sub>1</sub>/FVC < %70) kullanıldığında %25'lere ulaştığını, GOLD evre II+ ölçütü (post bronkodilatör FEV<sub>1</sub>/FVC < %70 ve FEV<sub>1</sub> < bekleninin %80'i) kullanıldığında ise bu oranın %10,1 olduğu (erkeklerde % 11,8, kadınlarda %8,5) gösterilmiştir (Buist et al. 2007). Spirometrik olarak sabit bir oranın kullanılması ileri yaşlarda bu değerlerin fizyolojik olarak da azalması

nedeniyle ileri yaşlarda fazla tanı konmasına , aksine orta yaşlarda semptomu olan ve KOAH gelişen hastaların da geç tanı almasına sebep olduğu vurgulanmaktadır. Bu nedenle, tanıda spirometrinin yanında, risk faktörlerine maruziyet ve solunumsal semptomların varlığı veya FEV1değerinin beklenenin <math>\leq 80\%</math>i ölçütlerini dikkate almak gerekmektedir.

KOAH ile ilgili çalışmaların yapıldığı ülkeler genellikle gelişmiş ülkeler olması nedeniyle bu ülkelerde pek fazla risk faktörü olarak göz önünde olmayan , ısınma ve yemek pişirme amacıyla kullanılan odun ,kömür, tezek gibi organik kökenli maddelerin (BİOMASS ) kullanımına bağlı maruziyet de dikkate alınırsa muhtemelen bizim ülkemizde ve diğer gelişmekte olan ülkelerdeki KOAH prevalansının daha yüksek olduğu ifade edilebilir.

### **Tablo 6. Dünyada En Sık Görülen Ölüm Nedenleri (2010)**

\* Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2095-128.

Hastalıklar	Ölüm sayısı N(x bin)	2010 %	1990-2010 arası mortalitede (%) değişim (%)
1.İskemik kalp hastalıkları	7029.3	(13.3)	35
2.İnme	5874.2	(11.1)	26
3.KOAH	2899.9	(5.5)	-7
4.Alt solunum yolu enfeksiyonları	2814.4	(5.3)	-18
5.Akciğer kanseri	1527.1	(2.9)	48
6. HIV/AIDS	1465.4	(2.8)	396
7.Diyare	1445.8	(2.7)	-42
8.Yol kazaları	1328.5	(2.5)	47
9. Diyabet	1281.3	(2.4)	93
10. Tüberküloz	1196.0	(2.3)	-18
Küresel toplam (tüm nedenlerden)	52769.7	(100.0)	13.5

### 2.2.2. KOAH Risk Faktörleri

KOAH etiyojisinde multifaktöriyel etkenlerin söz konusu olduğu bir hastalıktır. Diğer birçok hastalıkta olduğu gibi genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel maruziyetin katkısı ile geliştiği düşünölmektedir .Bu güne kadar etiyojisinde kesin olarak tanımlanmış tek genetik faktör  $\alpha$ -1 antitripsin eksikliğidir. KOAH' la ilişkisi kesin olarak gösterilmiş diğer risk faktörleri ise sigara içimi, iç ortam hava kirliliği ve mesleki maruziyettir. KOAH gelişimi ile ilgili risk faktörleri Tablo 7'te gösterilmiştir.

**Tablo 7. KOAH'da risk faktörleri**

<b>Çevresel Faktörler</b>	<b>Kişiyeye Ait Faktörler</b>
Sigara içimi	Genetik Faktörler
Aktif sigara içimi	Yaş
Pasif sigara içimi	Cinsiyet
Gebelikte annenin sigara içimi	Etnik faktörler
Mesleki Maruziyet	Akciğer büyüme ve gelişimi
Hava kirliliği	Hava yolu aşırı cevaplılığı
İç ortam	Atopi
Dış ortam	Düşük doğum ağırlığı
Sosyoekonomik faktörler	
Diyetle ilgili faktörler	
Yüksek tuzlu diyet	
Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı	
Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı	
Enfeksiyonlar	

#### 2.2.2.1 Sigara

Akciğer kanserinde olduğu gibi KOAH' ta da tüm dünyada en yaygın risk faktörü sigara dumanına maruziyettir. Sadece sigara değil sigara gibi diğer tütün türevleri de risk

faktörü olarak belirtilmektedir (pipo, puro, nargile ). Sigara içimi ile birlikte başlama yaşı, günlük kullanım miktarı gibi faktörlerde etkilemektedir. Cinsiyet açısından her iki cins de eşit oranda etkilenmekle birlikte son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda kadınların daha kolay etkilendiği ve daha kolay hastalık oluştuğu belirtilmektedir (SILVERMAN et al. 2000). Tüm sigara içen popülasyonun sadece %15-20 sinde KOAH gelişmesi bazı kişilerin sigara dumanına daha duyarlı olduğunu düşündürmektedir. Sigara içenlerde normal popülasyona göre FEV1'deki azalma daha fazladır ve mortalite hızı daha büyüktür. 3. dekattan sonra sonra sağlıklı kişilerde bile yıllık olarak FEV1 değerlerinde 20-40 ml arasında bir düşüş meydana gelmesi olağan bir durumdur. Ancak sigara dumanına maruz kalanlarda (aktif veya pasif içicilik ) FEV1 deki bu azalmanın değeri daha fazla olmaktadır ve yaş ilerledikçe KOAH gelişme riski de doğal olarak artmaktadır . Ailesinde sigara içicisi olan hiç sigara içmeyen kişilerde de KOAH görülmesi pasif olarak sigara dumanına maruziyetinin KOAH gelişmesi için risk faktörü olduğunu düşündürmüştü ve yapılan çalışmalarda 5 yıllık süre içinde haftada 40 saat sigara dumanına maruz kalanların yarısında ileride KOAH geliştiği gözlemlenmiştir (Yin et al. 2007).

#### **2.2.2.2 Mesleki Maruziyet ve Hava Kirliliği**

İşyeri ortamında organik ve inorganik tozlara, çeşitli gazlara maruz kalmak KOAH gelişiminde risk faktörü olmaktadır. Madende çalışmak, metal , odun ve inşaat işçiliği, çiftçilik, şöförlük gibi meslekler KOAH gelişimi açısından riskli olan mesleklerdir. ABD'de yapılan bir çalışmada KOAH gelişiminde mesleki maruziyetin katkısının %19,2 olduğu, bu değer sigara içmeyenlerde %31,1 olduğu bildirilmiştir (Mannino et al. 2002).

Daha çok gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde kullanılan ısınma ve pişirme amacıyla ev içinde bulunan ocaklarda özellikle de tandır ve tezek yakılması (biomass maruziyeti ), iç ortam hava kirliliğine neden olarak KOAH riskini artırmaktadır. Hayatında hiç sigara içmemiş kadınlardaki KOAH'ın nedeni bu ev içi hava kirliliğidir. Tüm dünya nüfusunun yaklaşık yarısının ısınma ve pişirme amacıyla biomass kullandığı ve KOAH gelişimi açısından risk altında olduğu bildirilmiştir. (Salvi and Barnes 2009).



### 2.2.2.3 KOAH ve beslenme

Beslenme ile KOAH gelişimi arasındaki nedensel ilişki tam olarak bilinmemektedir. Fakat malnütrisyon ve kilo kaybının, solunum kas kitlesinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Yine KOAH'lı hastaların yaşam beklentisinde, vücut kitle indeksi (VKİ)'nin bir kriter olduğu da bilinmektedir .

### 2.2.2.4 Enfeksiyonlar

Çocuklukta geçirilmiş akciğer enfeksiyonlarının özellikle de sekel kalarak iyileşenlerin ileriki yaşlarda akciğer fonksiyonlarını etkilediği gösterilmiştir. Geçirilmiş tüberkülozu olanlarda hava akımında 2-6 kat azalma olduğu ve obstrüksiyon geliştiği gösterilmiştir. (Brashier and Kodgule 2012).

### 2.2.2.5 Genetik Faktörler

Sigara KOAH gelişiminde önemli bir faktör olmakla birlikte sigara içenlerin sadece % 15-20 sinde hastalık gelişmesi altta yatan genetik bir yatkınlığın olduğunu düşündürmektedir. KOAH gelişimine genetik etkenler çok durulmakta üzerinde çok sayıda çalışma yapılmakla birlikte şu ana kadar kanıtlanmış tek genetik faktör  **$\alpha$ -1AT** eksikliğidir. Bir serin protez olan  $\alpha$ -1AT in konjenital olarak eksikliğinde serum  $\alpha$ -1AT düzeylerinde belirgin azalma olmakta ,proteaz anti-proteaz dengesinin bozulması sonucunda alveol duvarında harabiyet gelişmekte ve 30–40 yaşlarında amfizem gelişmektedir .  $\alpha$  -1AT düzeyinin ölçülmesi ile tanı için yeterlidir.

KOAH patogenezinde, çok sayıda hücre tipi, enzimler ve inflamatuvar mediyatörler kompleks bir etkileşimle hava yolu inflamasyonu ve akciğer parankim harabiyetine neden olur. Bu nedenle KOAH'tan sorumlu olabilecek tek bir majör genin bulunması söz konusu değildir. Yapılan çalışmalarda KOAH etiopatogenezinde 25'ten fazla farklı gen tespit edilmiştir (Molfinno 2004). Ancak günümüzde henüz KOAH genetik altyapısı tam olarak

aydınlatılmamıştır. Günümüzde öne sürülen teori kişilerdeki farklı gen kombinasyonlarının çevresel etkenlere duyarlılığı artırdığı yönündedir.

### 2.2.3. KOAH'da Patoloji ve Patofizyoloji

KOAH, risk faktörlerine maruz kalan bireylerde akciğerde gelişen enflamasyon, hasar, tamir, savunma mekanizmalarındaki bozukluklar sonucunda gelişen bir hastalıktır. Normal insanlarda gelişen inflamatuvar hadise KOAH'lı kişilerde daha abartılı olarak gelişmekte ve bu aşırı yanıt sonucunda goblet hücrelerinden aşırı derecede mukus üretimine, büyük ve küçük hava yollarında fibrozis ve daralmaya, alveolar yapılarda ve vasküler yapılarda hasarlanmaya neden olmaktadır (MacNee 2005).

KOAH' ta hava yollarında, parankimde ve vasküler yapılarda enflamasyon sonucu mukus hipersekresyonu, hava akımı kısıtlanması, hiperinflasyon, gaz değişim anormallikleri ve kor pulmonale gelişir ve semptomlardan bu değişiklikler sorumludur. Hastalar sigarayı bıraksalar bile bu abartılı inflamatuvar süreç devam etmekte ve KOAH' ın irreversible, progresif bir hastalık olmasından sorumlu olmaktadır. Bu inflamatuvar yanıtı tetikleyen bazı endojen mekanizmaların olduğundan şüphelenilmektedir (Barnes 2009).

Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması, büyük hava yollarındaki inflamasyondan kaynaklanmaktadır.

Amfizem parankimdeki enlamasyona bağlı olarak gelişen destrüksiyon sonucu gelişir. Parankim harabiyesi sonucu gaz değişim anormallikleri hipoksi, hiperkapni gelişir.

Vasküler yapılardaki inflamatuvar olay sonucu damar duvarında kalınlaşma, endotel disfonksiyonu, düz kas proliferasyonu, damar duvarına inflamatuvar hücre infiltrasyonu sonucu pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği (cor pulmonale) gelişmesine sebep olur.

KOAH'lı hastalarda akciğerin elastik recoil gücünde azalma olması, hava yolu direncinde artış, ekspiratuvar hava akımında kısıtlama, solunum sayısındaki artışa bağlı olarak ekspirasyon tamamlanmadan yeniden inspirasyon olması hiperinflasyona sebep olur. Hiperinflasyon fonksiyonel rezidüel kapasitenin normalin çok üzerine çıkmasına sebep olur. KOAH'lı hastalarda, istirahatte hava hapsi nedeniyle inspiratuvar kapasite belirgin olarak azalır, diyafragma düzleşerek kontraktilite yeteneği azalır. Efor sırasında da inspiratuvar kapasite progresif olarak azalmaya devam eder, hasta yardımcı solunum

kaslarını kullanmaya başlar, hasta daha yüksek volümlerde hızlı ve yüzeysel solunum yapar. Sonuçta solunum kasları üzerindeki işyükü artar ve oksijen tüketiminin artması sonucunda dispne, pulmoner gaz alışverişinde bozulma, solunum işinde artma, solunum kas yorgunluğu ve egzersiz kapasitesinde azalmaya neden olur. KOAH'da hipoksemi gelişiminde en önemli mekanizma, ventilasyon/perfüzyon dengesizliğidir. KOAH'lı hastalarda ventilasyon/perfüzyon dengesizliği; solunum mekaniğinde değişme, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeysel solunum biçimi gaz alışverişinde bozulmaya ve solunum yetmezliğine neden olabilir. Pulmoner arterlerde destrüksiyon ile doku kaybı, hipoksik vazokonstriksiyon, endotel adezyonundaki artışa bağlı trombus oluşumu, tromboemboliler de perfüzyonu etkileyerek hipoksi gelişimine katkıda bulunur (Erdoğan, Polatlı, and Kocabaş 2010).

#### **2.2.4. KOAH ta genetik polimorfizm**

KOAH hastalarının bir kısmının hiç sigara içicisi olmaması , yoğun sigara içicilerinin sadece %10-20 sinde KOAH gelişmesi KOAH ta genetik polimorfizmin olabileceğini düşündürmüştür(Sandford, Weir, and Pare 1997; Barnes, Shapiro, and Pauwels 2003).KOAH ta her ne kadar spesifik bir gen bölgesi tanımlanmış olmasa da inflamasyon sürecinde yer alan tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ), dönüştürülmüş büyüme faktörü-beta1 (TGF- $\beta$ 1) gibi sitoinlerin genlerine ait polimorfizmlerin KOAH gelişiminde etkili olabileceği belirtilmektedir. KOAH ta bu güne kadar tanımlanmış tek genetik faktör  $\alpha$ -1 AT eksikliğidir.Bunun yanında Serpine 2,  $\alpha$ 1-antikimotripsin ( $\alpha$ 1-ACT), matriks metalloproteinazlar (MMP),  $\alpha$ 2-makroglobülin ( $\alpha$ 2-MG), sekretuar lökosit proteinaz inhibitörü (SLPI), mikrozomal epoksid hidrolaz (EPHX1), Süperoksit dismutazlar (SOD), glutatyon S-transferazlar (GST'ler), hem oksijenaz 1 (HMOX 1) gibi molekülleri kodlayan genlerdeki bozukluklarında KOAH gelişimine neden olabileceği çalışmalarla gösterilmiştir (Mutlu, Gülbaş, and Günen 2012).

## 2.2.5. Tanı

Risk faktörlerine maruziyet öyküsü olan bununla birlikte nefes darlığı, kronik öksürük veya balgam çıkarma şikayetleri olan kişilerde KOAH' tan şüphelenilmeli ve tanı spirometre ile doğrulanmalıdır. Bu semptomları olan ve risk faktörlerine maruziyeti olan birinde postbronkodilatör FEV1/ FVC oranı <% 70 olanlarda hava akımı kısıtlaması doğrulanır ve KOAH tanısı konulur.

### 2.2.5.1.Semptomlar

En sık hastaneye başvuru sebebi dispnedir. Nefes darlığı hastanın yaşam konforunda bozulma , iş gücünde azalma ve anksiyeteye neden olmaktadır . Dispne bireyler arasında farklılık gösterdiği için dispne derecesini belirlemek amacıyla çeşitli indeksler geliştirilmiştir. En sık kullanılan mMRC (modified Medical Research Council) dispne skalasıdır. (Tablo 8 )

**Tablo8. mMRC dispne skalası**

mMRC Grade 0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor
mMRC Grade 1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıktığımda nefesim daralıyor
mMRC Grade 2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşitlarım göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum
mMRC Grade 3	Düz yolda 100 metre ya da birkaç dakika yürüdüktan sonra nefesim daralıyor ve duruyorum
mMRC Grade 4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor

KOAH hastalarında nefes darlığı gelişmeden yıllar önce ilk çıkan semptom kronik öksürüktür. Solunum yollarının iritanlara karşı verdiği ilk cevap öksürüktür. Başlangıçta öksürük aralıklı olabilir, ancak daha sonraları her gün ve sıklıkla gün boyu olmaya başlar. Kronik öksürük sıklıkla produktiftir. Hastalar öksüğü genellikle sigara içmeye bağladıkları için erken dönemde hekime başvurmazlar. (GOLD 2014)

KOAH olgularında hava akım kısıtlaması ile birlikte balgam genelde yapışkan, çıkartılması zor, mukoid niteliktedir. Hava akım kısıtlanması olmaksızın birbirini izleyen iki yıl ve özellikle kış aylarında 3 ay ya da daha fazla süreyle balgam çıkarma ve öksürüğün varlığı klinik olarak “kronik bronşit” olarak tanımlanır. (American Thoracic Society 1962) .Pürülan balgam olması inflamatuvar mediatörlerin artışına bağlıdır ve balgamın pürülansı bakteriyel enfeksiyonu gösterebilir. (GOLD 2014)

Yorgunluk, iştahsızlık ve kilo kaybı hastalığın ileri döneminde görülebilir. Bu bulgular prognostik olarak önem tartışılır ve başka hastalıkları da (akciğer kanseri, tüberküloz vb.) işaret edebilir . Bacaklarda şişlik olması sağ kalp yetersizliği (kor pulmonale) geliştiğini gösteren ilk bulgu olabilir. Depresyon ve/veya anksiyete semptomları mutlaka dikkate alınmalıdır, çünkü KOAH’lı hastalarda bu semptomlar sık görülmektedir .

KOAH’lı hastalarda semptomların değerlendirilmesinde dispnenin yanında diğer semptomların da değerlendirildiği CAT (COPD Assessment Test, KOAH Değerlendirme Testi ) de kullanılmaktadır .

Örnek: Çok mutluyum (0) (1) (2) (3) (4) (5) Çok kederliyim

	SKOR
Hiç öksürmüyorum (0) (1) (2) (3) (4) (5) Sürekli öksürüyorum	
Akciğerlerimde hiç balgam yok (0) (1) (2) (3) (4) (5) Akciğerlerim tamamen balgam dolu	
Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum (0) (1) (2) (3) (4) (5) Göğsümde çok daralma var	
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor (0) (1) (2) (3) (4) (5) Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor	
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum (0) (1) (2) (3) (4) (5) Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum	
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden dışarı çıkmaya çekinmiyorum (0) (1) (2) (3) (4) (5) Akciğerlerimin durumu nedeniyle evimden dışarı çıkmaya çekiniyorum	
Rahat uyuyorum (0) (1) (2) (3) (4) (5) Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum	
Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum (0) (1) (2) (3) (4) (5) Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum	

Şekil 1: CAT (COPD Assessment Test, KOAH Değerlendirme Testi )

### 2.2.5.2.Fizik muayene

Fizik muayenede erken dönemde solunum seslerinde azalma olması , expiryumda uzama olması tespit edilebilir. Hastalık ilerledikçe ronküsler ortaya çıkar ve hırıltılı hisirtılı bir solunum oluşur. Hiperinflasyona bağlı olarak zamanla göğüs ön arka çapında artma olur , perküsyonda iki taraflı sonorite alınır. Vokal fremitusta iki taraflı azalma gözlenir.

### 2.2.5.3.KOAH'da Spirometrik Bulgular ve Evreleme

KOAH tanısı için spirometre yapılması zorunludur. Hastalığın tanısı, şiddetinin belirlenmesi, hastalık seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesi amacıyla kullanılır.

Spirometre zorlu vital kapasiteyi (FVC), 1.saniyesinde ekshale edilen hacmi (FEV1) ölçmeli ve FEV1/ FVC oranını hesaplamalıdır. Spirometrik ölçümler daha önce büyük populasyonlarda yapılan çalışmalar ile belirlenmiş yaş, boy, cins ve ırka göre referans değerlerle karşılaştırılarak yorumlanır (GOLD 2014). KOAH tanısı için 400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin verildikten en az 15-20 dakika sonra ölçülen FEV1/FVC oranı %70'den küçük olmalıdır. Ancak yaşla birlikte bu oran sağlıklı kişilerde de düşebileceği için, ileri yaşlarda KOAH tanısı koyarken dikkatli olunmalıdır (Spurzem and Rennard 2005).

**Tablo 9. KOAH'da hava akımı kısıtlamasının şiddeti**

<b>Evre I: Hafif</b>	FEV1 /FVC < 0,70 FEV1 ≥% 80 (beklenenin)
<b>Evre II: Orta</b>	FEV1 /FVC < 0,70 % 50 ≤ FEV1 < % 80 (beklenenin)
<b>Evre III: Ağır</b>	FEV1 /FVC < 0,70 % 30 ≤ FEV1 < % 50 (beklenenin)
<b>Evre IV: Çok ağır</b>	FEV1 /FVC < 0,70 FEV1 < % 30 (beklenenin)

KOAH ta eskiden kronik bronşit ve amfizem diye iki alt grup tanımlanmaktaydı. Kronik bronşit, akciğer tüberkülozu, bronşektazi, akciğer absesi gibi nedenler olmaksızın birbirini izleyen en az iki yıl boyunca, yılda en az üç ay devam eden öksürük ve balgam çıkarma yakınmalarının varlığı olarak tanımlanır. Amfizem ise, terminal bronşiollerin distalindeki hava yollarının belirgin fibrozis olmaksızın destrüksiyonu ile birlikte anormal ve kalıcı genişlemesidir (Pauwels et al. 2012; Mirici 2005). Geçmiş yıllarda bu fenotiplere dayanarak kronik bronşit ağırlıklı hastaları mavi-şişman (blue-bloater), amfizem baskın

hastaları ise pembe-üfleyen (pink-puffer) olarak sınıflama eğilimi vardı .Ancak günümüzde bu sınıflama kullanılmamaktadır.

#### **2.2.5.4.Alevlenme Riskinin Değerlendirilmesi**

Hastanın stabil olduğu durumu göre ilaç ihtiyacında artış olması semptomlarında artma olması alevlenme olarak değerlendirilmelidir . Hastalar arasında ve hastalığın evreleri arasında alevlenme sıklığı değişkendir. 1 yıl içinde 2 veya daha fazla hastaneye yatış ve acil başvurusu sık alevlenme olarak değerlendirilir (Hurst et al. 2010). Alevlenmeler akciğer fonksiyonlarındaki ve sağlık durumundaki bozulmayı hızlandırdığı, ölüm riskini artırdığı için önemlidir.

