

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ (RDW) VE
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ (NLR) REZEKSİYON
UYGULANAN KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ
HASTALARDA MORTALİTE VE MORBİDİTEYE ETKİSİ**

**Dr. Serkan UYSAL
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2014**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ (RDW) VE
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ (NLR) REZEKSİYON
UYGULANAN KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ
HASTALARDA MORTALİTE VE MORBİDİTEYE ETKİSİ**

**Dr. Serkan UYSAL
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Rıza DOĞAN**

**ANKARA
2014**

Dr. Orçun Özkaragöz'ün anısına

ONAY SAYFASI

“Eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve n6trofil/lenfosit oranının (NLR) rezeksiyon uygulanan k6ç6k h6creli dışı akciğer kanserli hastalarda mortalite ve morbiditeye etkisi” başlıklı retrospektif proje 6nerisi T.C. Hacettepe 6niversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nda değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucu 22.01.2014 tarih ve GO 14/59-24 karar no’lu etik kurul onamı alınmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük katkıları bulunan, engin bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Metin Demircin'e, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyesi sayın Prof. Dr. İlhan Paşaoğlu'na ve Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Mustafa Yılmaz'a, Prof. Dr. Murat Güvener'e, Doç. Dr. R. Oktay Peker'e ve Yrd. Doç. Dr. Ulaş Kumbasar'a en içten minnet ve saygılarımı sunarım.

Bana Göğüs Cerrahisi'ni sevdiren ve üzerimden emeğini eksik etmeyen değerli tez danışmanı hocam sayın Prof. Dr. Rıza Doğan'a teşekkürü ayrı bir borç bilirim.

Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyelerinden sayın Prof. Dr. Meral Kanbak ve sayın Prof. Dr. Bilge Çelebioğlu başta olmak üzere eğitimimin her aşamasında bana yol gösteren tüm hocalarıma,

İstatistiksel değerlendirmeler konusunda yardımcı olan Sevilay Karahan'a,

İhtisas eğitimim süresince birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve kardeşten öte olduğumuz tüm asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber sıcak bir ortamda çalıştığımız Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nın tüm hemşire, sekreter, teknisyen ve personeline,

Eğitim hayatım ve asistanlığım süresince özveri ile beni her konuda destekleyen değerli ailem; annem Sevim Uysal, babam Op.Dr.Hüseyin Uysal, kardeşim Ebru Uysal'a, desteğini ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Eda Uysal'a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Uysal, S. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) ve Nötrofil/Lenfosit Oranının (NLR) Rezeksiyon Uygulanan Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarda Mortalite ve Morbiditeye Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Tezi, Ankara, 2014. Akciğer kanseri dünya genelinde en sık tanı alan ve en sık ölüme neden olan kanser türüdür. Erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisi cerrahidir. Tüm olguların %