#### **2.2.5.5.Birleşik KOAH Değerlendirilmesi**

2011 yılına kadar KOAH sınıflamasında spirometri ye göre evreleme yapıyordu. Ancak bazı hastaların FEV1 değeri çok düşük olmasına rağmen daha az alevlenme yaşaması ve daha az hastaneye yatması, bazı hastaların ise FEV1 değeri iyi olmasına rağmen sık sık alevlenme yaşaması nedeniyle GOLD evrelemeyi güncelleme gereği duydu. Eski evreleme hastanın nefes darlığı, sağlık durumu ile ilgili pek bilgi vermiyordu. GOLD 2011 güncellemesi ile alevlenme sıklığı ve dispne indeksi sınıflandırmaya dahil edilmiştir. Hastaların semptomlarının nicel olarak elde edilmesi için GOLD , mMRC ve/veya CAT' in kullanımını önermektedir. Spirometrik sınıflama, semptomların skorlanması,alevlenme riski veya yıllık alavlenme sayısını içeren bu birleşik KOAH değerlendirme tablosu ilk olarak 2011 yılında GOLD raporunda kabul edilmiş. 2014 yılında da küçük değişikliklerle son şeklini almıştır. Bu rapora göre hastalar GOLD A, B , C, D olarak sınıflanmış ve tedavi rejimlerinin bu tabloya göre her hasta için özelleştirilmesi önerilmiştir.



Risk Hava akım kısıtlanması	4	C	D	$\geq 2$ veya $\geq 1$ hastaneye yatış
	3			
2	A	B	1 (hastaneye yatışa neden olmayan)	
1				
		CAT <10	CAT $\geq 10$	
		Semptomlar		
		mMRC 0-1	mMRC $\geq 2$	
				Risk Alevlenme öyküsü

**Şekil 2. KOAH şiddetinin güncellenmiş birleşik değerlendirilme tablosu**

\*Türk Toraks Derneği Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) koruma, tanı ve tedavi raporu (2014)

Buna göre;

**GOLD A :** Düşük riskli olan ve semptomu az olan hasta gruplarını içerir.

Spirometrik olarak hafif veya orta derecede hava akım kısıtlanması ve/veya yılda 0-1 atak ve atağa bağlı hospitalizasyon yok, CAT <10 veya mMRC 0-1.

**GOLD B :** Düşük riske sahip ancak çok semptomatik olan hasta gruplarını içerir.

Spirometrik olarak hafif veya orta derecede hava akım kısıtlanması, ve/veya yılda 0-1 atak ve atağa bağlı hospitalizasyon yok, CAT  $\geq 10$  veya mMRC  $\geq 2$ .

**GOLD C :** Yüksek riskli ancak semptomatik olarak az semptomu olan hasta

gruplarını içerir. Spirometrik olarak ağır veya çok ağır hava akım kısıtlanması ve/veya yılda  $\geq 2$  atak veya  $\geq 1$  hospitalizasyona neden olan atak, CAT <10 veya mMRC 0-1.

**GOLD D:** hem yüksek riskli hemde fazla semptomatik olan hasta gruplarını içerir.

Spirometrik olarak ağır veya çok ağır hava akım kısıtlanması ve/veya yılda  $\geq 2$  atak veya  $\geq 1$  hospitalizasyona neden olan atak, CAT  $\geq 10$  veya mMRC  $\geq 2$

## 2.2.6. KOAH Tedavisi

KOAH'ta temel tedavi stratejisi hastanın yakınmalarını gidermek, yaşam kalitesini artırmak, atak gelişmesini önlemek , mortaliteyi önlemek olmalıdır. Stabil KOAH ve alevlenme esnasındaki KOAH'ta tedavi arasında birtakım farklılıklar mevcuttur. KOAH erken evrede tedavi başlandığında hastalığın ilerlemesi engellenerek sonraki zamanlarda gelişebilecek hastalığa bağlı komplikasyonların önlenmesinde büyük önem arz etmektedir. Tedavi de en önemli aşama risk faktörlerinin azaltılması maruziyetin sonlandırılmasıdır. Sigaranın bırakılması KOAH'ta hastalıkla mücadelede etkinliği gösterilmiş en önemli aşamadır. Diğer önlemlerde mesleki tozlar ve kimyasallara maruziyetin azaltılması, iç ve dış ortam hava kirliliğinin azaltılması olarak söylenebilir.

Stabil durumdaki KOAH hastalarında tedavinin başlangıcını hastanın hastalığı hakkında bilgilendirilmesi yani eğitimi oluşturmaktır. Çünkü hasta uyumu KOAH tedavisindeki en önemli aşamalardan bir tanesidir. İnhaler cihazların kullanımının öğretilmesi, solunum egzersizleri, beslenme , aşılama gibi konularda hasta bilgilendirilerek tedaviye uyumu artırılabilir.

KOAH' kullanılan farmakolojik tedaviler hastanın akciğer fonksiyonlarındaki azalma üzerine etkili değildir. İlaçlar hastanın şikayetlerinin azaltılmasında , alevlenmelerin önlenmesinde, hastanın yaşam kalitesinin artırılmasında etkilidirler. Bronkodilatör ilaçlar semptomatik KOAH hastalarında tedavinin temelini oluşturmaktadır. KOAH tedavisinde yaygın olarak kullanılan bronkodilatörler  $\beta$ 2- agonistler, antikolinergikler ve metilksantinlerdir. İlaç seçerken hastanın ilaçlara erişim imkanı ve kullanım kolaylığı göz önünde tutulmalıdır. Bu ilaçların hastanın semptomlarında azalmaya neden olduğu ancak FEV1 de anlamlı değişikliğe sebep olmadığı gösterilmiştir. Tedavide uzun etkili bronkodilatörlerin kullanımı hasta uyumu ve kullanım kolaylığı açısından önemlidir. Kısa etkili ilaçlar atak esnasında veya kurtarıcı ilaç olarak kullanılmalıdır. Hastanın durumuna göre ilaçlar kombine olarak da verilebilir. İnhaler glukokortikosteroidlerin KOAH' ta astım da olduğu kadar etkisi iyi değildir. Belirli hasta gruplarında ileri evredeki hastalarda diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılabilir. Oral veya intravenöz formda steroid tedavisi akut alevlenmelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak stabil dönemde çok önerilmez. Pnömonok ve influenza aşılı KOAH hastalarında ciddi hastalık gelişmesi ve mortalitede azalmaya sebep olduğu gösterilen diğer tedavi seçenekleridir.

KOAH 'ta profilaktik amaçlı sürekli antibiyotik kullanımının alevlenme sıklığını azalttığı gösterilmemiştir. Ancak akut alevlenme bakteriyel kökenli bir enfeksiyona sekonder gelişti ise antibiyotik mutlaka kullanılmalıdır.

KOAH hastalarında mortalitede azalmaya sebep olan ve progresyonun engellenmesinde etkinliği gösterilmiş diğer bir tedavi yöntemi uzun süreli oksijen tedavisidir. Alevlenmeler dışındaki stabil dönemde hipoksisi olan hastalarda evde uzun süreli oksijen tedavisi sağkalımı olumlu etkilediği gösterilmiştir.

**Tablo 10. GOLD 2014 birleşik değerlendirme sistemine göre stabil KOAH'ta tedavi seçenekleri**

<b>KOAH Grubu</b>	<b>Önerilen ilk seçenek ilaçlar</b>	<b>Alternatif seçenek ilaçlar</b>	<b>Diğer olası tedaviler*</b>
<b>A</b>	SAMA (gerektiğinde) veya SABA (gerektiğinde)	LAMA veya LABA veya SAMA+SABA	Teofilin**
<b>B</b>	LAMA veya LABA	LAMA ve LABA	LAMA ve/veya LABA Teofilin**
<b>C</b>	İKS+LABA veya LAMA	LAMA+LABA veya LAMA+FDE4-inh.^ <sup>^</sup> veya LABA+FDE4-inh.^ <sup>^</sup>	LAMA ve/veya LABA Teofilin**
<b>D</b>	İKS+LABA ve/veya LAMA	İKS+LABA ve LAMA veya İKS+LABA ve FDE4-inh.^ <sup>^</sup> veya LAMA + LABA veya LAMA ve FDE4-inh.^ <sup>^</sup>	Karbosistein*** LAMA ve/veya LABA Teofilin**

SAMA:Kısa etkili antikolinergik, SABA:Kısa etkili beta 2 agonist, LAMA:Uzun etkili antikolinergik,  
LABA:Uzun etkili beta 2 agonist, İKS:İnhale kortikosteroid, FDE4-inh:Fosfodiesteraz 4 inhibitörü

Bu tez çalışmamızda akciğer kanseri ve KOAH'lı hastalarda kaşeksi ile resistin, visfatin ve kimerin adlı adipokinlerin arasında bir bağlantı olup olmadığı araştırılması planlanmış olup bu adipokinlerin potansiyel bir biomarker olup olmayacağı araştırılmıştır.



### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışma için N.E.Ü Meram Tıp Fakültesi 29.05.2014 tarihli Göğüs Hastalıkları Akademik Kurul onayı ve 2014/85 sayılı Etik Kurul onayı alındı. Bu tez N. E. Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 141518016 proje numarası ile desteklenmiştir.

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesinde Temmuz 2014 ile Mart 2016 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya hastanemiz göğüs hastalıkları kliniğine başvuran yeni tanı almış ve henüz tedavi başlanmamış, histopatolojik tanısı olan 30 küçük hücreli dışı akciğer kanserli hasta ve genellikle orta-ileri evre olan 30 KOAH'lı hasta alındı. Kontrol grubu olarak ise ek hastalığı olmayan 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya alınan tüm katılımcılardan aydınlatılmış onamları alındı, demografik verileri kaydedildi. Akciğer kanseri olan hastaların TNM 7 sınıflandırma sistemine göre evrelendirilmesi yapıldı. KOAH'lı hastaların solunum fonksiyon testleri, arteryel kan gazı verileri hastane bilgi sisteminden kayıt edildi. KOAH'lı hastalar GOLD 2015 güncellemesine göre sınıflandırıldı. KOAH'lı hastalara ayrıca altta yatan bir akciğer maligniteyi ekarte etmek için son 6 ay içerisinde çekilmiş akciğer tomografisi yok ise akciğer tomografisi çekildi. Çalışmaya dâhil edilen tüm katılımcıların 3 ay önceki kiloları ve şimdiki kiloları öğrenilerek kilo kaybı olup olmadığı araştırıldı. Son 3 ay içerisinde % 5 ten fazla kilo kaybı olanlar kaşekşi olarak değerlendirildi. Aktoprak ve biomass maruziyetleri sorgulandı. 10 yıl ve üstü aktoprak ve biomass maruziyeti olanlarda maruziyeti var olarak kabul edildi.

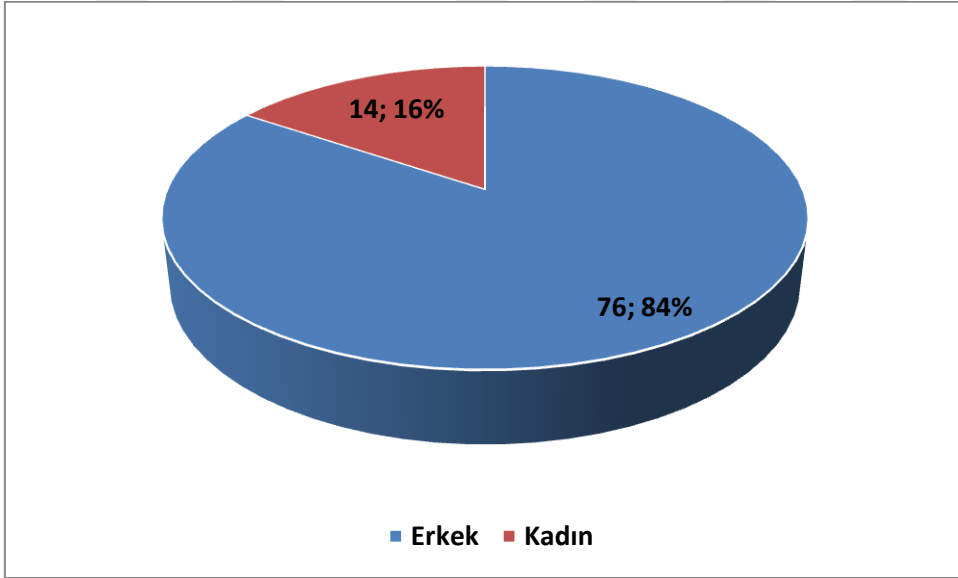
Katılımcıların hepsinden 12 saatlik açlığı takiben sabah 07.00 ile 09.00 arası kan örnekleri alındı. Alınan örneklerden lipit profilleri ve HgA1c düzeyleri çalışıldı. Sonuçları kaydedildi. Ayrıca 5 cc kan örneği 5000 devir/dk hızında 5 dakika santrifüj edilerek elde edilen serum örneği 1,5 cc lik ependorf tüplerine alınarak -80 °C de çalışma zamanına kadar saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra örnekler çalışma için rastgele numaralandırılarak çalışma için biyokimya laboratuvarına gönderildi. Örnekler Necmettin Erbakan Üniversitesi biyokimya laboratuvarında BAP bütçesi ile alınan human resistin platinum ELİSA kiti (Bender medsystems Gmbh Vienna, Austria ), human visfatin ( VF) ELİSA kiti( Sunred Biological Technology Co. Ltd , Shanghai) ve human chemerin ELİSA kiti (Boster Biological Technology co.Ltd. Pleaseanton,CA ) ile Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELİSA) yöntemi ile çalışıldı. Elde edilen veriler kaydedildi.

#### 4.İSTATİKSEL ANALİZ

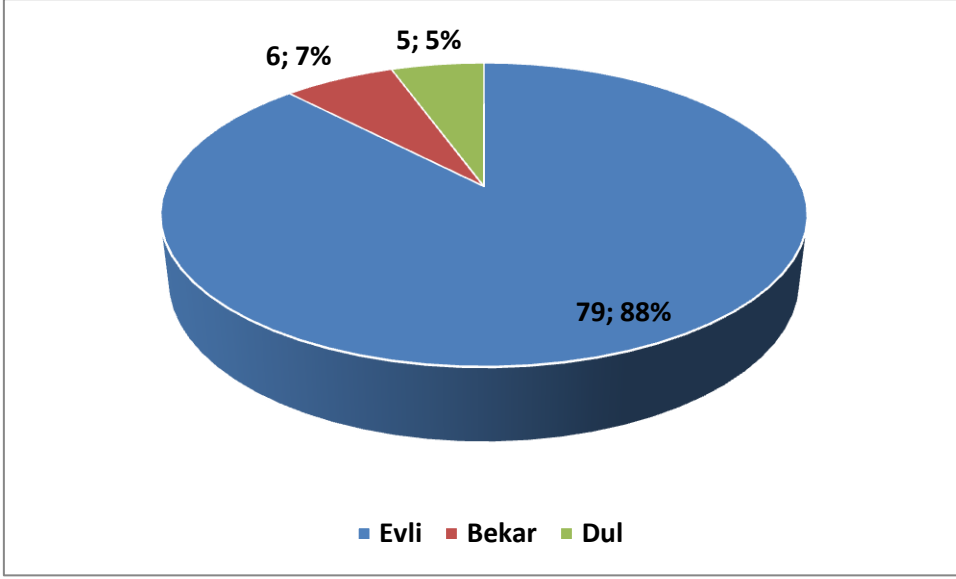
Hastalardan alınan dosya ve biyokimya bilgileri MC Office Excel programına girilerek veri kümesi oluşturuldu. Çalışmanın analizleri için SPSS 19.0 paket programı kullanıldı. Niteliksel ölçekli değişkenlere ait tanımlayıcı ölçüler frekans ve yüzde oranı şeklinde; oransal ölçekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ise ortalama±SS (medyan, min, maks) şeklinde tablolar kullanılarak sunuldu. Oransal ölçekli sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov analizi ile test edildi. Kilo kaybı yüzdesi, resistin, visfatin, kimerin ve VLDL değerlerinin normal dağılıma uymadığı görüldü. Kesikli sayısal değişkenler analize dâhil edilmedi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin analizinde parametrik grup karşılaştırma testleri kullanıldı. İki bağımsız grup için Student t-testi, çoklu gruplar için tek yönlü varyans analizi tercih edildi. Anlamli bulunan sonuçlar için Tukey HSD ikili karşılaştırma testleri uygulandı. Farklı bulunan gruplar tablolarda aynı üstel harfler kullanılarak gösterildi. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında iki bağımsız grup için Mann-Whitney U, çoklu grup karşılaştırmaları için Kruskal-Wallis analiz yöntemi tercih edildi. Genel anlamlılığın olduğu çoklu gruplarda K-W testinin ikili karşılaştırmaları gerçekleştirildi. Niteliksel ölçümlü değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesi için Monte Carlo düzeltilmeli Ki-Kare analizi uygulandı. Oransal ölçekli değişkenler arasındaki korelasyonun tespit edilmesi amacıyla Spearman's Rho korelasyon analizi uygulandı. Anlamli bulunan sonuçlar ilgili grafikler ile görselleştirildi. Analizlerin tamamında tip-I hata düzeyi %5 kabul edilerek  $p<0,05$  değeri istatistiksel olarak kabul edildi.

## 5.BULGULAR

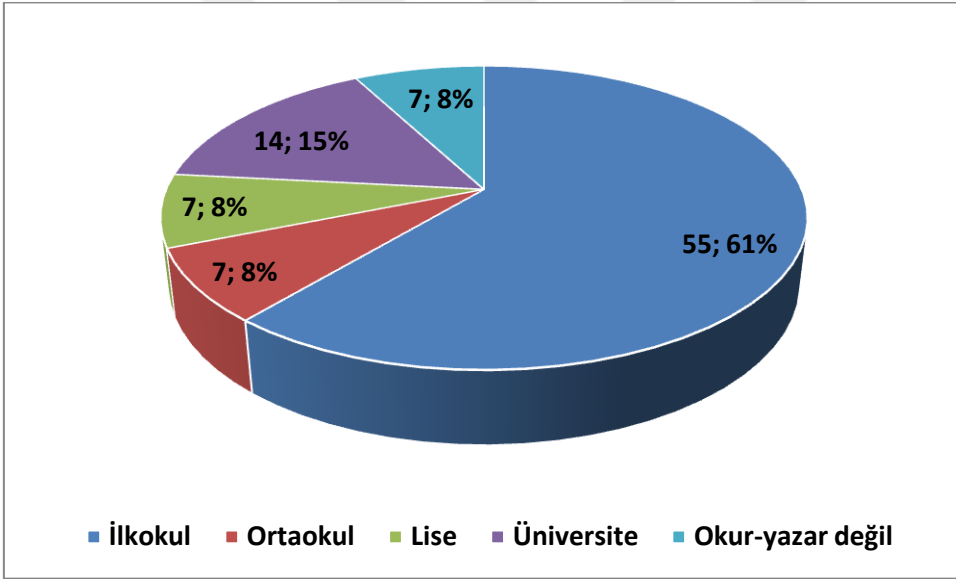
Çalışmanın ana konusunu oluşturan hastalıklar için eşit sayıda vaka alındı. Akciğer kanseri, KOAH ve kontrol grubu olarak 30 ar hasta belirlendi. Vakaların tamamının %84,4'ü (n=76) erkek, %15,6'sı (n=14) kadındı (Şekil 3.1). Medeni durumları büyük oranda evli idi (%87,9; n=79). Bekâr (%6,7) ve dul (%5,6) olanların sayıları birbirine yakındı (Şekil 3.2). Eğitim düzeyleri incelendiğinde yarıdan fazlasının ilkokul mezunu (%61,1; n=55) olduğu görüldü. İkinci olarak en yüksek oranda üniversite mezunu (%15,6; n=14) ve birbirine eşit sayıda ortaokul, lise ve okur-yazar olmayan (%7,8; n=7) hasta mevcuttu (Şekil 3.3). Hastaların yarıya yakını (%42,2; n=38) işçi idi. Çiftçilik yapanların oranı (%21,1) memur (%15,6), ev hanımı (%10) ve diğer meslek gruplarından (%11,1) fazlaydı (Şekil 3.4).



Şekil 3.1 Hastaların cinsiyet oranları

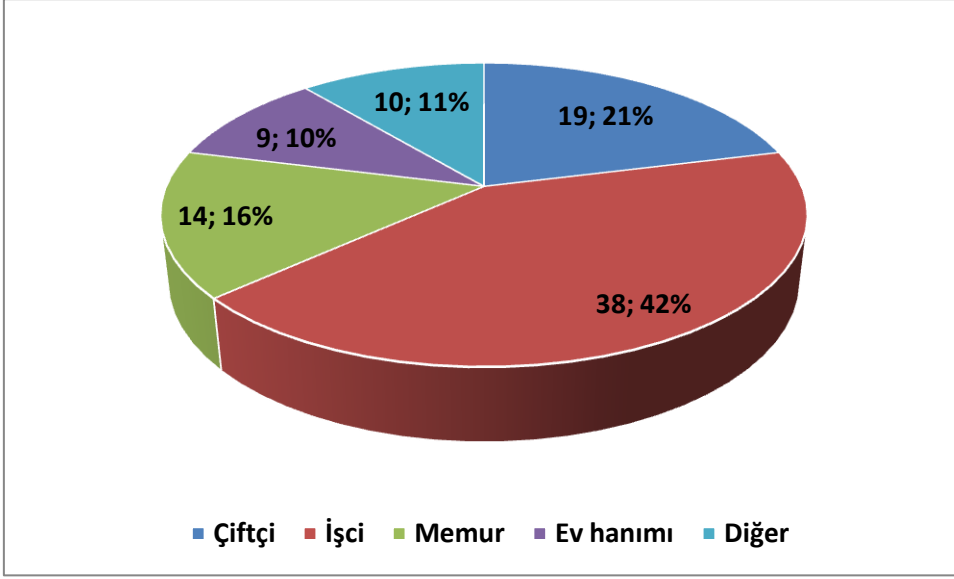


Şekil 3.2 Hastaların medeni durumları



Şekil 3.3 Hastaların eğitim durumları





**Şekil 3.4 Hastaların meslek grupları**

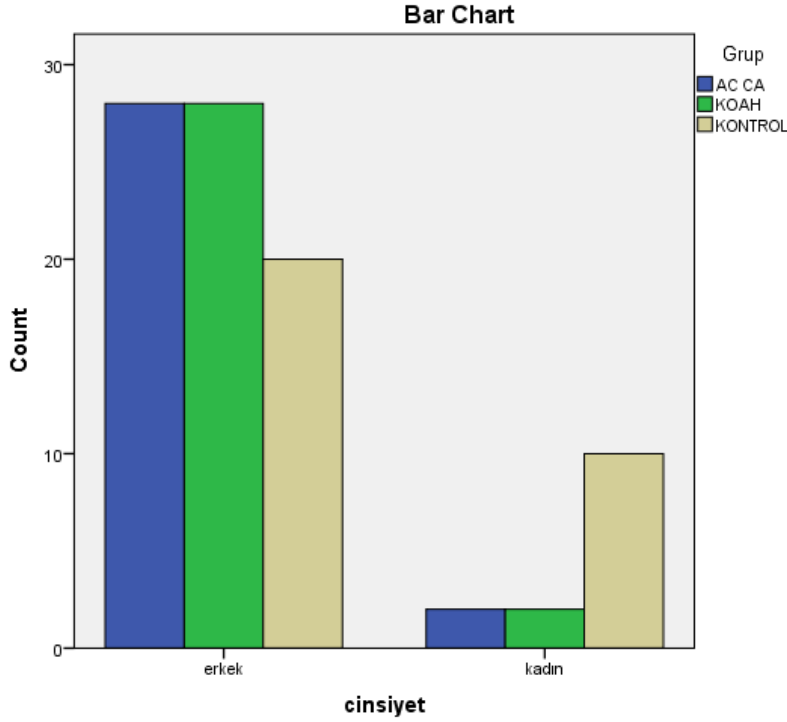
Demografik özelliklerin arkasından sosyal özellikleri incelendi. Sigara içenlerin oranı içmeyenlere göre oldukça yüksekti (%76,7; n=69). Ayrıca hastaların yarısından fazlasının (%57,8; n=52) biomass maruziyeti vardı. Vakaların ikamet ettikleri yer itibariyle aktoprak maruziyeti oranı da oldukça yüksekti (%71,1; n=64). Alkol kullanımı düşük oranda sayılırdı (%17,8; n=16). Büyük çoğunluğunun komorbid hastalığı olmamakla birlikte (n=70), yüksek oranda (%13,3) hipertansiyon ve düşük oranlarda DM, KAH hastalıkları vardı. Hastaların yaklaşık üçte birinin (%30; n=27) kilo kaybı problemi vardı. Akciğer kanseri vakalarında T evresi kategorilerinde T3 ve T4 evreleri birbirine eşit oranda (%11,1), T2a ve T2b evreleri birbirine yakın oranlara sahipti. Yalnızca bir vakada T1b evresi mevcuttu. Lenf nodu evrelerinde ise N3 evresi %53,3 (n=16) ve N2 evresi %30 (n=9) idi. N0 ve N1 evrelerinde iki ve üç vaka vardı. Metastaz evreleri açısından incelendiğinde M0 evresi yarısından fazlaydı (%56,7; n=17). 12 vakada ise M1b evresi görüldü. Akciğer CA olan hastaların yaklaşık yarısı evre 4 (%43,3), üçte biri ise evre 3b (%33,3) evresindeydi. Diğerlerinde ise sırasıyla evre 3a (%13,3), evre 2b (%6,7) ve bir hastada evre 2a (%1,1) evresi görüldü. KOAH'lı grupta GOLD evrelerine bakıldığında ise yarısından fazlası GOLD D evresindeydi (%57,1; n=20). Toplam 35 KOAH hastasının %34,3'ünün ailesinde de KOAH hastalığı vardı. KOAH'lı hastaların %57,1 oranında amfizematöz ve %42,9 oranında ise kronik bronşit tipi saptandı. Vakaların kilo kayıpları iki farklı oranda incelendi. %5'in üzerinde kilo kaybı olan hasta sayısı 23 (%25,6) iken %10'dan fazla kilo kaybı yaşayan hastaların oranı %11,1 (n=10) oldu.

Hastaların geneli düşünülüğünde yaş medyanları 60 bulundu. Yaş aralığı geniş olup 28 yaşından 84 yaşına kadar gidiyordu. Boy uzunluğu ortalaması çok yüksek olmayıp 168,50±7,94 cm ve ağırlık ortalaması ise 73,88±16,08 kg olarak hesaplandı. Sigara kullanan toplam 69 hastanın içtikleri paket-yıl sigara ortalaması 48±27, medyan değeri ise 45 paket-yıl olarak bulundu. En az kullanan 5, en fazla kullanımı olan hastanın 125 paket-yıl idi. Aktoprak maruziyeti de yüksek sayılırdı. Toplam 64 hastanın aktopraklı ortamda yaşam medyanı 25 yıldır. Hastaların tamamında değerleri ölçülen resistin, visfatin ve kimerin için değerler hesaplandı. Resistin için 1,44±0,94, visfatin için 5,98±6,22 ve kimerin için 3,81±4,37 ng/mL değerleri bulundu. Total kolesterol ortalaması 182,79±31,99 mg/dL gibi yüksek bir değer olarak karşımıza çıkarken, akciğer CA ve KOAH hastalarına ait albümin ortalaması 3,61±0,35 g/dL idi. Çalışmamızın ana çatısını oluşturan marker değerleri hastaların genelinde 1,44±0,94 ng/mL resistin, 5,98±6,22 ng/mL visfatin ve 3,81±4,37 ng/mL kimerin ölçüldü.

Tüm ölçümlerin hastalık gruplarına göre karşılaştırması yapıldı. Cinsiyet (p=0,005), eğitim durumu (p=0,001), sigara (p<0,001), biomass (p<0,001), aktoprak (p<0,001), genel, %5 ve %10 kilo kaybının (p<0,001) hastalık grupları arasında anlamlı düzeyde farklı olduğu görüldü. Farklı oranlar genel olarak akciğer CA ve kontrol grupları arasındaydı. Erkeklerin oranı kadınlardan fazlaydı (Şekil 3.5). Hasta olan gruplarda ilkokul mezunu olma oranı daha yüksekti. Aynı şekilde sigara kullanımı (Şekil 3.6), biomass ve aktoprak ortamında yaşam süresi ve kilo kaybı oranları (Şekil 3.7 ve 3.8) AC CA ve KOAH vakalarında daha yüksekti (Tablo 11.1).

**Tablo 11.1 Hastaların çalışma gruplarına göre demografik özellikleri**

		AC CA	KOAH	Kontrol	P
		N (%)	N (%)	N (%)	
<b>Cinsiyet</b>	<i>Erkek</i>	28 (93,3) <sup>a</sup>	28 (93,3) <sup>a</sup>	20 (66,7) <sup>b</sup>	<b>0,005*</b>
	<i>Kadın</i>	2 (6,7) <sup>a</sup>	2 (6,7) <sup>a</sup>	10 (33,3) <sup>b</sup>	
<b>Medeni Durum</b>	<i>Evli</i>	27 (90)	29 (96,7)	23 (76,7)	<b>0,311</b>
	<i>Bekâr</i>	1 (3,3)	0 (0)	5 (16,7)	
<b>Eğitim durumu</b>	<i>Dul</i>	2 (6,7)	1 (3,3)	2 (6,7)	<b>0,001*</b>
	<i>İlkokul</i>	23 (76,7) <sup>a</sup>	22 (73,3) <sup>a</sup>	10 (33,3) <sup>b</sup>	
	<i>Ortaokul</i>	2 (6,7)	2 (6,7)	3 (10)	
	<i>Lise</i>	3 (10)	2 (6,7)	2 (6,7)	
<b>İş durumu</b>	<i>Üniversite</i>	0 (0) <sup>a</sup>	1 (3,3) <sup>a</sup>	13 (43,3) <sup>b</sup>	<b>0,098</b>
	<i>Okur-yazar değil</i>	2 (6,7)	3 (10)	2 (6,7)	
	<i>Çiftçi</i>	8 (26,7)	10 (33,3)	1 (3,3)	
	<i>İşçi</i>	15 (50)	13 (43,3)	10 (33,3)	
	<i>Memur</i>	0 (0)	2 (6,7)	12 (40)	
	<i>Ev hanımı</i>	2 (6,7)	2 (6,7)	5 (16,7)	
	<i>Diğer</i>	5 (16,7)	3 (10)	2 (6,7)	
	<i>Evet</i>	29 (96,7) <sup>a</sup>	28 (93,3) <sup>a</sup>	12 (40) <sup>b</sup>	
<b>Sigara</b>	<i>Hayır</i>	1 (3,3) <sup>a</sup>	2 (6,7) <sup>a</sup>	18 (60) <sup>b</sup>	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Alkol</b>	<i>Evet</i>	7 (23,3)	6 (20)	3 (10,3)	<b>0,198</b>
	<i>Hayır</i>	23 (76,7)	24 (80)	26 (89,7)	
<b>Biomass</b>	<i>Evet</i>	22 (73,3) <sup>a</sup>	22 (73,3) <sup>a</sup>	8 (26,7) <sup>b</sup>	<b>&lt;0,001*</b>
	<i>Hayır</i>	8 (26,7) <sup>a</sup>	8 (26,7) <sup>a</sup>	22 (73,3) <sup>b</sup>	
<b>Aktoprak</b>	<i>Evet</i>	27 (90) <sup>a</sup>	26 (86,7) <sup>a</sup>	11 (36,7) <sup>b</sup>	<b>&lt;0,001*</b>
	<i>Hayır</i>	3 (10) <sup>a</sup>	4 (13,3) <sup>a</sup>	19 (63,3) <sup>b</sup>	
<b>Ek hastalık</b>	<i>HT</i>	3 (10)	8 (26,7)	1 (3,3)	<b>0,072</b>
	<i>DM</i>	0 (0)	1 (3,3)	0 (0)	
	<i>KAH</i>	4 (13,3)	0 (0)	0 (0)	
	<i>KOAH</i>	3 (10)	0 (0)	0 (0)	
	<i>Yok</i>	20 (66,7)	21 (70)	29 (96,7)	
<b>Kilo kaybı</b>	<i>Var</i>	16 (53,3) <sup>a</sup>	10 (33,3) <sup>a</sup>	1 (3,3) <sup>b</sup>	<b>&lt;0,001*</b>
	<i>Yok</i>	14 (46,7) <sup>a</sup>	20 (66,7) <sup>a</sup>	29 (96,7) <sup>b</sup>	
<b>%5 kilo kaybı</b>	<i>Kaşektik değil</i>	17 (56,7) <sup>a</sup>	21 (70) <sup>a</sup>	29 (96,7) <sup>b</sup>	<b>&lt;0,001*</b>
	<i>Kaşektik</i>	13 (43,3) <sup>a</sup>	9 (30) <sup>a</sup>	1 (3,3) <sup>b</sup>	
<b>%10 kilo kaybı</b>	<i>Kaşektik değil</i>	24 (80) <sup>a</sup>	26 (86,7)	30 (100) <sup>b</sup>	<b>0,014*</b>
	<i>Kaşektik</i>	6 (20) <sup>a</sup>	4 (13,3)	0 (0) <sup>b</sup>	

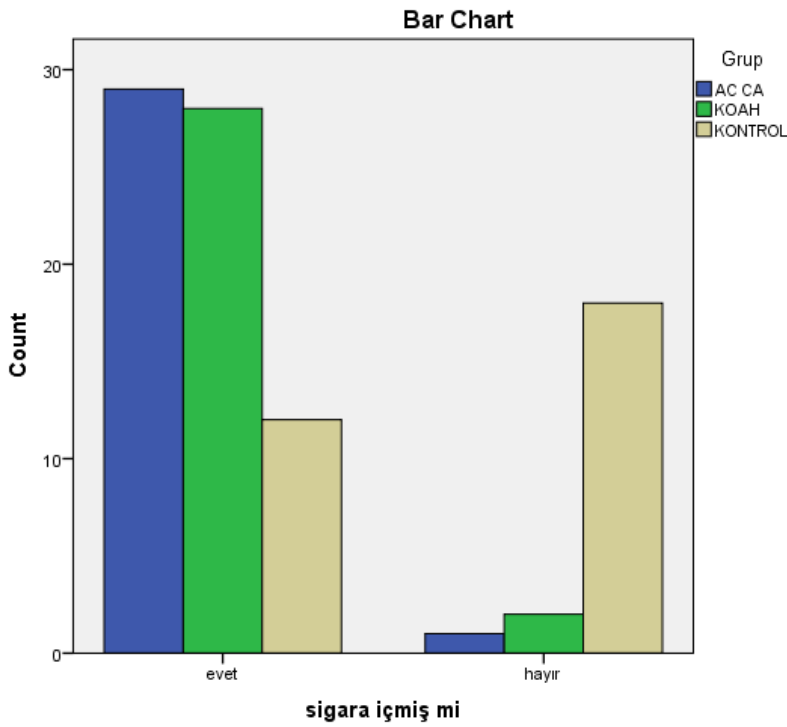


	AC CA	KOAH	KONTROL
Erkek	28 (93,3)	28 (93,3)	20 (66,7)*
Kadın	2 (6,7)	2 (6,7)	10 (33,3)*

**$P= 0,005^*$**

(\*Kontrol grubu ile Akciğer CA ve KOAH'lı hastaların karşılaştırılmasında kontrol grubuna göre erkek cinsiyet hakimiyeti mevcut )

Şekil 3.5 Çalışma gruplarının cinsiyetlere göre oranları

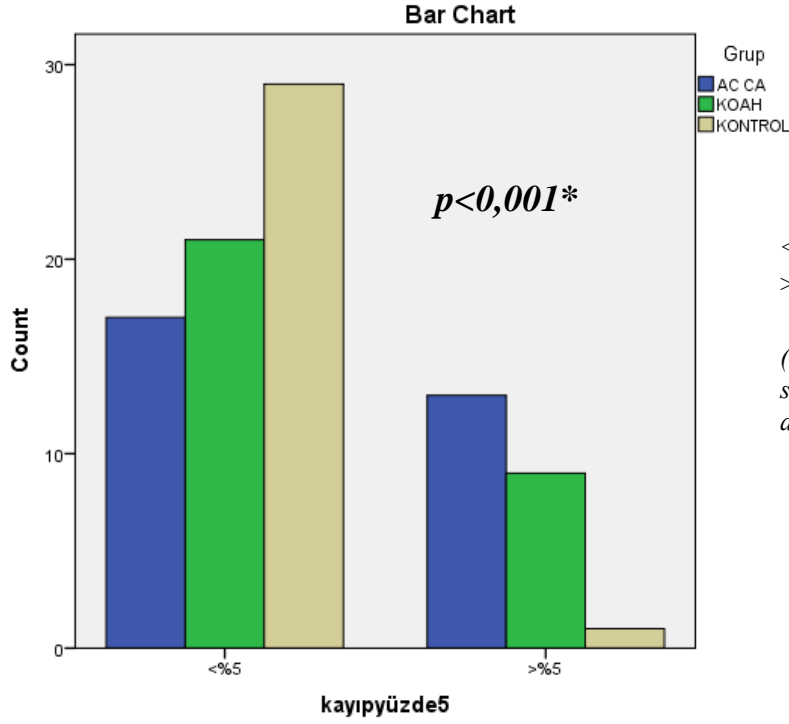


	AC CA	KOAH	KONTROL
Evet	29(96,7)	28 (93,3)	12 (40) *
Hayır	1 (3,3)	2 (6,7)	18 (60)*

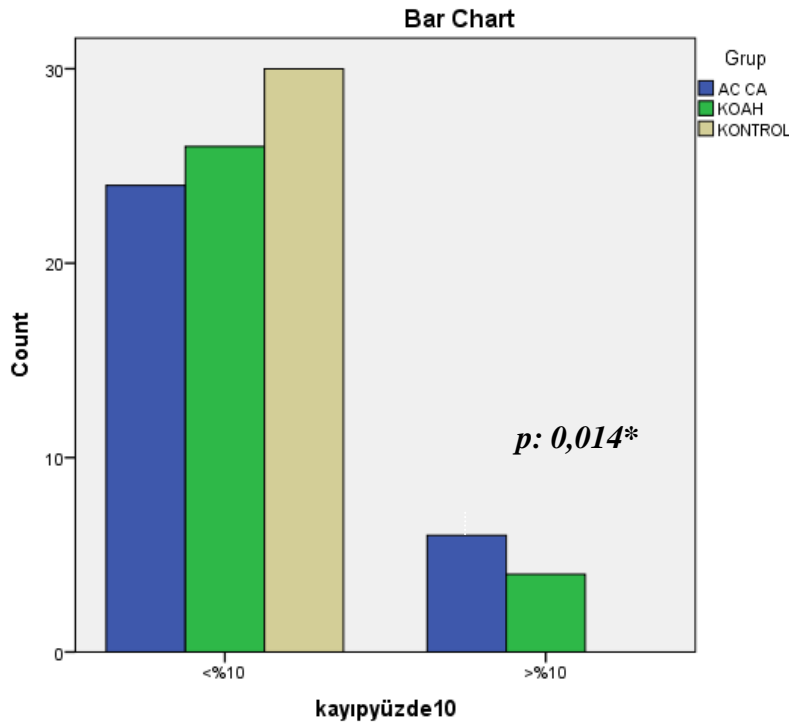
**$p<0,001^*$**

(\*Akciğer CA ve KOAH gruplarında sigara içme oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek)

Şekil 3.6 Çalışma gruplarının sigara içme durumuna göre dağılımı



Şekil 3.7 Çalışma gruplarının %5 kilo kaybı oranları

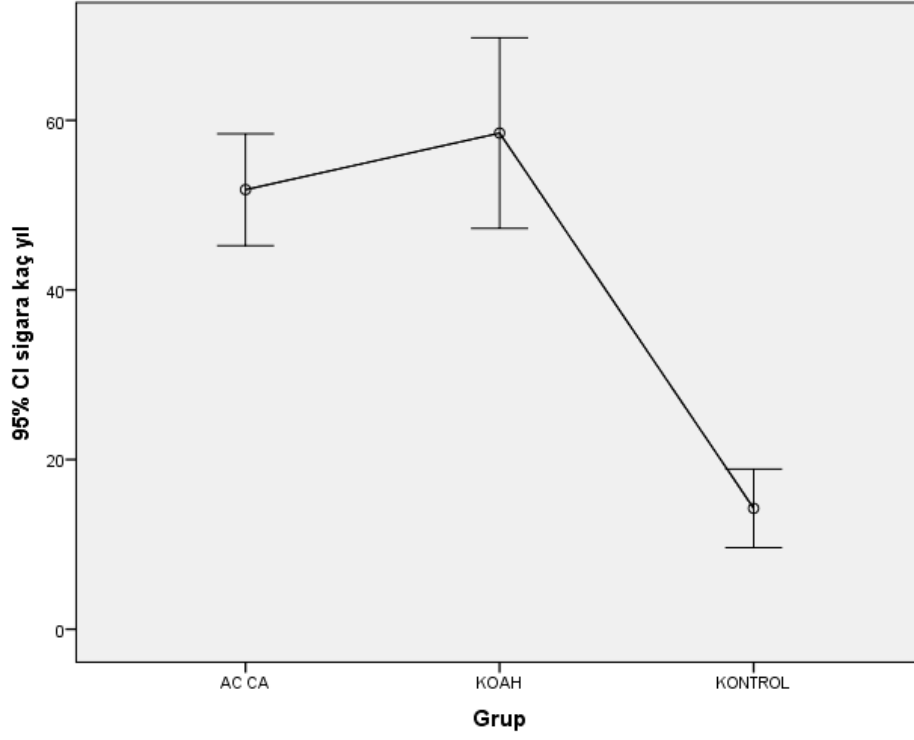


Şekil 3.8 Çalışma gruplarının %10 kilo kaybı oranlar

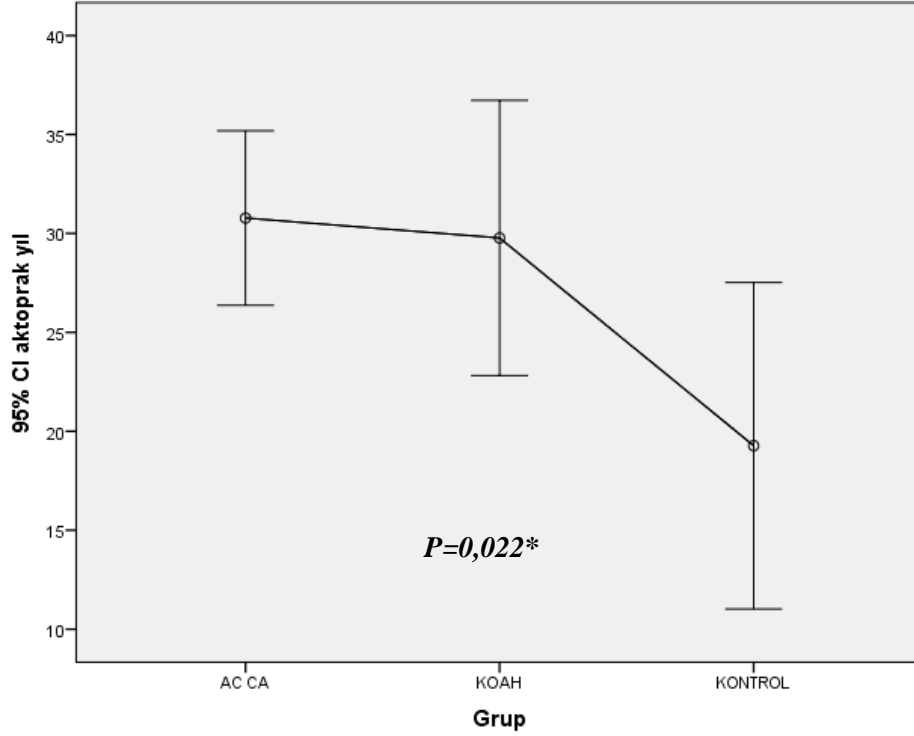
Hastalardan elde edilen laboratuvar ölçüm değerleri ve diğer oransal ölçekli değişkenlerin karşılaştırmaları yapıldı (Tablo 11.2). Yaş ( $p<0,001$ ), sigara kullanımı miktarı ( $p<0,001$ ), aktopraklı yaşam süresi ( $p=0,022$ ), kilo kaybı yüzdesi ( $p=0,001$ ), total kolesterol ( $p=0,044$ ), HDL ( $p<0,001$ ), HbA1c ( $p<0,001$ ), resistin ( $p=0,002$ ), visfatin ( $p=0,009$ ), atak sayısı ( $p=0,011$ ), FVC yüzdesi ( $p=0,015$ ), PO2 ( $p=0,043$ ) ve CAT skorunun ( $p=0,009$ ) değişkenlerinin hastalıklar üzerinde etkili olduğu saptandı. Bunlar içerisinde total kolesterol ve visfatin hariç diğer tüm anlamlı bulunan etkenler hasta gruplarında daha yüksek ortalama değerlere sahipti. AC CA ve KOAH hastalarında sigara kullanımı medyanı 50 pk-yıldı (Şekil 3.9). Aynı şekilde aktoprak maruziyeti süresi medyanı 30 ve 22 yıldır (Şekil 3.10). Kilo kaybı yüzde oranı AC CA hastalarında KOAH hastalarına göre daha yüksekti (Şekil 3.11). Resistin ve kimerin değerleri KOAH hastalarında daha yüksek iken visfatin değeri kontrol grubunda oldukça yüksekti (Şekil 3.12-3.14). HDL ve HbA1c değerlerini gösteren grafikler Şekil 3.15 ve 3.16'da verildi.

**Tablo 11.2 Hastaların çalışma gruplarına göre biyokimya ve klinik ölçüm değerleri**

		AC CA	KOAH	Kontrol	Genel	
		Ortalama±ss (medyan, min, maks)				<i>p</i>
<b>Yaş</b>	<i> yıl</i>	63; 41; 83 <sup>a</sup>	65; 46; 81 <sup>a</sup>	39; 28; 84 <sup>b</sup>	60; 28; 84	<b>&lt;0,001*</b>
<b>VKİ</b>	<i> kg/m<sup>2</sup></i>	24,71±3,89	25,61±6,16	27,55±4,16	25,96±4,93	0,073
<b>Sigara</b>	<i> pk-yıl</i>	50; 30; 100 <sup>a</sup>	50; 10; 125 <sup>a</sup>	13; 5; 27 <sup>b</sup>	45; 5; 125	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Aktoprak</b>	<i> yıl</i>	30; 6; 50 <sup>a</sup>	22; 9; 80	15; 5; 50 <sup>b</sup>	25; 5; 80	<b>0,022*</b>
<b>Kilo kaybı</b>	<i> %</i>	5,41±4,99 <sup>a</sup>	3,52±4,83	0,96±1,60 <sup>b</sup>	3,30±4,46	<b>0,001*</b>
<b>Total</b>	<i> mg/dL</i>	175,97±33,61 <sup>a</sup>	177,80±32,50	194,60±27,15 <sup>b</sup>	182,79±31,99	<b>0,044*</b>
<b>Kolesterol</b>						
<b>HDL</b>	<i> mg/dL</i>	42,29±14,29 <sup>a</sup>	62,66±17,69 <sup>b</sup>	43,95±9,61 <sup>a</sup>	49,63±16,88	<b>&lt;0,001*</b>
<b>VLDL</b>	<i> mg/dL</i>	27,96±33,39	21,89±10,92	25,07±11,81	24,97±21,30	0,614
<b>Trigliserid</b>	<i> mg/dL</i>	110,33±50,89	109,67±54,65	123,93±57,62	114,64±54,24	0,522
<b>HgA1c</b>	<i> mmol/mol</i>	6,24±0,61 <sup>a</sup>	6,22±0,54 <sup>a</sup>	5,48±0,39 <sup>b</sup>	5,94±0,62	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Albumin</b>	<i> g/dL</i>	3,64±0,32	3,59±0,37	N/A	3,61±0,35	0,636
<b>Resistin</b>	<i> ng/mL</i>	1,35±0,84	1,89±1,17 <sup>a</sup>	1,09±0,56 <sup>b</sup>	1,44±0,94	<b>0,002*</b>
<b>Visfatin</b>	<i> ng/mL</i>	5,23±5,40	4,66±6,22 <sup>a</sup>	8,03±6,64 <sup>b</sup>	5,98±6,22	<b>0,009*</b>
<b>Kimerin</b>	<i> ng/mL</i>	3,46±4,11	4,68±5,74	3,29±2,49	3,81±4,37	0,592
<b>FEV1</b>	<i> %</i>	55,80±16,91	39,56±17,90	N/A	41,88±18,44	0,067
<b>FVC</b>	<i> %</i>	74,00±17,16	50,19±19,38	N/A	53,59±20,65	<b>0,015*</b>
<b>FEV1/FVC</b>		59,46±6,07	57,60±9,47	N/A	57,86±9,01	0,676
<b>FEF 25-75%</b>	<i> %</i>	39,40±26,00	22,99±15,30	N/A	25,33±17,69	0,053
<b>PEF</b>	<i> %</i>	48,60±15,19	36,74±14,60	N/A	38,43±15,05	0,104
<b>pH</b>		7,42±0,05	7,41±0,04	N/A	7,41±0,04	0,517
<b>PCO2</b>	<i> mmHg</i>	34,88±6,40	39,39±6,25	N/A	38,74±6,38	0,146
<b>PO2</b>	<i> mmHg</i>	65,74±5,26	55,91±10,11	N/A	57,32±10,13	<b>0,043*</b>
<b>HCO3</b>	<i> mmHg</i>	22,28±1,52	24,58±3,77	N/A	24,25±3,61	0,192
<b>SO2</b>	<i> g</i>	91,72±1,80	86,58±6,87	N/A	87,32±6,63	0,111
<b>CAT skoru</b>		8; 5; 12	18; 6; 33	N/A	16; 5; 33	<b>0,009*</b>



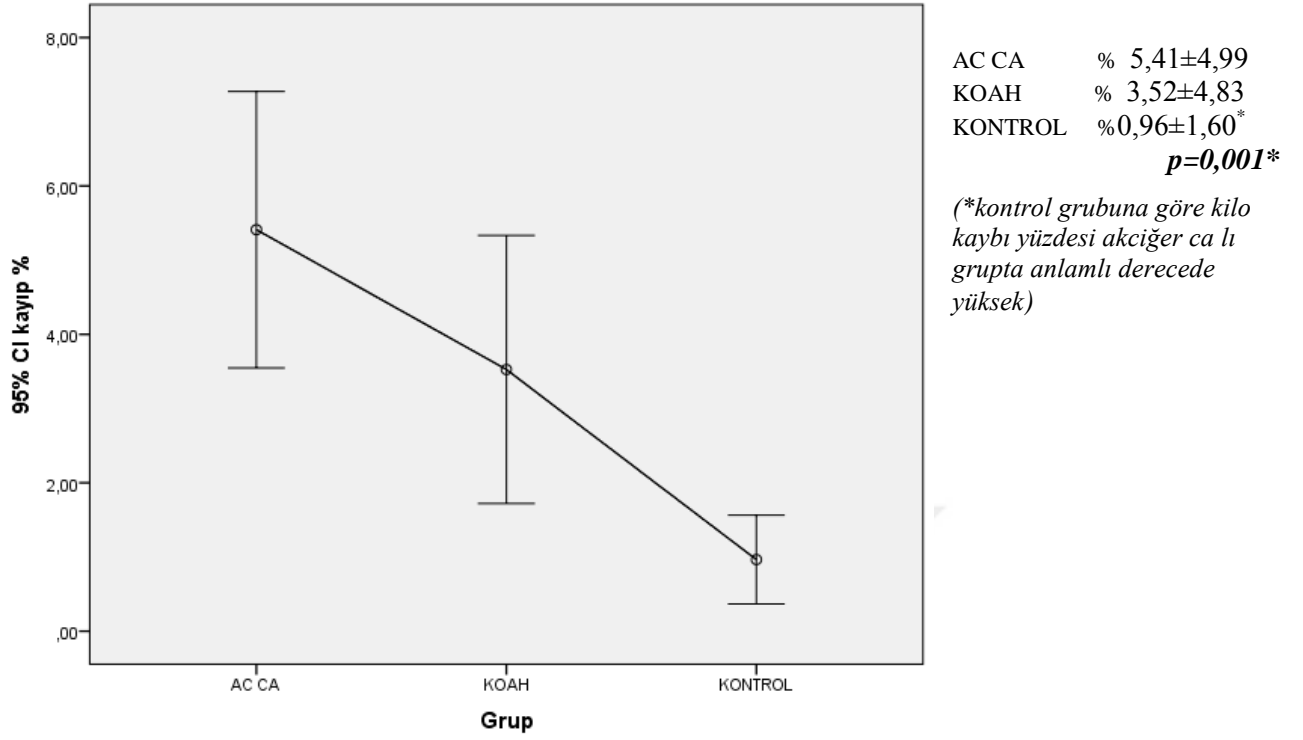
Şekil 3.9 Çalışma gruplarına göre kullanılan sigara miktarı (pk-yıl)



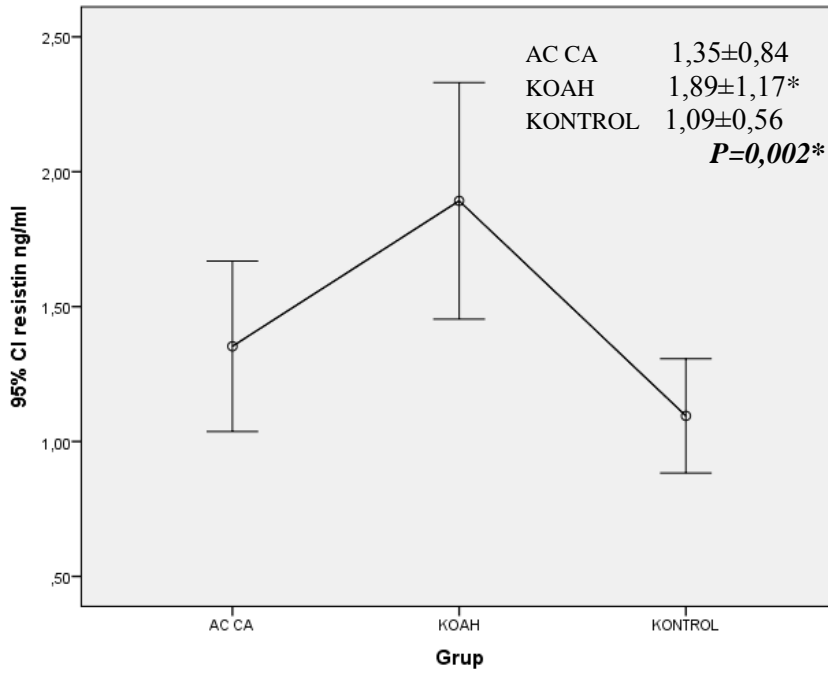
Şekil 3.10 Çalışma gruplarına göre aktoprak maruziyet yılı ortalamaları

(\* 3 grup ta karşılaştırıldığında aktoprak maruziyeti akciğer ca olanlarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek  $p=0,022$  )

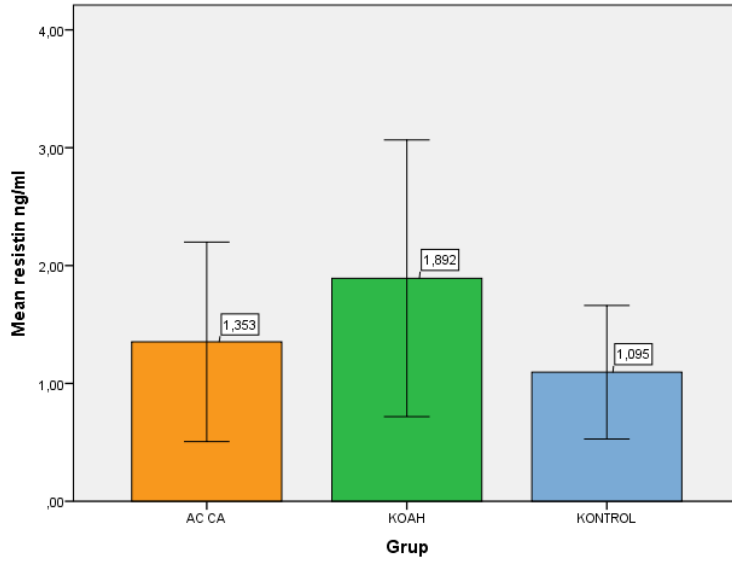




**Şekil 3.11 Çalışma gruplarına göre kilo kaybı ortalamaları (%)**



a)

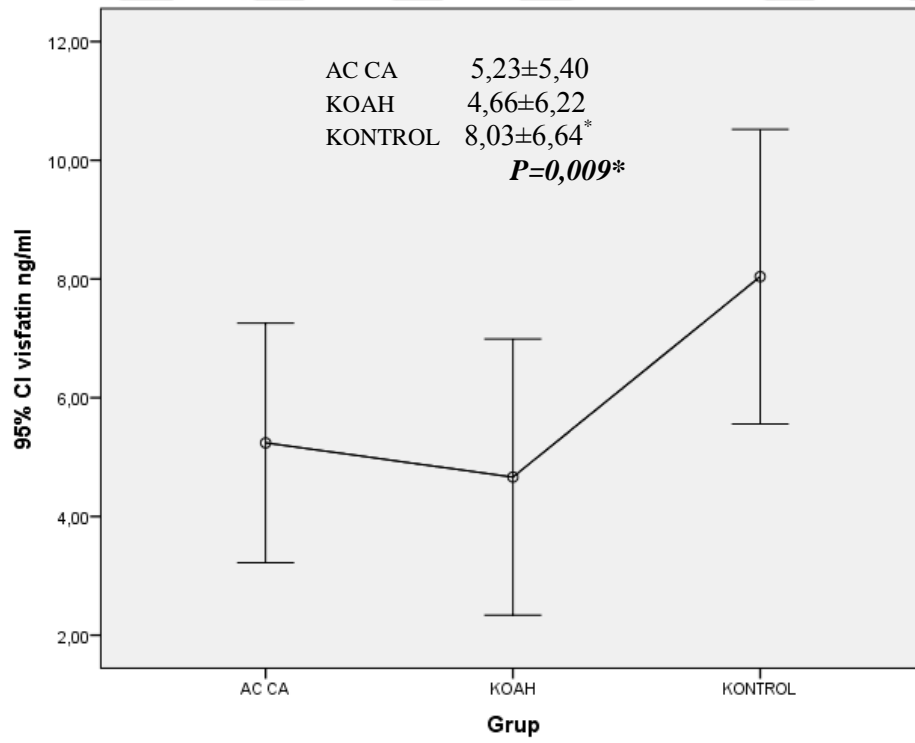


AC CA 1,35±0,84  
 KOAH 1,89±1,17\*  
 KONTROL 1,09±0,56  
**P=0,002\***

(\*resistin düzeyi tüm gruplar karşılaştırıldığında KOAH lı grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek)

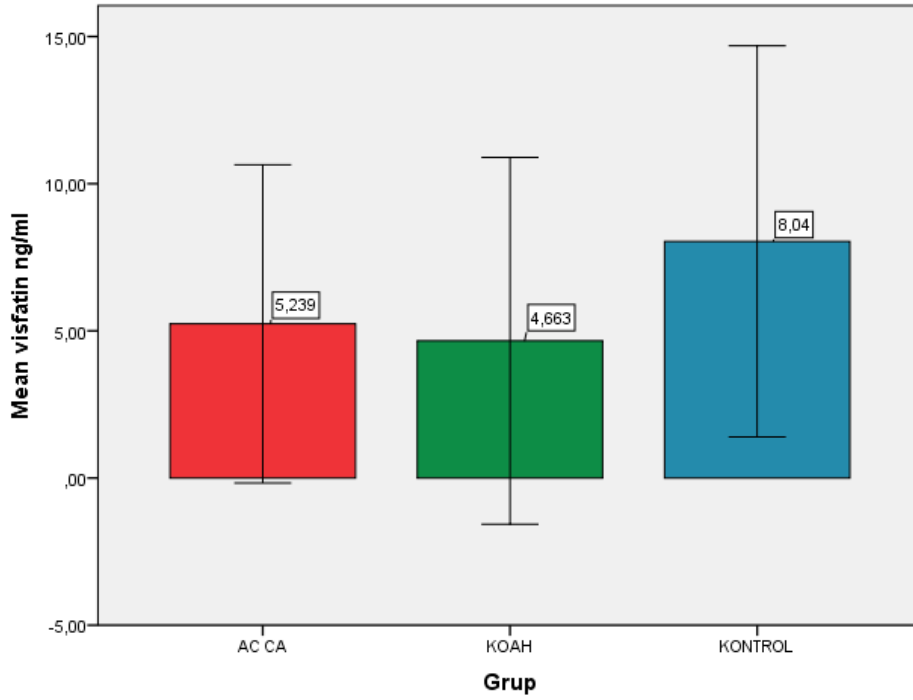
b)

Şekil 3.12 (a ve b) Çalışma gruplarına göre resistin ortalamaları



AC CA 5,23±5,40  
 KOAH 4,66±6,22  
 KONTROL 8,03±6,64\*  
**P=0,009\***

a)



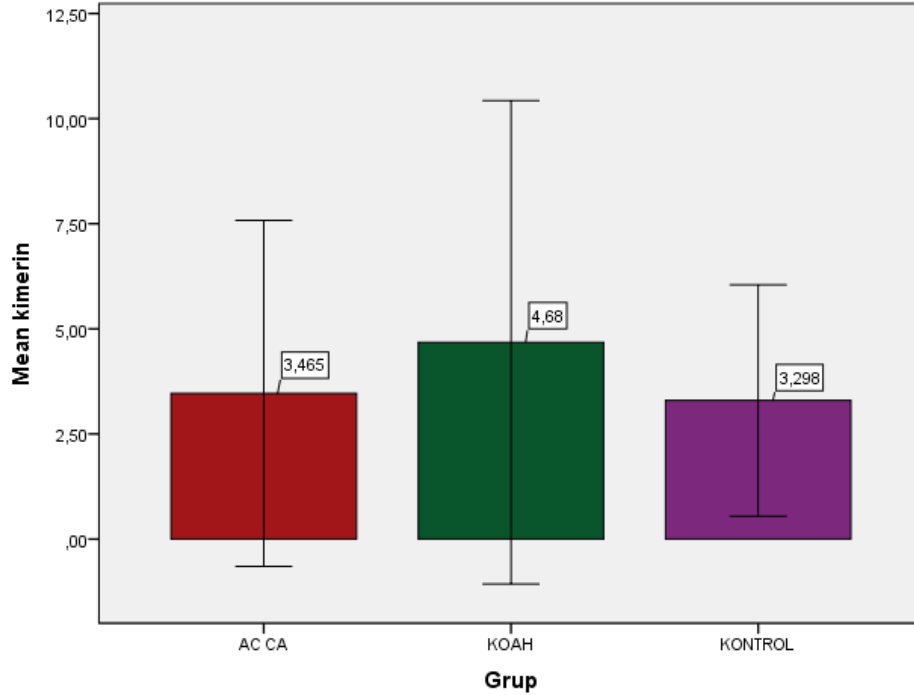
AC CA 5,23±5,40  
 KOAH 4,66±6,22  
 KONTROL 8,03±6,64\*  
**P=0,009\***

(\*visfatin düzeyi kontrol grubunda KOAH lı gruba oranla anlamlı derecede yüksek saptandı)

b)

Error bars: +/- 1 SD

Şekil 3.13 (a ve b) Çalışma gruplarına göre visfatin ortalamaları

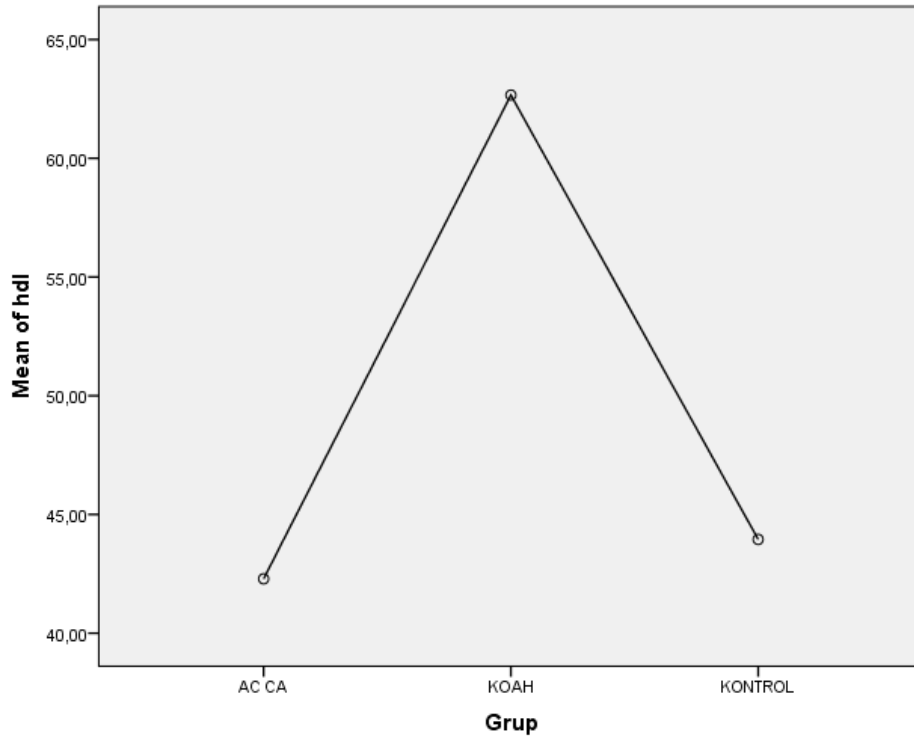


AC CA 3,46±4,11  
 KOAH 4,68±5,74  
 KONTROL 3,29±2,49  
**P=0,592**

(Kimerin düzeyleri arasında her üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı)

Error bars: +/- 1 SD

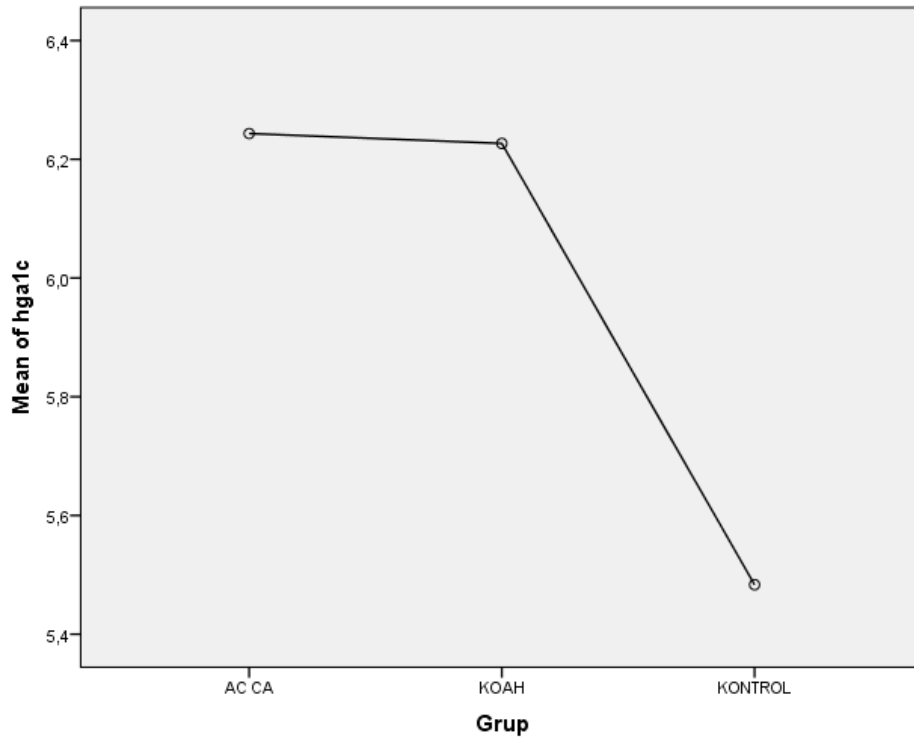
Şekil 3.14 Çalışma gruplarına göre kimerin ortalamaları



AC CA 42,29±14,29  
 KOAH 62,66±17,69\*  
 KONTROL 43,95±9,61  
**P<0,001\***

(\*HDL düzeyi KOAH olan grupta diğer gruplara oranla belirgin yüksek)

Şekil 3.15 Çalışma gruplarına göre HDL ortalamaları



AC CA 6,24±0,61  
 KOAH 6,22±0,54  
 KONTROL 5,48±0,39\*  
**P<0,001\***

(\*Hga1c kontrol grubunda anlamlı derecede düşük saptandı)

Şekil 3.16 Çalışma gruplarına göre HbA1c ortalamaları

Cinsiyetin ölçümü yapılan markerlar üzerinde etkisi araştırıldı. Ancak cinsiyetler arasında resistin, visfatin veya kimerin anlamlı düzeyde farklı değildi. Resistin değeri erkeklerde biraz daha yüksek iken visfatin ve kimerin değerleri kadınlarda daha yüksekti. Cinsiyet üzerinde total kolesterolün etkili olduğu dikkati çekti. Kadın hastalarda kolesterol daha yüksekti (Tablo 11.3).

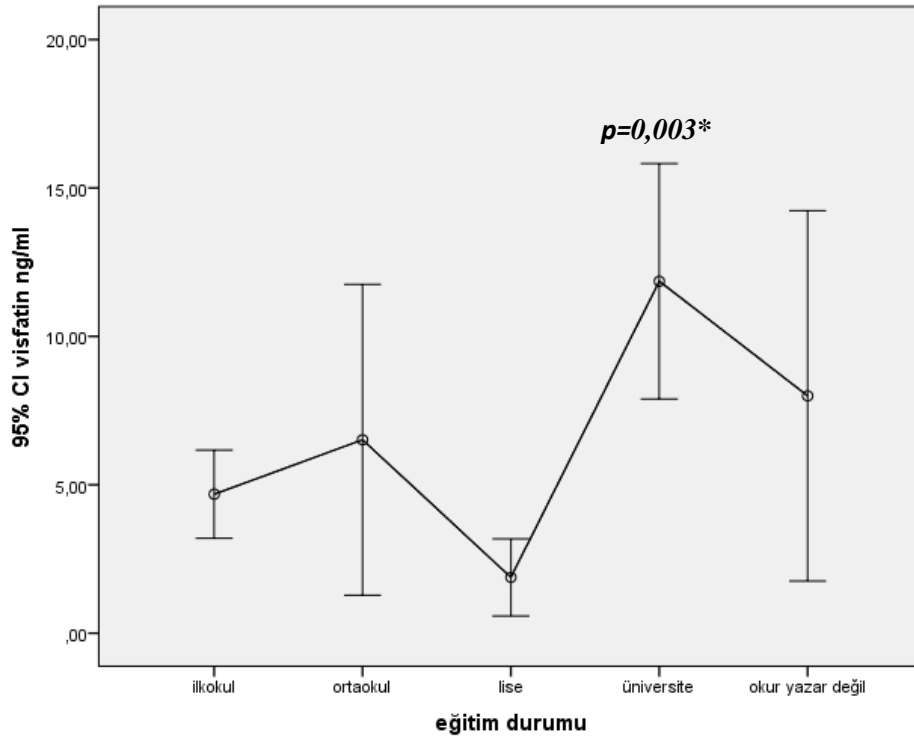
**Tablo 11.3 Cinsiyete göre marker ölçümleri**

		Erkek (n=76)	Kadın (n=14)	
		Ortalama±ss (medyan, min, maks)		<i>p</i>
<b>Sigara</b>	<i>pk-yıl</i>	46; 5; 125	15; 5; 45	0,070
<b>Aktoprak</b>	<i>yıl</i>	25; 6; 60	25; 5; 80	0,448
<b>Kilo</b>	<i>%</i>	3,31±4,57	3,21±3,95	0,637
<b>kaybı</b>				
<b>Total</b>	<i>mg/dL</i>	179,41±31,42	201,14±29,71	<b>0,022*</b>
<b>Kolesterol</b>				
<b>Albumin</b>	<i>g/dL</i>	3,63±0,33	3,32±0,42	0,147
<b>Resistin</b>	<i>ng/mL</i>	1,49±1,00	1,18±0,53	0,358
<b>Visfatin</b>	<i>ng/mL</i>	5,68±6,09	7,61±6,87	0,338
<b>Kimerin</b>	<i>ng/mL</i>	3,79±4,65	3,89±2,44	0,261
<b>Atak</b>	<i>adet/yıl</i>	2; 0; 6	3,5; 2; 5	0,355
<b>sayısı</b>				

Çalışmanın ana konusunu oluşturan ölçüm değerlerinin eğitim düzeylerine göre karşılaştırmaları yapıldı. Visfatin değeri ise üniversite mezunlarında 12 ng/mL civarında iken bu değer ilkokul mezunlarında 5, lise mezunlarında ise yaklaşık 2 ng/mL değerine kadar düşmüştü (Şekil 3.18). Kimerin okur-yazar olmayan ve ilkokul mezunlarında daha yüksek, resistin ise lise mezunlarında daha yüksek değere sahipti (Tablo 11.4).

**Tablo 11.4 Eğitim düzeyine göre marker ölçümleri**

		İlkokul (n=55)	Ortaokul (n=7)	Lise (n=7)	Üniversite (n=14)	Okur- yazar değil (n=7)	
		Ortalama±ss (medyan, min, maks)					<i>p</i>
<b>Sigara</b>	<i>pk-yıl</i>	50; 5; 108	30; 10; 45	42; 6; 60	12; 5; 100	47; 40;125	0,108
<b>Aktoprak</b>	<i>yıl</i>	30; 9; 60	20; 15; 35	17; 6; 25	10; 5; 20	42; 25; 80	<b>0,005*</b>
<b>Kilo kaybı</b>	<i>%</i>	3,60±4,54	2,97±5,22	1,87±2,56	1,98±4,40	5,30±4,65	0,397
<b>Total Kolesterol</b>	<i>mg/dL</i>	179,44±33,84	175,29±31,74	192,71±13,40	193,07±29,29	186,14±35,89	0,396
<b>Albumin</b>	<i>g/dL</i>	3,62±,35	3,72±0,15	3,70±0,33	3,10± ...	3,48±0,49	0,532
<b>Resistin</b>	<i>ng/mL</i>	1,47±0,92	1,18±0,41	2,05±1,51	1,10±0,46	1,57±1,38	0,435
<b>Visfatin</b>	<i>ng/mL</i>	4,68±5,50	6,51±5,66	1,88±1,40	11,85±6,86	7,99±6,74	<b>0,003*</b>
<b>Kimerin</b>	<i>ng/mL</i>	4,14±4,77	1,10±1,15	2,42±2,77	3,46±3,05	6,04±5,56	0,050



**Şekil 3.18 Eğitim düzeyine göre visfatin değerleri**

(\*visfatin düzeyi tüm gruplar içinde eğitim düzeyi üniversite olanlarda belirgin derecede yüksek)

Çalışmaya alınan hastaların meslek gruplarının aktoprak ile yaşam süresi ( $p=0,005$ ) ve visfatin ( $p=0,003$ ) üzerinde etkisi olduğu görüldü. Çiftçilikle uğraşanlarda aktoprak süresi en uzun, işçilerde ise 15 yıl daha kısaydı. Memurlarda 10 yıl, ev hanımlarında ise 25 yıldır. Visfatin değeri ise en yüksek memurlarda hesaplandı ( $11,64\pm 7,16$  ng/mL). Çiftçi ve işçilerde bu değer 5 ng/mL nin altındaydı. Resistin değerleri meslek grupları içerisinde birbirine yakındır. Ancak kimerin çiftçilerde daha yüksekti. İşçilerde ve memurlarda biraz daha düşüktü. Ev hanımlarında ise işçi ve memurlara göre daha yüksekti. Albümin ortalamaları meslek grupları arasında farklı değildi (Tablo 11.5).

**Tablo 11.5 Meslek gruplarına göre marker ölçümleri**

		Çiftçi (n=19)	İşçi (n=38)	Memur (n=14)	Ev hanımı (n=9)	
		Ortalama±ss (medyan,vi min, maks)				<i>p</i>
<b>Sigara</b>	<i>pk-yıl</i>	48; 24; 125	48; 5; 108	12; 5; 100	45	<i>0,108</i>
<b>Aktoprak</b>	<i>yıl</i>	37,5; 9; 50 <sup>a</sup>	22,5; 12; 60	10; 5; 20 <sup>b</sup>	25; 15; 80	<b><i>0,005*</i></b>
<b>Kilo kaybı</b>	<i>%</i>	4,54±5,09	3,21±4,51	2,15±4,37	4,32±4,43	<i>0,397</i>
<b>Total Kolesterol</b>	<i>mg/dL</i>	181,68±41,19	176,66±28,91	191,21±27,52	197,44±32,78	<i>0,396</i>
<b>Albumin</b>	<i>g/dL</i>	3,53±0,40	3,75±0,29	3,25±0,21	3,32±0,42	<i>0,532</i>
<b>Resistin</b>	<i>ng/mL</i>	1,78±1,41	1,42±0,70	1,13±0,51	1,33±0,58	<i>0,435</i>
<b>Visfatin</b>	<i>ng/mL</i>	4,62±4,82 <sup>b</sup>	4,32±5,03 <sup>b</sup>	11,64±7,16 <sup>a</sup>	4,59±4,58 <sup>b</sup>	<b><i>0,003*</i></b>
<b>Kimerin</b>	<i>ng/mL</i>	5,01±5,41	3,65±4,38	2,99±3,10	4,17±2,19	<i>0,050</i>

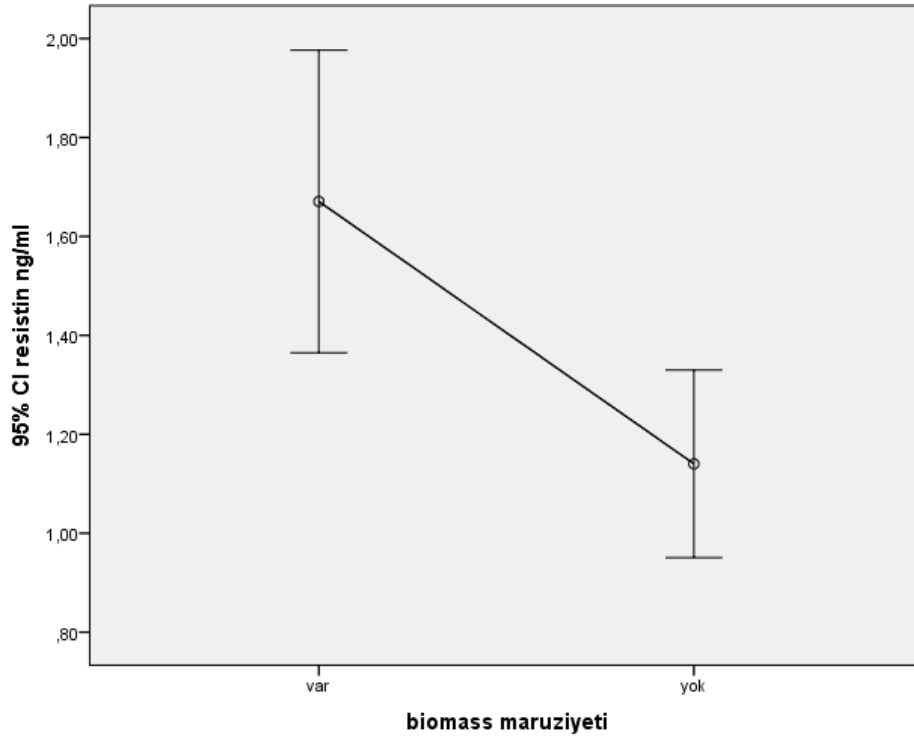
Hasta gruplarının tamamı düşünüldüğünde çeşitli faktörlerin etkisi araştırıldı. Sigara kullanımının albümin, resistin, visfatin ve kimerin üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı görüldü. Sigara kullananlarda resistin biraz daha yüksek değere sahipken, visfatin ve kimerin değerleri sigara kullanmayanlarda daha yüksekti. Biomassa maruz kalmanın resistin ( $p=0,007$ ) ve visfatin ( $p=0,001$ ) ölçümleri üzerinde anlamlı etkisi vardı. Biomassa maruziyeti olanlarda resistin daha yüksek (Şekil 3.19), visfatin ise daha düşüktü (Şekil 3.20). Aktoprak maruziyetinin ise visfatinini etkilediği görüldü. Maruz kalan

hastalarda ortalama  $4,69 \pm 5,42$  iken diğer hastalarda  $9,13 \pm 7,01$  ortalamasına kadar yükseliyordu (Şekil 321). Resistin ve kimerin değerleri yaşamlarında aktoprak olan hastalarda daha yüksekti ancak anlamlı fark tespit edilmedi. Alkol kullandığını ifade eden hasta sayısı azdı. Bu nedenle alkol kullanımının resistin, visfatin veya kimerin üzerinde etkisi tespit edilemedi. Visfatin alkol alanlarda daha yüksek iken resistin ve kimerin değerleri daha düşüktü (Tablo 11.6).

**Tablo 11.6 Sigara/alkol kullanımı, Biomass ve aktoprak maruziyeti durumlarına göre marker ölçümleri**

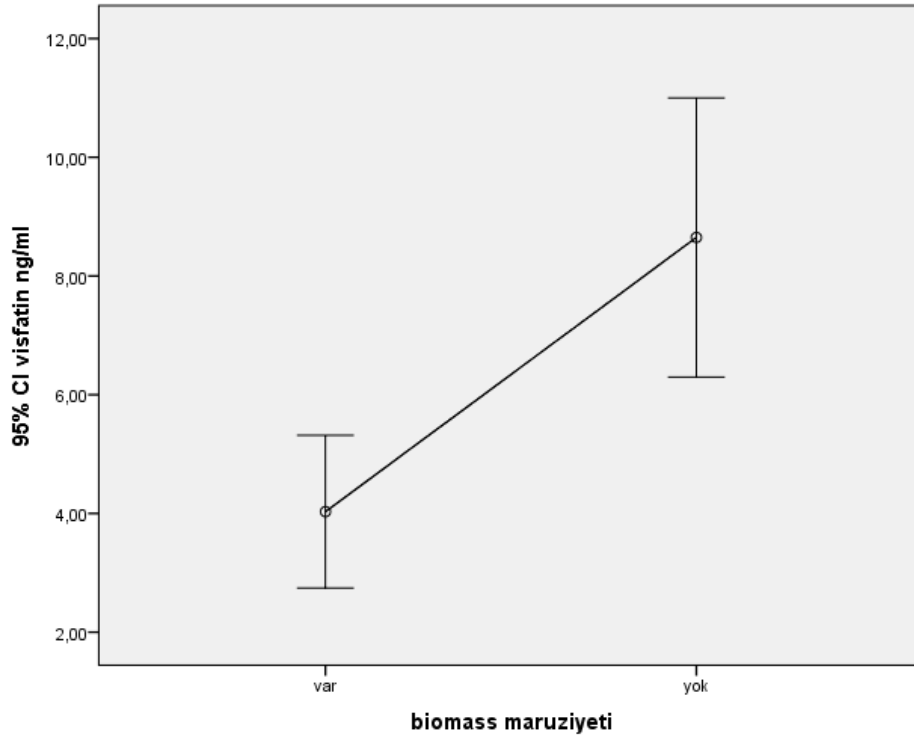
<i>Sigara kullanımı</i>		<b>Evet, (n=69)</b>	<b>Hayır, (n=21)</b>	
		<b>Ortalama<math>\pm</math>ss (medyan, min, maks)</b>		<b>p</b>
<b>Albumin</b>	<i>g/dL</i>	3,62 $\pm$ 0,35	3,50 $\pm$ 0,30	0,475
<b>Resistin</b>	<i>ng/mL</i>	1,49 $\pm$ 1,01	1,28 $\pm$ 0,66	0,420
<b>Visfatin</b>	<i>ng/mL</i>	5,92 $\pm$ 6,35	6,15 $\pm$ 5,91	0,526
<b>Kimerin</b>	<i>ng/mL</i>	3,77 $\pm$ 4,74	3,93 $\pm$ 2,89	0,285
<b>Biomass</b>		<b>Var (n=52)</b>	<b>Yok (n=38)</b>	
<b>Albumin</b>	<i>g/dL</i>	3,59 $\pm$ 0,36	3,68 $\pm$ 0,31	0,506
<b>Resistin</b>	<i>ng/mL</i>	1,67 $\pm$ 1,09	1,14 $\pm$ 0,57	<b>0,007*</b>
<b>Visfatin</b>	<i>ng/mL</i>	4,03 $\pm$ 4,61	8,64 $\pm$ 7,15	<b>0,001*</b>
<b>Kimerin</b>	<i>ng/mL</i>	4,51 $\pm$ 5,20	2,85 $\pm$ 2,64	0,143
<b>Aktoprak</b>		<b>Var (n=64)</b>	<b>Yok (n=23)</b>	
<b>Albumin</b>	<i>g/dL</i>	3,61 $\pm$ 0,35	3,67 $\pm$ 0,32	0,787
<b>Resistin</b>	<i>ng/mL</i>	1,55 $\pm$ 1,06	1,18 $\pm$ 0,50	0,136
<b>Visfatin</b>	<i>ng/mL</i>	4,69 $\pm$ 5,42	9,13 $\pm$ 7,01	<b>0,001*</b>
<b>Kimerin</b>	<i>ng/mL</i>	4,20 $\pm$ 4,91	2,84 $\pm$ 2,44	0,376
<b>Alkol kullanımı</b>		<b>Var (n=16)</b>	<b>Yok (n=73)</b>	
<b>Albumin</b>	<i>g/dL</i>	3,70 $\pm$ 0,30	3,59 $\pm$ 0,36	0,582
<b>Resistin</b>	<i>ng/mL</i>	1,29 $\pm$ 0,73	1,48 $\pm$ 0,99	0,571
<b>Visfatin</b>	<i>ng/mL</i>	6,58 $\pm$ 5,61	5,89 $\pm$ 6,40	0,175
<b>Kimerin</b>	<i>ng/mL</i>	3,74 $\pm$ 3,21	3,78 $\pm$ 4,61	0,657





Biomass var 1,67±1,09  
 Biomas yok 1,14±0,57  
**P=0,007\***  
 (\*biomass maruziyeti olanlarda resisti düzeyi anlamlı derecede yüksek)

Şekil 3.19 Biomass maruziyetine göre resistin ortalaması



Biomass var 4,03±4,61  
 Biomas yok 8,64±7,15  
**P=0,001\***  
 (\*biomass maruziyeti olmayanlarda visfatin düzeyi anlamlı derecede yüksek)

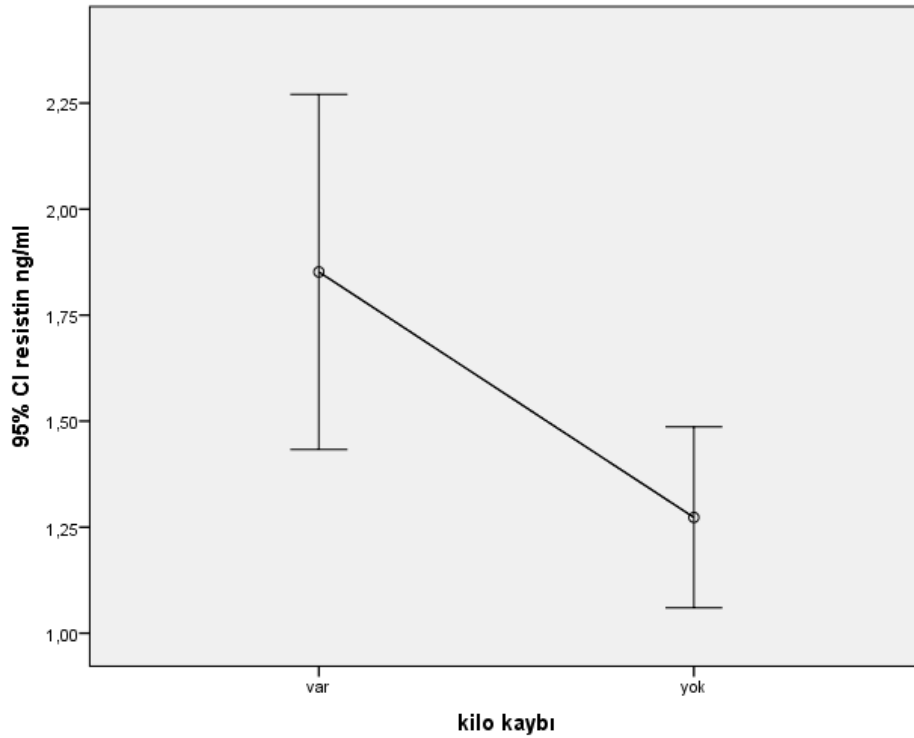
Şekil 3.20 Biomass maruziyetine göre visfatin ortalaması

Hastalarda komorbidite olmasının ölçülen markerler üzerinde etkisi bulunmadı. Komorbiditesi olan hastalarda visfatin değeri daha düşüktü. Hastaların yaklaşık üçte birinde kilo kaybı vardı. Bu hastalarda yalnızca resistinin etkisi ( $p=0,002$ ) anlamlı bulundu. Ağırlık kaybeden hastalarda ortalama  $1,85\pm 1,05$  ng/mL olarak daha yüksekti (Şekil 3.21). Kimerin değeri de daha yüksekti ancak anlamlı değildi. KOAH hastaları düşünüldüğünde ailede KOAH öyküsü ve KOAH tipi ölçüm değerleri üzerinde etkili bulunmadı. KOAH tipinin yalnızca pH değerini etkilediği görüldü ( $p=0,033$ ). Amfizematöz olan grupta pH değeri daha yüksekti (Tablo 11.7).

**Tablo 11.7 Komorbidite ve KOAH durumlarına göre marker ve biyokimya ölçümleri**

Ek hastalık		Var (n=20)	Yok (n=70)	
		Ortalama±ss (medyan, min, maks)		<i>p</i>
<b>Albumin</b>	<i>g/dL</i>	3,58±0,27	3,61±0,39	0,960
<b>Resistin</b>	<i>ng/mL</i>	1,49±0,83	1,48±0,99	0,211
<b>Visfatin</b>	<i>ng/mL</i>	4,35±5,56	6,40±6,29	0,308
<b>Kimerin</b>	<i>ng/mL</i>	3,85±2,96	3,75±4,56	0,246
<b>Kilo kaybı</b>		Var (n=27)	Yok (n=63)	
<b>Albumin</b>	<i>g/dL</i>	3,59±0,42	3,63±0,29	0,509
<b>Resistin</b>	<i>ng/mL</i>	1,85±1,05	1,27±0,84	<b>0,002*</b>
<b>Visfatin</b>	<i>ng/mL</i>	5,46±6,08	6,20±6,31	0,755
<b>Kimerin</b>	<i>ng/mL</i>	5,26±6,60	3,19±2,79	0,495
<b>Ailede KOAH</b>		Var (n=12)	Yok (n=23)	
<b>Albumin</b>	<i>g/dL</i>	3,56±0,25	3,61±0,40	0,644
<b>Resistin</b>	<i>ng/mL</i>	1,66±0,69	1,85±1,32	0,986
<b>Visfatin</b>	<i>ng/mL</i>	4,62±6,91	4,65±6,11	0,644
<b>Kimerin</b>	<i>ng/mL</i>	4,22±3,75	5,20±6,36	0,999
<b>KOAH tipi</b>		Amfizematöz (n=20)	Kronik bronşit (n=15)	
<b>Albumin</b>	<i>g/dL</i>	3,52±0,42	3,70±0,21	0,139
<b>Resistin</b>	<i>ng/mL</i>	1,74±1,05	1,86±1,28	0,961
<b>Visfatin</b>	<i>ng/mL</i>	4,74±5,84	4,51±7,07	0,521

<b>Kimerin</b>	<i>ng/mL</i>	5,72±6,81	3,72±3,13	0,610
<b>FEV1</b>	%	40,34±18,60	43,93±18,67	0,576
<b>FVC</b>	%	51,03±18,52	57,00±23,41	0,406
<b>FEV1/FVC</b>		57,02±9,43	59,00±8,61	0,528
<b>FEV25-75</b>	%	23,53±16,87	27,73±19,06	0,496
<b>PEF</b>	%	36,61±14,96	40,86±15,35	0,347
<b>pH</b>		7,42±0,04	7,39±0,03	<b>0,033*</b>
<b>PCO2</b>	<i>mmHg</i>	38,14±6,15	39,54±6,79	0,528
<b>PO2</b>	<i>mmHg</i>	58,90±9,19	55,21±11,24	0,294
<b>HCO3</b>	<i>mmHg</i>	24,52±3,31	23,89±4,08	0,619
<b>SO2</b>	<i>mmHg</i>	88,69±3,79	85,49±9,01	0,162



Kilo kaybı var 1,85±1,05  
Kilo kaybı yok 1,27±0,84  
**P=0,002\***  
(\*kilo kaybı olanlarda resistin düzeyi istatistiki açıdan anlamlı oranda yüksek)

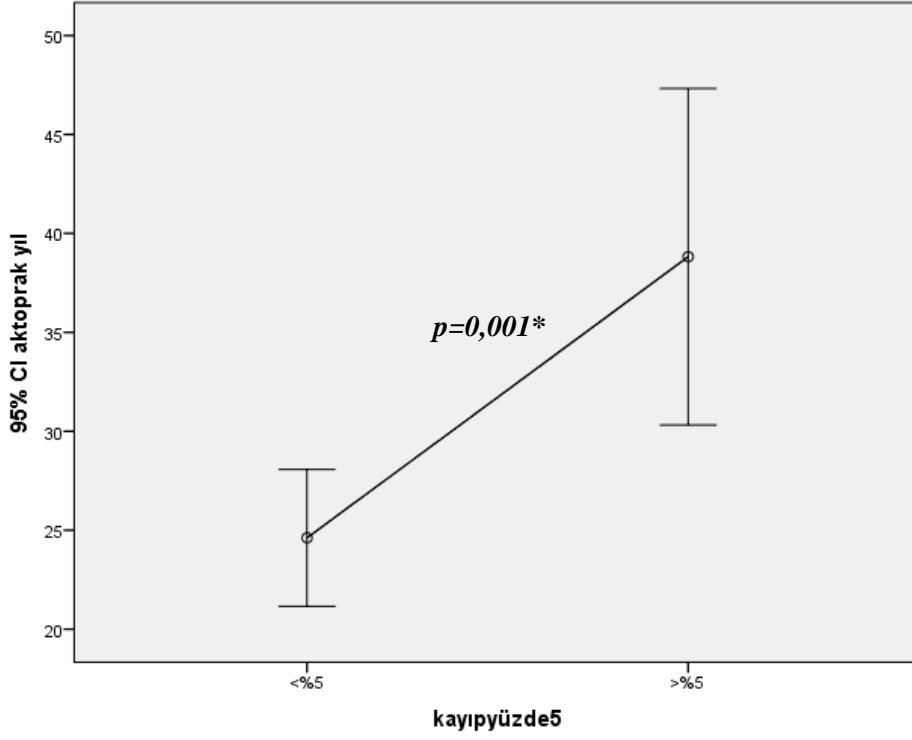
**Şekil 3.21 Kilo kaybı durumuna göre resistin değerleri**

Tüm hastaların kilo kaybı oranları hem %5 hem de %10 olarak araştırıldı. Kaybın %5 veya %10dan fazla olması durumunda kaşektik ve kaşektik olmayan şeklinde ayrıldı. Hastaların yaklaşık üçte biri %5 kayba göre kaşektik grubundaydı. Bu hastalarda yaş (p=0,001), VKİ (p=0,001), aktoprak maruziyeti süresi (p=0,001), VLDL (p=0,026), trigliserid (p=0,028) ve resistin (p=0,006) anlamlı düzeyde farklı bulundu. Yaş, aktoprak

maruziyet süresi (Şekil 3.22) ve resistin (Şekil 3.23) daha yüksek bulunurken, diğer anlamlı değişkenler kaşektik hastalarda daha düşüktü. SFT ölçümleri ile ilgili farklı bir ölçüm değeri göze çarpmadı. Kaşektik hastalarda SFT sonuçları genel olarak daha yüksekti (Tablo 11.8).

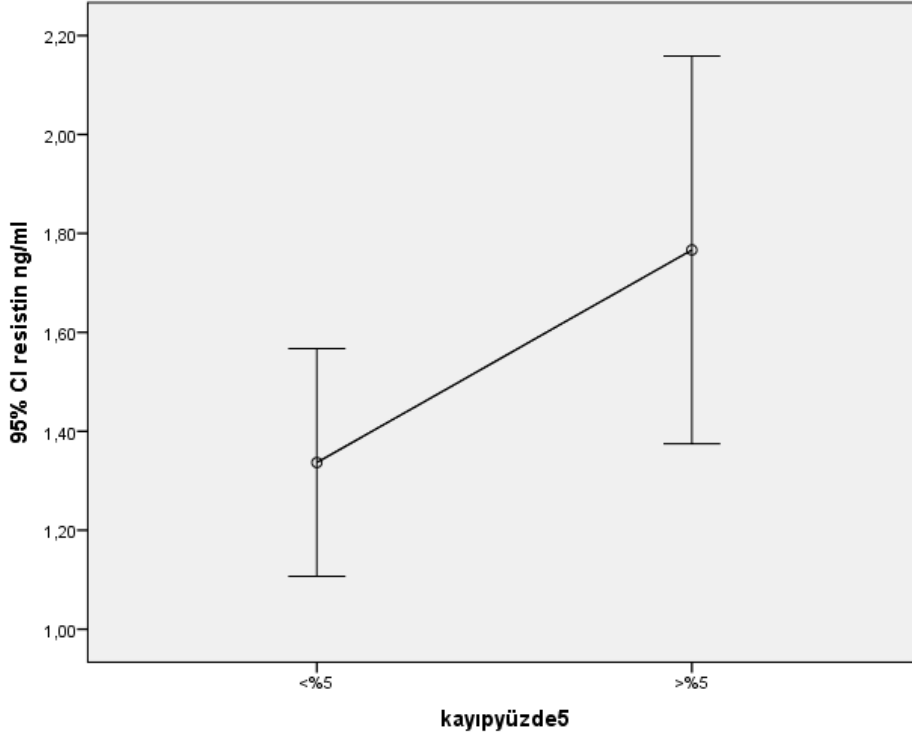
**Tablo 11.8 %5 kilo kaybına göre çeşitli ölçüm değerleri**

%5 kilo kaybı		Kaşektik değil	Kaşektik (n=23)	<i>p</i>
		(n=67)		
		Ortalama±ss (medyan, min, maks)		
<b>Yaş</b>	<i>yl</i>	58; 28; 82	67; 42; 84	<b>0,001*</b>
<b>VKİ</b>	<i>kg/m<sup>2</sup></i>	27,02±4,88	22,87±3,71	<b>0,001*</b>
<b>Sigara</b>	<i>pk-yl</i>	45; 5; 125	50; 10; 100	0,285
<b>Aktoprak</b>	<i>yl</i>	20; 5; 50	35; 20; 80	<b>0,001*</b>
<b>Kilo kaybı</b>	<i>%</i>	1,01±1,63	9,95±3,23	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Total</b>	<i>mg/dL</i>	188,60±29,30	165,87±34,10	0,007
<b>Kolesterol</b>				
<b>HDL</b>	<i>mg/dL</i>	51,11±29,30	45,31±17,55	0,101
<b>VLDL</b>	<i>mg/dL</i>	27,11±24,09	18,73±6,37	<b>0,026*</b>
<b>Trigliserid</b>	<i>mg/dL</i>	121,87±58,44	93,61±32,18	<b>0,028*</b>
<b>HgA1c</b>	<i>mmol/mol</i>	5,91±0,66	6,17±0,45	0,011
<b>Albumin</b>	<i>g/dL</i>	3,64±0,29	3,57±0,43	0,517
<b>Resistin</b>	<i>ng/mL</i>	1,33±0,94	1,76±0,90	<b>0,006*</b>
<b>Visfatin</b>	<i>ng/mL</i>	5,95±6,22	6,05±6,37	0,821
<b>Kimerin</b>	<i>ng/mL</i>	3,25±2,90	5,44±6,95	0,526
<b>FEV1</b>	<i>%</i>	39,86±18,32	46,27±18,79	0,347
<b>FVC</b>	<i>%</i>	50,94±20,32	59,36±21,13	0,269
<b>FEV1/FVC</b>		58,29±9,82	56,94±7,27	0,688
<b>PEF</b>	<i>%</i>	36,59±14,81	42,45±15,50	0,292
<b>pH</b>		7,40±0,04	7,43±0,03	0,175
<b>PCO2</b>	<i>mmHg</i>	39,69±6,56	36,68±5,70	0,200
<b>PO2</b>	<i>mmHg</i>	57,55±11,02	56,80±8,32	0,841
<b>HCO3</b>	<i>mmHg</i>	24,58±3,97	23,51±2,69	0,425
<b>SO2</b>	<i>g</i>	86,92±7,75	88,17±3,24	0,614



**Şekil 3.22 %5 kilo kaybına göre aktoprak maruziyeti değerleri**

(\* >%5 kilo kaybı olanlarda aktoprak maruziyeti anlalı derecede yüksek)



Kaşektik (>%5) 1,76±0,90  
Non-kaşektik(<%5) 1,33±0,94  
 $p=0,006^*$

(\* kaşektik grupta resistin düzeyi kaşektik olmayanlara göre belirgin yüksek)

**Şekil 3.23 %5 kilo kaybına göre resistin değerleri**

Ağırlık kaybı %10 ve daha üstü olan kaşektik hasta sayısı yalnızca 10 kişiydi. Bu hastalarda doğal olarak VKİ (p=0,004), VLDL (p=0,021), trigliserid (p=0,020) ve HbA1c (p=0,013) değerleri farklıydı. Ancak marker ölçümleri veya SFT ölçümleri gruplar arasında farklı bulunmadı. Kaşektik hastalarda resistin ve visfatin ölçümleri daha yüksek iken kimerin daha düşüktü (Tablo 11.9).

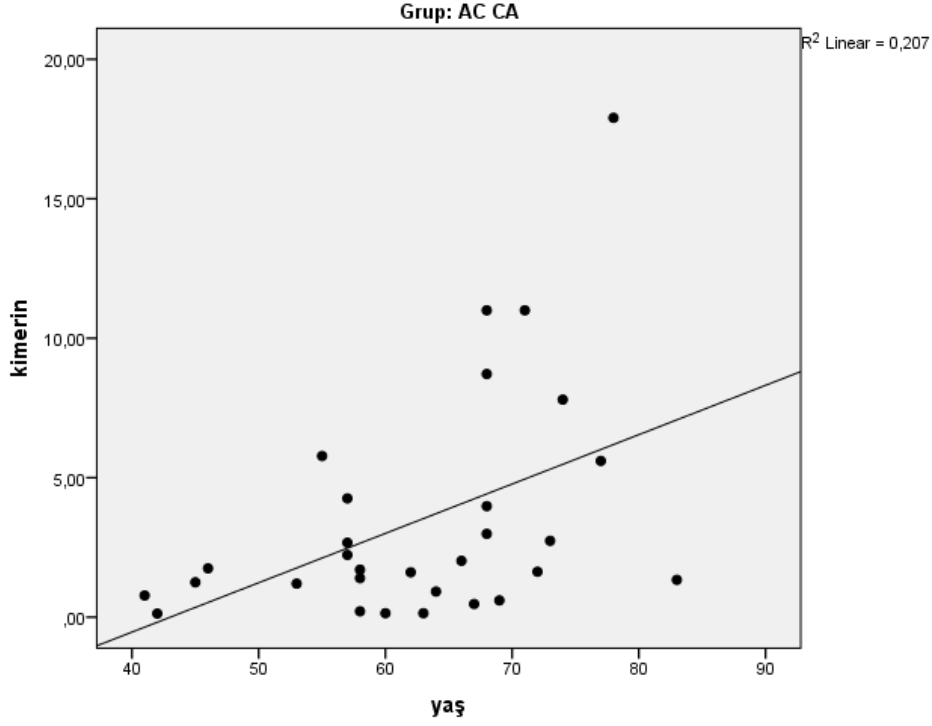
**Tablo 11.9 %10 kilo kaybına göre çeşitli ölçümler**

%10 kilo kaybı		Kaşektik değil	Kaşektik (n=10)	<i>p</i>
		(n=80)		
		Ortalama±ss (medyan, min, maks)		
Yaş	<i>yl</i>	60; 28; 44	65; 46; 83	0,192
VKİ	<i>kg/m<sup>2</sup></i>	26,50±4,84	21,62±3,48	<b>0,004*</b>
Sigara	<i>pk-yl</i>	45; 5; 125	60; 10; 100	0,348
Aktoprak	<i>yl</i>	25; 5; 80	30; 20; 50	0,276
Kilo kaybı	<i>%</i>	2,05±2,83	13,28±1,45	0,077
Total	<i>mg/dL</i>	184,39±31,77	170,00±32,55	0,253
<b>Kolesterol</b>				
HDL	<i>mg/dL</i>	49,85±16,76	47,83±18,62	0,594
VLDL	<i>mg/dL</i>	26,07±22,33	16,17±3,90	<b>0,021*</b>
Trigliserid	<i>mg/dL</i>	118,84±55,76	81,10±19,95	<b>0,020*</b>
HgA1c	<i>mmol/mol</i>	5,94±0,64	6,28±0,43	<b>0,013*</b>
Albumin	<i>g/dL</i>	3,60±0,35	3,67±0,32	0,517
Resistin	<i>ng/mL</i>	1,42±0,97	1,59±0,74	0,158
Visfatin	<i>ng/mL</i>	5,91±6,31	6,51±5,68	0,342
Kimerin	<i>ng/mL</i>	3,89±4,51	3,17±3,08	0,734
FEV1	<i>%</i>	40,76±17,83	50,50±23,75	0,328
FVC	<i>%</i>	53,15±20,06	57,00±28,15	0,731
FEV1/FVC		57,72±9,10	58,97±9,54	0,799
PEF	<i>%</i>	38,10±14,60	41,00±20,70	0,723
pH		7,41±0,04	7,43±0,03	0,505
PCO2	<i>mmHg</i>	38,95±6,64	37,12±3,92	0,597
PO2	<i>mmHg</i>	38,95±6,64	37,12±3,92	0,773
HCO3	<i>mmHg</i>	24,19±3,72	24,70±3,07	0,797
SO2	<i>g</i>	87,13±6,96	88,75±3,35	0,654

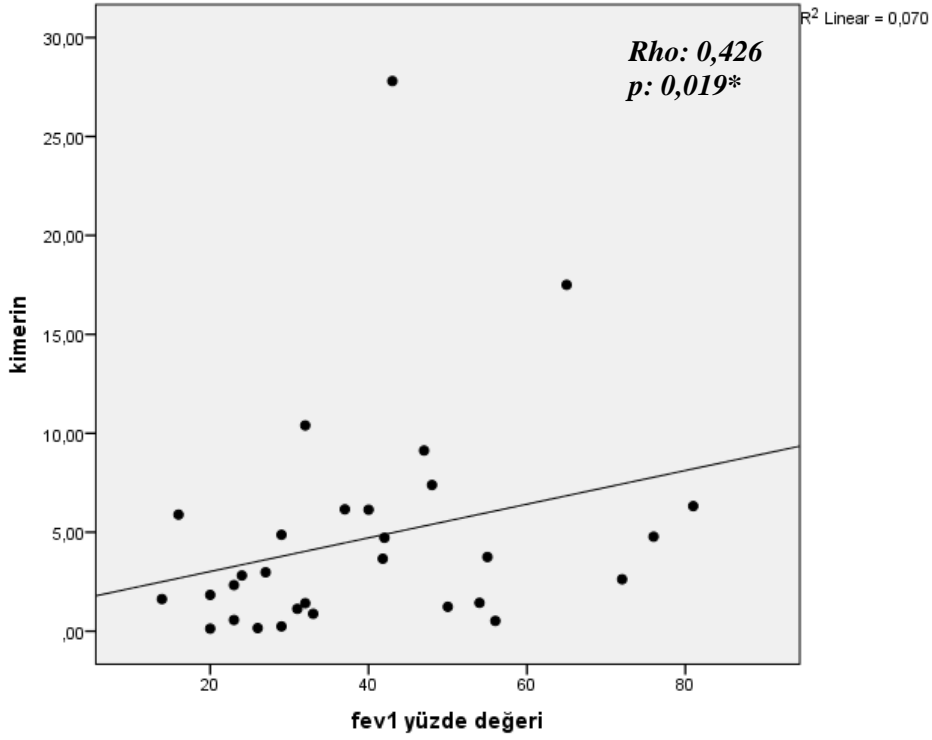
Akciğer CA tip (adenokanser-epidermoid kanser), tümör evresi, nodül evresi, metastaz evresi, akciğer CA evresi ve GOLD evrelerine göre belirlenen değişkenlerin hiçbirisinin anlamlı farklılığı bulunmadı ( $p>0,05$ ). mMRC değişkeninin yukarıda belirtilen kategorik durumlara göre farklı olmadığı görüldü. Hastalık gruplarına göre oransal ölçekli değişkenler ile ölçüm değerleri alınan markerlerin arasındaki korelasyon değerleri incelendi. Akciğer CA, KOAH ve kontrol grubu içerisinde resistin, visfatin ve kimerin değerleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Yalnızca yaş ile kimerin değerleri arasında pozitif yönlü ve anlamlı korelasyon tespit edildi ( $R=0,426$ ;  $p=0,019$ ) (Şekil 3.24). KOAH hastaları içerisinde markerler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. mMRC ile CAT skoru arasında pozitif yönlü orta düzeyde ( $R=0,548$ ;  $p=0,002$ ) ve FEV1 yüzde oranı ile kimerin arasında pozitif yönlü ancak düşük düzeyde ( $R=0,377$ ;  $p=0,040$ ) korelasyon saptandı. Kimerine ait saçılım grafiği Şekil 3.25’de gösterildi. Ayrıca KOAH grubunda resistin, visfatin ve kimerin ile PCO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub> ve SO<sub>2</sub> arasında anlamlı korelasyon hesaplanmamıştır (Tablo. 11.10).

**Tablo 11.10 Marker ölçümleri arasındaki değerleri**

Spearman’s Rho			Visfatin	Kimerin	CAT
Akciğer CA	Resistin	<i>Rho</i>	0,166	0,320	
		<i>P</i>	0,381	0,085	
	Visfatin	<i>Rho</i>		-0,126	
		<i>P</i>		0,506	
	Yaş	<i>Rho</i>		<b>0,426</b>	
		<i>P</i>		<b>0,019*</b>	
KOAH	Resistin	<i>Rho</i>	-0,182	0,026	
		<i>P</i>	0,327	0,890	
	Visfatin	<i>Rho</i>		0,348	
		<i>P</i>		0,059	
	mMRC			<b>0,548</b>	
				<b>0,002*</b>	
	FEV1 %		<b>0,377</b>		
			<b>0,040*</b>		
KONTROL	Resistin	<i>Rho</i>	-0,045	0,198	
		<i>P</i>	0,815	0,293	
	Visfatin	<i>Rho</i>		-0,308	
		<i>P</i>		0,098	



Şekil 3.24 Akciğer CA hastalarında yaş ile kimerin değerleri arasındaki korelasyon ve saçılım grafiği



Şekil 3.25 KOAH hastalarında FEV1 değeri (%) ve kimerin arasındaki korelasyon ve saçılım grafiği

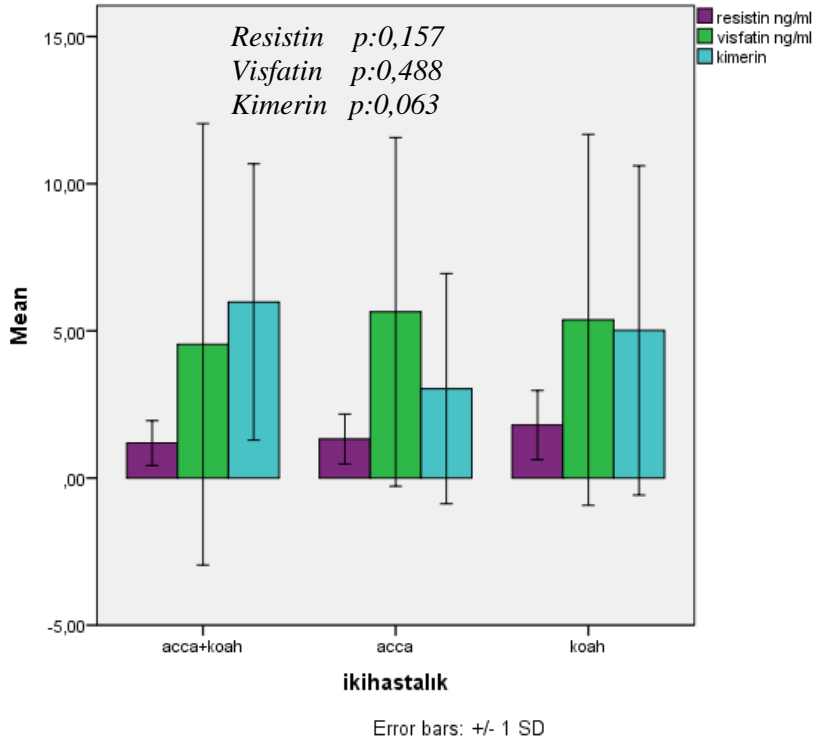


Hem akciğer CA hem de KOAH hastalığının her ikisinin birden görüldüğü beş hasta vardı. Bunlara ait tanımlayıcı ölçüler hesaplandı. Diğer hastalar ile bu hastaların biyokimya ve klinik ölçümleri arasında karşılaştırma yapılmadı. Yalnızca marker değerleri için karşılaştırma analizi uygulandı ancak resistin, visfatin veya kimerin açısından herhangi bir farklılık saptanmadı. İki hastalığı olanlarda resistin ve visfatin daha düşük kimerin değerleri ise tek hastalığı olanlara göre daha yüksekti (Şekil 3.26 ve Tablo 11.11).

**Tablo 11.11 Akciğer CA ve KOAH hastası olan kişilerde ölçüm değerleri**

		AC CA+KOAH (n=5)		
		Ortalama±ss		P
		(medyan, min, maks)		
<b>Yaş</b>	<i>yıl</i>	66; 57; 71		
<b>VKI</b>	<i>kg/m<sup>2</sup></i>	25,36±3,46		
<b>Sigara</b>	<i>pk-yıl</i>	50; 40; 50		
<b>Aktoprak</b>	<i>yıl</i>	30; 20; 40		
<b>Kilo kaybı</b>	<i>%</i>	4,57±3,35		
<b>Total</b>	<i>mg/dL</i>	156,00±26,08		
<b>Kolesterol</b>				
<b>HDL</b>	<i>mg/dL</i>	49,30±26,05		
<b>VLDL</b>	<i>mg/dL</i>	26,28±16,69		
<b>Trigliserid</b>	<i>mg/dL</i>	131,40±83,49		
<b>HgA1c</b>	<i>mmol/mol</i>	6,00±0,44		
<b>Albumin</b>	<i>g/dL</i>	3,60±0,25		
<b>Resistin</b>	<i>ng/mL</i>	1,18±0,75		0,157
<b>Visfatin</b>	<i>ng/mL</i>	4,54±7,49		0,488
<b>Kimerin</b>	<i>ng/mL</i>	5,97±4,69		0,063
<b>Atak sayısı</b>	<i>adet/yıl</i>	1; 0; 2		
<b>FEV1</b>	<i>%</i>	55,80±16,91		
<b>FVC</b>	<i>%</i>	74,00±17,16		
<b>FEV1/FVC</b>		59,46±6,07		
<b>FEF 25-75%</b>	<i>%</i>	39,40±26,00		
<b>PEF</b>	<i>%</i>	48,60±15,19		
<b>pH</b>		7,42±0,05		

PCO2	mmHg	34,88±6,40
PO2	mmHg	65,74±5,26
HCO3	mmHg	22,28±1,52
SO2	g	91,72±1,80
CAT skoru		8,20±2,49



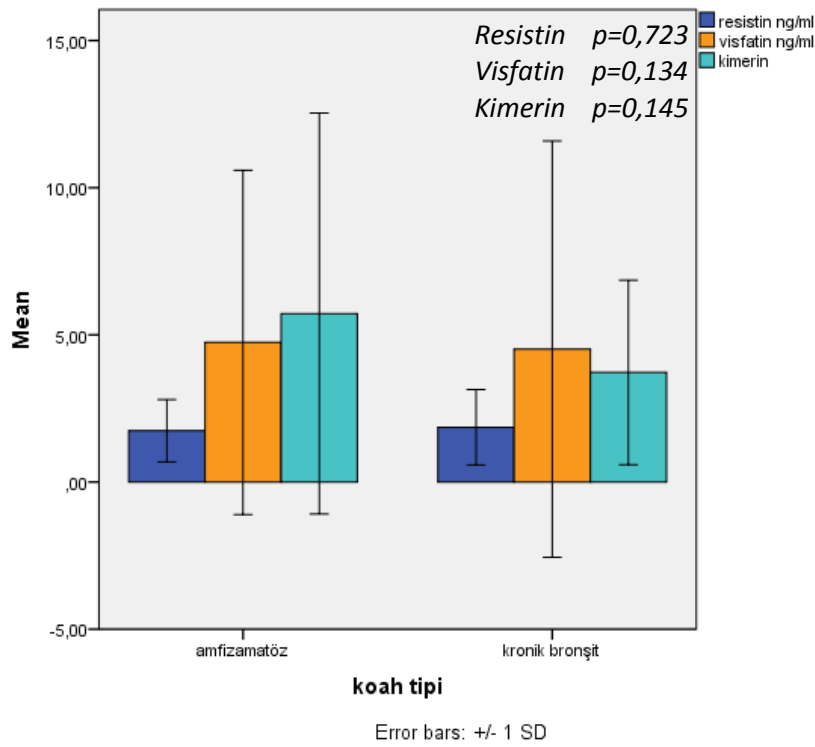
**Şekil 3.26 Her iki hastalığın (AC CA+KOA) görüldüğü vakalarda marker değerleri**

(acc ca ve KOAH birlikte olan grup sadece akciğer ca ve sadece KOAH olanlarla karşılaştırıldığında 3 biyomarker açısından anlamlı fark tespit edilmedi.)

KOAH tiplerine göre marker ölçümleri karşılaştırıldı ancak hastalık tipinin markerler üzerinde etkisi bulunmadı. Resistin ve kimerin değerleri amfizematöz hastalarında daha yüksek iken visfatin değeri kronik bronşit hastalarında daha yüksek ortalamaya sahipti (Tablo 11.12 ve Şekil 3.27).

**Tablo 11.12 KOAH tipine göre marker ölçümleri**

KOAH tipi		Amfizematöz (n=18)	Kronik Bronşit (n=12)	
		Ortalama±ss (medyan, min, maks)		<i>p</i>
Resistin	ng/mL	1,77±1,07	2,06±1,34	0,723
Visfatin	ng/mL	5,26±5,94	3,76±6,79	0,134
Kimerin	ng/mL	5,63±7,02	3,24±2,64	0,545

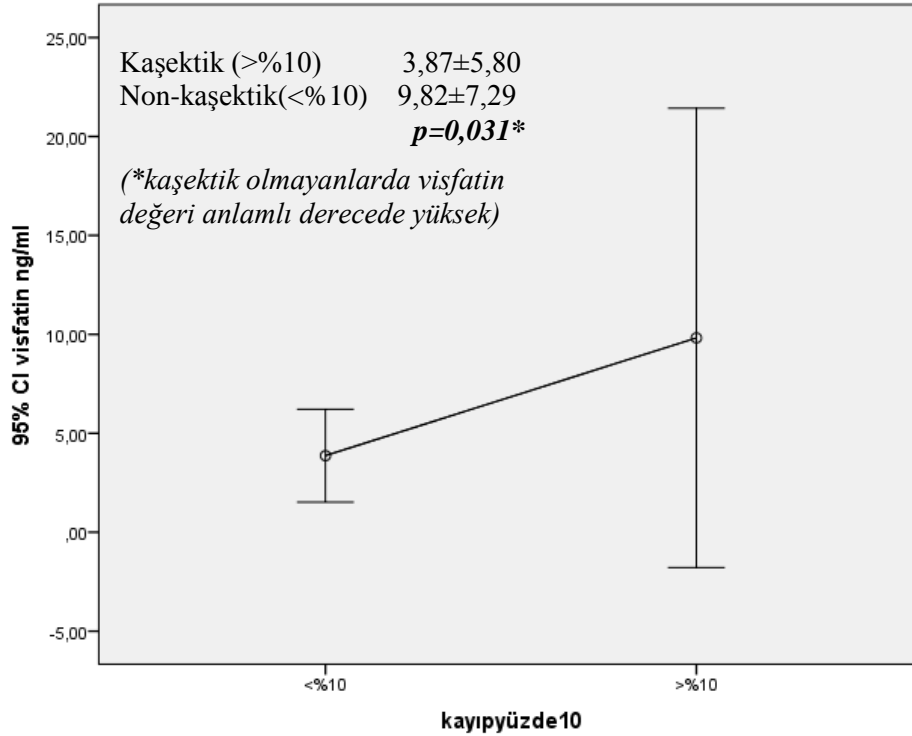


**Şekil 3.27 KOAH hastalarında tiplere göre marker değerleri**

Tablo 4.14’de görüldüğü üzere %10’dan fazla kilo kaybı yaşayan hastalar akciğer CA ve KOAH ayrımında incelendi. Akciğer CA hastalarında kaşektik olmanın resistin, visfatin ve kimerin değerleri farklı değildi. KOAH hastalarında kaşektik olma durumunun visfatin üzerinde etkili olduğu görüldü ( $p=0,031$ ). Kaşektik olan dört hastada visfatin ortalaması  $9,82\pm 7,29$  şeklinde oldukça yüksek iken kaşektik olmayanlarda  $3,87\pm 5,80$  ng/mL değerine kadar düşmüştü (Şekil 3.27).

**Tablo 11.13 Akciğer CA ve KOAH hastaları ayrınıtısında kilo kaybı %10 olma durumuna göre marker değerleri**

%10 kilo kaybı	Kaşektik değil (n=24)		Kaşektik (n=6)	p
	Ortalama±ss (medyan, min, maks)			
<b>Akciğer CA</b>				
<b>Resistin</b>	ng/mL	1,31±0,88	1,52±0,72	0,191
<b>Visfatin</b>	ng/mL	5,46±5,83	4,31±3,42	0,940
<b>Kimerin</b>	ng/mL	3,65±4,37	2,70±3,04	0,820
<b>KOAH</b>				
		(n=26)	(n=4)	
<b>Resistin</b>	ng/mL	1,92±1,22	1,69±0,87	1,000
<b>Visfatin</b>	ng/mL	3,87±5,80	9,82±7,29	<b>0,031*</b>
<b>Kimerin</b>	ng/mL	4,80±6,06	3,87±3,47	0,930

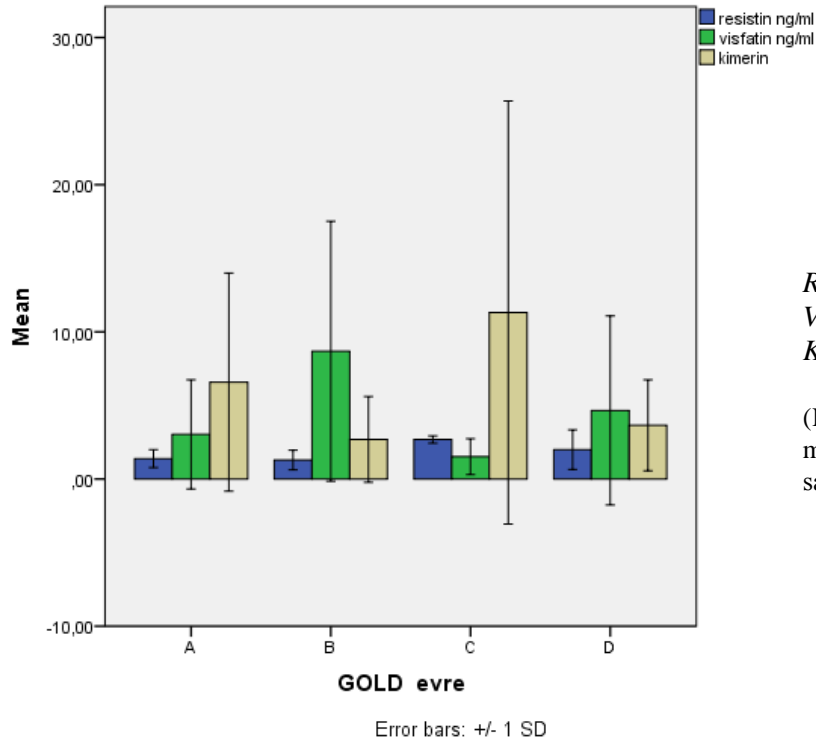


**Şekil 3.28 Kilo kaybı %10 olan KOAH hastalarında visfatin değerleri**

KOAH hastalarının GOLD evrelerine ve akciğer CA hastalarında hastalık evrelerine göre marker ölçümlerinin karşılaştırmaları yapıldı. GOLD evrelerine göre marker ortalamalarının farklı olmadığı dikkati çekti (Tablo 11.14). B evresinde visfatin değeri, C evresinde ise resistin ve kimerin değerleri en yüksek ortalama sahipti (Şekil 3.28). Aynı şekilde hastalık evrelerine göre marker ölçümleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Hastalık evresi arttıkça visfatin değerinin de arttığı, resistin ve kimerin değerlerinin ise belirli bir artış veya düşüş göstermediği görüldü (Şekil 3.29).

**Tablo 11.14 KOAH hastalarında GOLD evrelerine göre marker değerleri**

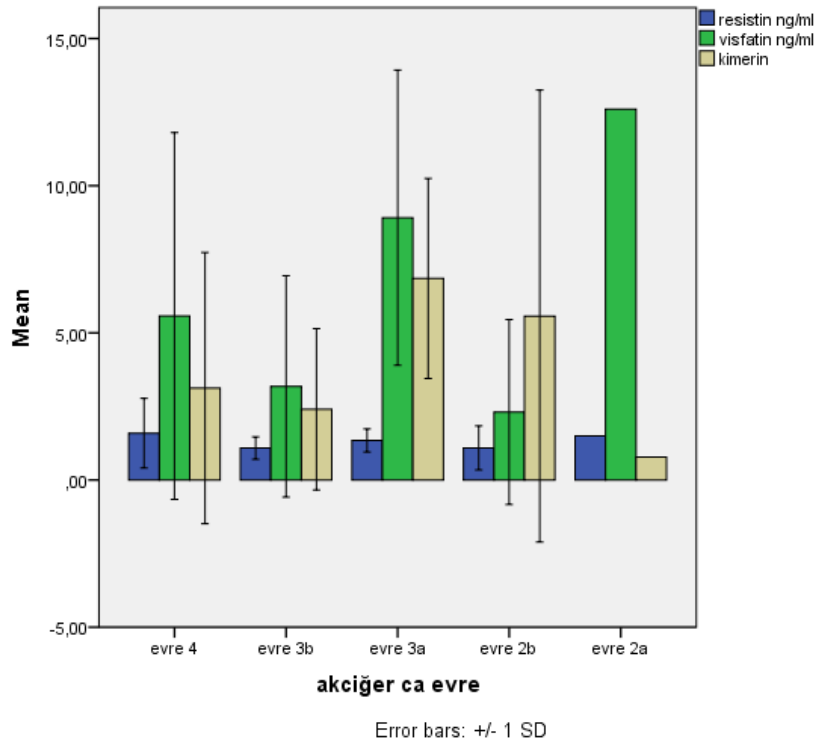
GOLD		A (n=4)	B (n=4)	C (n=3)	D (n=19)	
Evre		Ortalama±ss (medyan, min, maks)				<i>p</i>
<b>KOAH</b>						
<b>Resistin</b>	<i>ng/mL</i>	1,35±0,61	1,29±0,66	2,68±0,25	2,00±1,35	0,079
<b>Visfatin</b>	<i>ng/mL</i>	3,03±3,71	8,68±8,83	1,52±1,22	4,65±6,42	0,759
<b>Kimerin</b>	<i>ng/mL</i>	6,58±7,40	2,68±2,91	11,31±14,37	3,65±3,09	0,667



*Resistin*  $p= 0,079$   
*Visfatin*  $p= 0,759$   
*Kimerin*  $p= 0,667$

(KOAH ta GOLD evresine göre markırlar arasında evreye göre fark saptanmamıştır)

**şekil 3.29 KOAH hastalarında GOLD evrelerine göre marker değerleri**



**şekil 3.30 Akciğer CA hastalarında hastalık evrelerine göre marker değerleri**  
 (Akciğer ca evrelerine göre biyomarkırlar arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır )

## 6. TARTIŞMA

Kaşeksi tanımı belirgin kilo kaybı ile seyreden beraberinde yeme isteğinde azalma , anemi gibi bozuklukların birlikte olduğu daha çok kanser hastalarında tümörün büyümesi ve yetersiz beslenme sonucu ortaya çıkan klinik bir durumdur (Tisdale 2002). Kanser kaşeksi sendromu (CACS) kanserli hastalarda genel durum bozukluğunun ve tedavi başarısızlığının önemli bir nedenidir. CACS tüm paraneoplastik sendromla içinde en sık görülen en yaygın görülen paraneoplastik sendromdur. Daha çok gastrointestinal sistem kanserlerinde görülmekle birlikte diğer tüm kanserlerde de görülmektedir. CACS tüm kanser hastalarının % 80'inde görülmektedir (Nelson 2000). CACS patogenezinde birçok inflamatuvar hastalığın patogenezinine benzer şekilde birçok inflamatuvar mediatör ve protein (hormon, sitokin ) içermektedir (Kosacka et al. 2008). Bu proteinlerden önemli bir grubu da adipokinler oluşturmaktadır. Adipokinler adipoz dokudan salınan protein yapılı biyomoleküllerdir. Adipoz doku son zamanlarda tanımlandığı üzere son derece aktif bir endokrin ve immün sistem organıdır. İlk olarak 1994 yılında leptin keşfedilmiş ve (Zhang et al. 1994) sonrasında birçok adipokin sırası ile tanımlanmış ve çeşitli hastalıklar arasındaki ilişki araştırılmıştır. O zamana kadar adipoz doku lipid metabolizması, glukoz dengesi ve enerji depo yeri olarak biliniyordu. Günümüzde adipoz dokunun 20 den fazla hormon ve sinyal molekülü salgıladığı ve bunların otokrin, parakrin ve kan dolaşımı yoluyla vasküler sistem, enerji ve glukoz metabolizması, üreme, kemik metabolizması ve immünite ile ilgili birçok biyolojik olayda rol aldığı bilinmektedir (Ahima and Flier). Epidemiyolojik olarak yapılan bazı çalışmalarda meme, kolon, prostat gibi bazı kanserlerin obezite ile ilişkisi olduğunu göstermesi adipokinler ve kanser ilişkisini araştıran çalışma sayısını artırdı (Bray 2002). İn vitro çalışmalarda bazı adipokinlerin kanser büyümesi ve çoğalmasını tetiklediğini göstermiştir. Ayrıca, pek çok klinik çalışmada farklı tümör tiplerinde adipokinlerin tümöre yatkınlık, patogeneze ve prognoz ile arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmiştir (Khandekar, Cohen, and Spiegelman 2011; Housa et al. 2006). Birçok hastalığı obezite ile ilişkili olduğu savunulmaktadır ancak akciğer kanseri obezite ile ilişkili bir kanser türü olarak kabul edilmez..Önceki bilgilerimize göre zayıf olmanın akciğer kanseri gelişimi için risk faktörü olduğu da belirtilmiştir. Veriler aynı zamanda obezitenin akciğer kanserinde sağkalımı artırdığını da göstermektedir (Knekt et al. 1991; Leung et al. 2011). Kaşektik ve non-kaşektik akciğer kanserli bireylerde leptin düzeyleri ile ilgili yapılan bir çalışmada leptin konsantrasyonu kaşektik akciğer kanserli hastalarda

kaşektik olmayan hastalara göre ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. (Weryńska et al. 2009).

Çalışmamızda beklendiği üzere kanserli hastalarda kilo kaybı sağlıklı populusyona göre daha fazla olduğu izlendi. Ancak kilo kaybının derecesinin kaşeksi olarak tanımlanması için belli bir değer belirlenmesi gerektiği için daha önce yapılan çalışmalar doğrultusunda % 5 ten fazla kilo kaybı olanlar ve % 10 dan fazla kilo kaybı olanlar olarak iki farklı sınır değeri belirlenerek gruplar oluşturuldu.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastaların yaklaşık % 25 inde kaşeksi gelişmektedir ve bu ortalama hastaların sağkalımında yarı yarıya azalma ile birlikte olmaktadır. Patojenik mekanizmada enerji dengesizliği, hareketsizliğe bağlı kas atrofisi, arteriyel hipoksemi, doku hipoksisi, sistemik inflamasyon ve anabolik hormon yetersizliği gibi değişik mekanizmalar ileri sürülmüştür. İnflamatuvar sitokinler özellikle de IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  bu konuda suçlanan sitokinlerdir. (Wagner 2008). Adipokinlerle KOAH ve kilo kaybı arasında sadece leptin ile ilgili yapılmış çalışmalar vardır. Takabatake ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kilo kaybı olan hastalarda leptin serum seviyeleri düşük saptanmış ve sonra kilo alma ile arttığı görülmüştür. Bu durum tüm KOAH lılar için geçerli olup sadece kaşeksi olanlarda olmadığı için yeterince açıklayıcı olmamıştır (Takabatake et al. 1999). Schols ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada leptin düzeyleri amfizematöz KOAH'lı hastalarda kronik bronşit ağırlıklı olan KOAH'lı hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür (Schols et al. 1999). Ancak bu çalışmada yağsız vücut kitlesi her iki grupta da aynı bulunmuş ve azalan kitlenin yağ dokusu olduğu görülmüştür. Aynı zamanda inflamatuvar sitokinleri leptinin uyardığı da rapor edilmiştir (Grunfeld et al. 1996; Sarraf et al. 1997). Tüm bu çalışmalara bakılarak leptinin kaşeksi için bir gösterge olmayacağı vurgulanmıştır. Literatürde resistin, visfatin ve kimerin ile KOAH arasında ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda akciğer kanserine ek olarak bu adipokinler ile KOAH'lı hastalar arasındaki ilişki de incelenmiştir.

Resistin, visfatin ve kimerin yeni tanımlanmış adipokinlerdir. Resistin adiposit salgılayan faktör veya inflamatuvar zonda bulunan faktör adı ile de adlandırılan bir adipokindir ve insan matür yağ dokundan çok az oranda sekrete edilir. Daha çok kemik iliği, makrofaj ve monositlerde bulunur (Ntikoudi et al. 2014). Yüksek resistin düzeyleri artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir, lenfoma hastalarında resistin düzeyi yüksek bulunmuştur (Kang, Yu, and Youn 2007; Pamuk et al. 2006). Resistin ve akciğer kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen Karapanagiotou ve arkadaşlarının yaptığı 101 küçük hücreli



dışı akciğer kanserli hasta ile 51 sağlıklı gönüllünün incelendiği bir çalışmada resistin düzeyi akciğer kanserli hastalarda sağlıklı gönüllülere oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuş (Karapanagiotou et al. 2008). Kötü performans durumu ve kaşeksi ile ilişkisi olabileceği vurgulanmış. Bizim çalışmamızda da %5 ten fazla kilo kaybı olanlar kaşektik olarak kabul edildiğinde resistin düzeyi genele oranla kaşektik olanlarda kaşektik olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Ancak kaşeksi oranı %10 dan fazla kilo kaybı olanlar olarak alındığında kaşektik olan grup ile kaşektik olmayan grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tüm gruplar içerisinde ise KOAH'lı hastalarda resistin değeri diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Tek başına akciğer kanseri ile kontrol grubu arasında karşılaştırma yapıldığında ise anlamlı farklılık izlenmedi.

Visfatin yağ dokusundan salınan diğer bir hormondur ve insülin reseptörüne direk olarak bağlanabileceği ileri sürülen, insüline benzeri bir hormon olarak adlandırılmaktadır (Sommer et al. 2008; Fukuhara et al. 2005). İlk olarak periferik lenfositlerde izole edilmiştir. Visfatinin bir de nikotinamid fosforibosiltransferaz (Nampt) görevi olduğu da bilinmektedir. Visfatin progresyon gösteren kolorektal kanserlerde, doksorubisine tedavisine yanıtız meme kanserlerinde, kötü sağkalım ile ilişkili glioblastomlarda ve prograsyon gösteren mide tümörleriyle yüksek düzeyde bulunmuş. Akciğer kanseri ile visfatinin ilişkisi, Nampt inhibitörlerinin küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde terapötik özellikleri olabileceğinin in vitro olarak gösterilmesidir. Bu literatürlerin aksine bizim çalışmamızda visfatin değeri sağlıklı olan kontrol grubunda akciğer ve KOAH'lı gruba göre anlamlı derecede yüksek olarak saptandı. Eğitim düzeyi yüksek olan grupta visfatin düzeyi yüksek olarak saptandı.

Kimerin ChemR23 reseptörüne bağlanarak onun metabolik ve immünomodüler etkilerini düzenlediği düşünülen yağ dokusundan salınan başka bir adipokindir. Kimerin ve akciğer kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen 42 akciğer kanserli ve 32 sağlıklı gönüllüyü içeren bir çalışmada lenf nodu metastazı, evreleme, patolojik tipi ve diğer hasta verileri ile kimerin arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir ancak sağlıklı gönüllülere oranla akciğer kanserli hastalarda kimerin düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir ve araştırmacılar kimerinin diyagnostik bir marker olabileceğini öne sürmüşlerdir (Qu et al. 2009). Bizim çalışmamızda da kimerin düzeyi ile diğer gruplar arasında istatistikî açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. KOAH'lı grupta kimerin düzeyi diğer gruplara oranla yüksek saptandı.

Çalışmada yukarıdaki verilere ek olarak genel olarak akciğer ca ve KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre kilo kaybının anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Hem akciğer kanserinde hem de KOAH ta gerek nutrisyonel duruma gerekse de katabolik aktivitede artışa bağlı olarak kilo kaybının fazla olması beklenen bir durumdur. Ancak bu kilo kaybı ile çalışılan biyomarkırlardan sadece resistinin KOAH'lı hastalarda kilo kaybı ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Akciğer kanserli hastalarda resistin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmekle birlikte bu oran istatistikî açıdan anlamlı tespit edilmedi. Akciğer kanserli hastalarda resistin düzeyinin kilo kaybı ile istatistikî açıdan anlam ifade etmediği sonucuna ulaşıldı. Ayrıca akciğer kanseri tipi, akciğer kanseri veresi, T evresi, N evresi ve M evresi ile resistin, visfatin ve kimerin düzeyi arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varıldı. Biomass ve aktoprak maruziyeti süresi KOAH lı grupta ve akciğer kanserli grupta kontrol grubuna göre daha yüksekti. Biomass maruziyeninin fazla olmasının hasta gruplarında resistin değerinde anlamlı derecede yükselmeye neden olduğu visfatinde ise anlamlı derecede düşmeye neden olduğu sonucuna varıldı. Yine aktoprak maruziyetinin fazla olması ile visfatin değerinin düştüğü izlendi. Visfatin değerinin kontrol grubunda akciğer ca ve KOAH'lı gruba göre anlamlı derecede yüksek olması, biomass ve aktoprak maruziyeti fazla olanlarda visfatin değerinin düşük olması, eğitim düzeyi düşük olanlarda visfatin değerinin düşük olması bizim çalışmamızda literatüre göre farklı olarak tespit edilen bir durumdu. Literatürde incelenen diğer çalışmalarda bu yönde bulguya rastlanmamıştır. Kimerin düzeyi ile akciğer ca, KOAH ve kontrol grubu arasında, kilo kaybı ile ilişkisi arasında ve diğer değişkenler arasında anlamlı bulguya rastlanmadı. Sigara kullanımı ile resistin, visfatin ve kimerin düzeyi arasında anlamlı ilişki tespit edilmesi. Genel olarak zaten akciğer kanserli ve KOAH lı grupta sigara kullanımı neredeyse tamamında mevcuttu. Kontrol grubunda sigara kullanımı belirgin olarak az olmasına rağmen sigaranın biyomarkırlar üzerine etkisi olmadığı sonucuna varıldı.

Nutrisyonel durumu ifade etmek için daha önceki çalışmalarda vücut kitle indeksi, kol çevresi, deri kıvrım kalınlığı, albümin düzeyi gibi parametreler kullanılmış (Weryńska et al. 2009) . Bizde çalışmamızda hasta gruplarında albümin ve vücut kitle indeksini belirleyerek kaşektik olanlarda ve olmayanlarda arasında fark olup olmadığına ve resistin, visfatin ve kimerin ile arasında ilişki olup olmadığına baktık. Ancak kaşektik olan ve kaşektik olmayan gruplar arasında albümin düzeyleri arasında belirgin farklılık saptanmadı. Doğal olarak vücut kitle indeksi kaşektik olanlarda daha düşük saptandı. Albümin seviyesi ile biyomarkırlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

KOAH lı hastalar klinik özelliklerine göre kronik bronşit ağırlıklı olan ve amfizem ağırlıklı olarak ayrıldığında daha önce Schols ve arkadaşlarının leptin ile yaptığı çalışmadakine benzer şekilde resistin, visfatin ve kimerin ile arasındaki ilişki incelendiğinde kronik bronşit veya amfizem ağırlıklı olan hastalarda bu üç biyomarkır arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Hem akciğer kanseri hemde KOAH ta hastalığın evresi ilerledikçe kilo kaybı artmakta ve hastalar kaşektik olmaktadır. Çalışmanın başlangıcında çıkış hipotezimiz olarak akciğer kanserli ve KOAH lı hastalarda kilo kaybının fazla olduğu vakalarda bu biyomarkırların düzeylerinin kilo kaybı ile orantılı olarak değişeceği düşünöldü. Ancak elde edilen veriler doğrultusunda resistin, visfatin ve kimerin düzeylerinin akciğer kanseri evresi ile ilişkisinin olmadığı yeni benzer şekilde KOAH hastalarında bu moleküllerin GOLD evresine ile arasında anlamlı ilişkisinin olmadığı izlendi.

Çalışmaya alınan akciğer kanseri olan ve KOAH lı olan grupta yaş ortalaması kontrol grubuna oranla yüksekti. Ayrıca KOAH lı ve akciğer kanserli hastalar genellikle klinikte yatan hastalardan seçildiği için ileri evre olan olgular çalışmaya dâhil edilmiş oldu. İki grupta da olguların büyük çoğunluğu erkekti.

Çalışmanın kısıtlamaları olarak örnek grubunun sayısının az olması, akciğer kanserli ve KOAH'lı grupta genellikle ileri evre olan hastaların çalışmaya dâhil edilmiş olması, gruplar arasında kontrol grubun yaş ortalamasının diğer iki gruba oranla daha düşük olması söylenebilir.

Sonuç olarak bu çalışmada akciğer kanserli ve KOAH'lı hastalarda resistin, visfatin ve kimerinin potansiyel bir biyomarkır olarak kullanılamayacağı sonucuna varıldı. Bu moleküllerin hastalık evresini veya kaşeksinin bir göstergesi olarak kullanılmasını destekler güçlü bulgulara rastlanmadı. Ancak visfatin düzeyinin kontrol grubunda ve eğitim düzeyi yüksek olanlarda yüksek saptanması, biomass ve aktoprak maruziyeti az olanlarda yüksek çıkması farklı bir sonuç olarak değerlendirildi.

## 7.KAYNAKLAR

- Ahima, Rexford S., and Jeffery S. Flier. "Adipose tissue as an endocrine organ." *Trends in End & Metb* 11.8 (2000): 327-332.
- Arslan, Sevban. "Kanserli hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi." *J f Anatolia Nursing and Health Sciences* 6.3 (2003).
- Barnes, Peter J., S. D. Shapiro, and R. A. Pauwels. "Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms." *Eur J Res* 22.4 (2003): 672-688.
- Beckles, Michael A., et al. "Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes." *CHEST J* 123.1\_suppl (2003): 97S-104S.
- Bilaçeroğlu, S., et al. "CT bronchus sign-guided bronchoscopic multiple diagnostic procedures in carcinomatous solitary pulmonary nodules and masses." *Resp* 65.1 (1998): 49-55.
- Brashier, Bill B., and Rahul Kodgule. "Risk factors and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)." *J Assoc Physicians India* 60 (2012): 17-21.
- Bray, George A. "The underlying basis for obesity: relationship to cancer." *The J Nutrition* 132.11 (2002): 3451S-3455S..
- Buist, A. Sonia, et al. "International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study." *Lancet* 370.9589 (2007): 741-750.
- Celli, B. R., and P. J. Barnes. "Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease." *Eur Resp J* 29.6 (2007): 1224-1238..
- De Vore, RF, and DH Johnson. 2000. 'Chemotherapy for small cell lung cancer', *Lung Cancer: Principles and Practice. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins.*
- Erdinç, E, M Polatlı, and A Kocabaş.. 'Türk Toraks Derneği kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi uzlaşısı raporu', *Türk Toraks Dergisi*, 2010; 11: 5-11.
- Ferlay, J, DM Parkin, and E Steliarova-Foucher. 2010. 'Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in *Eur J of cancer*,2008', 46: 765-81.
- Fırat, D, and İ Çelik. 1998. "Cancer Statistics in Turkey and in the World 1993-1995 Turkish Association For the Cancer Research and Control." In.: Ankara.
- Fukuhara, Atsunori, et al. "Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin." *Science* 307.5708 (2005): 426-430.
- Ginsberg, Robert J., Everett E. Vokes, and Adam Raben. "Non-small cell lung cancer." *Cancer: principles and practice of oncology* 1 (1997): 925-983.
- Goldstraw, Peter. 2009. *IASLC staging manual in thoracic oncology.*
- Goldstraw, Peter, John Crowley, Kari Chansky, Dorothy J Giroux, Patti A Groome, Ramon Rami-Porta, Pieter E Postmus, Valerie Rusch, Leslie Sobin, and International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee. 2007. "The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM

- stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours', *J Thoracic Oncology*, 2: 706-14.
- Gong, Yi, et al. "Lack of Association Between the TGF- $\beta$ 1 Gene and Development of COPD in Asians: A Case–Control Study and Meta-analysis." *Lung* 189.3 (2011): 213-223.
- Gray-Donald, Katherine, et al. "Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease." *American J Resp and critical care medicine* 153.3 (1996): 961-966.
- Grunfeld, Carl, Connie Zhao, John Fuller, A Pollack, Arthur Moser, Jeffrey Friedman, and Kenneth R Feingold. 'Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters', *J Clinical Investigation*, 1996;97: 2152.
- Hanania, Nicola A, Hana Müllerova, Nicholas W Locantore, Jørgen Vestbo, Michael L Watkins, Emiel FM Wouters, Stephen I Rennard, and Amir Sharafkhaneh. 'Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort', *American J Resp and critical care medicine* , 2011;183: 604-11.
- Henschke, Claudia I, David F Yankelevitz, Daniel M Libby, Mark W Pasmantier, James P Smith, and Olli S Miettinen. 2006. 'Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening', *N Engl J Med*, 2006; 355: 1763-71.
- Hooper, Richard, Peter Burney, William M Vollmer, Mary Ann McBurnie, Thorarinn Gislason, Wan C Tan, Anamika Jithoo, Ali Kocabas, Tobias Welte, and A Sonia Buist. 2012. 'Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal in the BOLD project', *Eur Resp Jl*, 39: 1343-53.
- Housa, D, J Housova, Z Vernerova, and M Haluzik. 'Adipocytokines and cancer', *Physiological research*, 2006;55: 233.
- Hurst, John R, Jørgen Vestbo, Antonio Anzueto, Nicholas Locantore, Hana Müllerova, Ruth Tal-Singer, Bruce Miller, David A Lomas, Alvar Agusti, and William MacNee. 'Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease', *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-38.
- Hyer, J. D., and G. Silvestri. 'Diagnosis and staging of lung cancer', *Clin Chest Med*, 2000; 21: 95-106, viii-ix.
- Jänne, Pasi A, Boris Freidlin, Scott Saxman, David H Johnson, Robert B Livingston, Frances A Shepherd, and Bruce E Johnson. 'Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America', *Cancer*, 2002; 95: 1528-38.
- Jemal, A., F. Bray, M. M. Center, J. Ferlay, E. Ward, and D. Forman. 2011. 'Global cancer statistics', *CA Cancer J Clin*, 61: 69-90.
- Jemal, A., A. Thomas, T. Murray, and M. Thun. 2002. 'Cancer statistics, 2002', *CA Cancer J Clin*, 52: 23-47.
- Jindal, S. K., et al. "A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure." *Indian J Chest Diseases and Allied Sciences* (2006): 48.1 23.

- Jones, PW, G Harding, P Berry, I Wiklund, WH Chen, and N Kline Leidy. 'Development and first validation of the COPD Assessment Test', *Eur Resp J*, 2009; 34: 648-54.
- Kang, Jee-Hyun, Byung-Yeon Yu, and Dae-Sung Youn. 'Relationship of serum adiponectin and resistin levels with breast cancer risk', *J Korean med science*, 2007; 22: 117-21.
- Karapanagiotou, Eleni M, Emmanouil A Tsochatzis, Kalliopi D Dilana, Ioannis Tourkantonis, Ioannis Gratsias, and Konstantinos N Syrigos. 'The significance of leptin, adiponectin, and resistin serum levels in non-small cell lung cancer (NSCLC)', *Lung cancer*, 2008; 61: 391-97.
- Kaya, A, A Güngör, and U Gönüllü. 'İnvaziv tanı yöntemleri', *Toraks Kitapları. Akciğer kanseri; multidisipliner yaklaşım. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi*, 1999;1: 38-43.
- Khandekar, Melin J, Paul Cohen, and Bruce M Spiegelman. 'Molecular mechanisms of cancer development in obesity', *Nature Reviews Cancer*, 2011; 11: 886-95.
- Knekt, Paul, Markku Heliövaara, Aila Rissanen, Arpo Aromaa, Ritva Seppänen, Lyly Teppo, and Eero Pukkala. 'Leanness and lung-cancer risk', *Int J Cancer*, 1991;49: 208-13.
- Kosacka, Monika, Bożena Weryńska, Marcin Gołdecki, Renata Jankowska, and Ewa Passowicz-Muszyńska. 'Występowanie oraz patogeneza zespołu jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego w raku płuca', *Pneumonol. Alergol. Pol*, 2008; 76: 360-65.
- Kumar, Vinay, Abul K Abbas, and Jon C Aster. *Robbins basic pathology* Philadelphia, United States 2012. (Elsevier Health Sciences).
- Kurimoto, Noriaki, Teruomi Miyazawa, Seiji Okimasa, Akihiro Maeda, Hiroshi Oiwa, Yuka Miyazu, and Masaki Murayama. 'Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically', *CHEST J* 2004;126: 959-65.
- Leung, Chi C, Tai H Lam, Wing W Yew, Wai M Chan, Wing S Law, and Cheuk M Tam. 'Lower lung cancer mortality in obesity', *Int J Epidemiology*, 2011;40: 174-82.
- Lissowska, Jolanta, Lenka Foretova, Joanna Dąbek, David Zaridze, Neonila Szeszenia-Dąbrowska, Peter Rudnai, Eleonora Fabianova, Adrian Cassidy, Dana Mates, and Vladimir Bencko2010.. 'Family history and lung cancer risk: international multicentre case-control study in Eastern and Central Europe and meta-analyses', *Cancer causes & control*, 2011 ;21: 1091-104.
- MacNee, William. 'Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease', *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2005;2: 50-60.
- Mannino, David M, David M Homa, Lara J Akinbami, Earl S Ford, and Stephen C Redd. 'Chronic obstructive pulmonary disease surveillance---United States, 1971--2000', *Respir Care*, 200;76: 1184-99.
- Mannino, David M, D Thorn, A Swensen, and F Holguin. 'Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD', *Eur Res J* , 2008; 962-69.

- Mason, Robert J, V Courtney Broaddus, Thomas Martin, Talmadge E King Jr, Dean Schraufnagel, John F Murray, and Jay A Nadel. 2010. *Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine: 2-volume set* (Elsevier Health Sciences).
- Mirici, A. 'KOAHA tanımlama ve ayırıcı tanı', *Umut S, Yıldırım N (Editörler). İstanbul: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ABD Kitapları*: 2005. 1-9.
- Molfino, Néstor A. 'Genetics of COPD', *CHEST J*, 2004; 125: 1929-40.
- Murren, J, E Glatstein, and HI Pass. 'Small cell lung cancer', *Cancer: Principles & Practice of Oncology, Sixth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*: 2001;983-1018.
- Mutlu, Levent Cem, Gazi Gülbaş, and Hakan Günen. 2012. 'Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Genetik Risk Faktörleri'.
- Nelson, Kristine A. "The cancer anorexia-cachexia syndrome." In *Seminars Oncol*, 2000; 64-68.
- Ntikoudi, E, M Kiagia, P Boura, and KN Syrigos. 'Hormones of adipose tissue and their biologic role in lung cancer', *Cancer treatment reviews*, 2014;40: 22-30.
- Omenn, G. S., J. Merchant, E. Boatman, J. M. Dement, M. Kuschner, W. Nicholson, J. Peto, and L. Rosenstock. 'Contribution of environmental fibers to respiratory cancer', *Environ Health Perspect*, 1986;70: 51-6.
- Ökten, Adem Güngör 'Mediastinal Girişimler': 2003;221-9.
- Pamuk, GE, M Demir, F Harmandar, Y Yesil, B Turgut, and O Vural. 'Leptin and resistin levels in serum of patients with hematologic malignancies: correlation with clinical characteristics', *Exp Oncol*, 2006; 28: 241-44.
- Pass, HI, DP Carbone, DH Johnson, JD Minna, GV Scagliotti, and AT Turrisi. 2010. "Principles and practice of lung cancer." In.: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Pauwels, Romain A, A Sonia Buist, Peter MA Calverley, Christine R Jenkins, and Suzanne S Hurd. 'Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease', *American J Resp and Critical Care Med*. 2012.
- Peto, Richard, Jillian Boreham, and Alan D Lopez. 1996. *Mortality from smoking in developed countries* (Oxford University Press).
- Ponn, Ronald B, Joseph Lo Cicero III, and Benedict DT Daly. 'Surgical treatment of non-small cell lung cancer', *General thoracic surgery*, 2005;6: 1548-87.
- Qu, Xiaohan, Libo Han, Shaocheng Wang, Qigang Zhang, Chunlu Yang, Shun Xu, and Lin Zhang.. 'Detection of Chemerin and It's Clinical Significance in Peripheral Blood of Patients with Lung Cancer', *Chinese J Lung Cancer*, 2009;12.
- Robbins, Stanley L, Ramzi S Cotran, and Vinay Kumar. *Pathologic basis of disease* (WB Saunders).
- Saetta, M. 1999. Philadelphia '
- Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease', *Am J Respir Crit Care Med*, 1984;160: S17-20.
- Salvi, Sundeep S, and Peter J Barnes. 'Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers', *The Lancet*, 2009.;374: 733-43.

- Samet, J. M., and A. V. Nero, Jr. 'Indoor radon and lung cancer', *N Engl J Med*, 1989;320: 591-4.
- Sandford, AJ, TD Weir, and P Dp Pare. 'Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease', *Eur Res J*, 1997;10: 1380-91.
- Sarraf, Pasha, Robert C Frederich, Ewa M Turner, Grace Ma, Nora T Jaskowiak, Dennis J Rivet, Jeffrey S Flier, Bradford B Lowell, Douglas L Fraker, and H Richard Alexander. 'Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia', *J Exp Med*, 1997;185: 171-76.
- Schols, Annemie MWJ, Eva C Creutzberg, Wim A Buurman, L Arthur Campfield, Wim HM Saris, and Emiel FM Wouters.. 'Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease', *American J Resp and Critical Care Med*, 1999;160: 1220-26.
- Schols, Annemie MWJ, JOS Slangen, Lex Volovics, and Emiel FM Wouters. 'Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease', *American J Resp and Critical Care Med*, 1998.;157: 1791-97.
- Siegel, R., E. Ward, O. Brawley, and A. Jemal. 2011. 'Cancer statistics, the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths', *CA Cancer J Clin*, 2011; 61: 212-36.
- SILVERMAN, EDWIN K, SCOTT T WEISS, JEFFREY M DRAZEN, HAROLD A CHAPMAN, VINCENT CAREY, EDWARD J CAMPBELL, PAUL DENISH, RACHEL A SILVERMAN, JUAN C CELEDON, and JOHN J REILLY. 'Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease', *American J Resp and Critical Care Med*, 2000; 162: 2152-58.
- Sommer, Grit, Antje Garten, Stefanie Petzold, Annette G Beck-Sickinger, Matthias Blüher, Michael Stumvoll, and Mathias Fasshauer. 'Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine', *Clin Science*, 2008;115: 13-23.
- Spurzem, John R, and Stephen I Rennard. "Pathogenesis of COPD." In *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 2005.;142-53. New York: Thieme Medical Publishers, c1994-.
- Stahel, Rolf A, Robert Ginsberg, Klaus Havemann, Fred R Hirsch, Daniel C Ihde, Jacek Jassem, Karl Karrer, L Herbert Maurer, Kell Osterlind, and Paul Van Houtte. 'Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report', *Lung cancer*, 1989;5: 119-26.
- Straif, Kurt, Lamia Benbrahim-Tallaa, Robert Baan, Yann Grosse, Béatrice Secretan, Fatiha El Ghissassi, Véronique Bouvard, Neela Guha, Crystal Freeman, and Laurent Galichet. 'A review of human carcinogens—part C: metals, arsenic, dusts, and fibres', *Lancet Oncol*, 2009;10: 453-54.
- Takabatake, Noriaki, Hidenori Nakamura, Shuichi Abe, Toshihiko Hino, Hiroshi Saito, Hideki Yuki, Shuichi Kato, and Hitonobu Tomoike. 'Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease', *American J Resp and Critical Care Med*, 1999;159: 1215-19.
- Tanı, Akciğer Kanseri. "Türk Toraks Dergisi Ek-Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi." In.: 2006; Ağustos.



- Thurlbeck, William M. 'Pathology of chronic airflow obstruction', *CHEST J*, 1990;97: 6S-10S.
- Tisdale, Michael J. 'Cachexia in cancer patients', *Nature Reviews Cancer*, 2002.;2: 862-71.
- Toyooka, Shinichi, Riichiroh Maruyama, Kiyomi O Toyooka, Dale McLerran, Ziding Feng, Yasuro Fukuyama, Arvind K Virmani, Sabine Zochbauer-Muller, Kazunori Tsukuda, and Kenji Sugio. 'Smoke exposure, histologic type and geography-related differences in the methylation profiles of non-small cell lung cancer', *Int J Cancer*, 2003;103: 153-60.
- Vallieres, Eric, Frances A Shepherd, John Crowley, Paul Van Houtte, Pieter E Postmus, Desmond Carney, Kari Chansky, Zeba Shaikh, Peter Goldstraw, and International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee. 'The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer', *J Thoracic Oncol*, 2009;4: 1049-59.
- Verschakelen, Johny A, Walter De Wever, and Jan Bogaert. 'Role of computed tomography in lung cancer staging', *Current opinion in Pulm Med* 2004;10: 248-55.
- Wagner, PD. 'Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD', *Eur Resp J*, 2008;31: 492-501.
- Weryńska, Bożena, Monika Kosacka, Marcin Gołęcki, and Renata Jankowska. 'Leptin serum levels in cachectic and non-cachectic lung cancer patients', *Pneumonol Alergol Pol*, 2009.;77: 500-06.
- Wiedemann, Herbert P, and James K Stoller. 'Lung disease due to [alpha] 1-antitrypsin deficiency', *Current opinion in Pulm Med*, 1996;2: 155-60.
- Xu, Xiaowei, Scott T Weiss, Bert Rijcken, and Jan P Schouten. 'Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences', *Eur Resp J*, 1994.;7: 1056-61.
- Yim, Anthony PC, and Alan DL Sihoe. 'Video-assisted thoracic surgery as a diagnostic tool', *General thoracic surgery*, 2005;1: 314-26.
- Yin, P, CQ Jiang, KK Cheng, TH Lam, KH Lam, MR Miller, WS Zhang, GN Thomas, and P Adab.. 'Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study', *Lancet*, 2000; 370: 751-57.
- Zhang, Yiyang, Ricardo Proenca, Margherita Maffei, Marisa Barone, Lori Leopold, and Jeffrey M Friedman. 'Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue', *Nature*, 1994;372: 425-32.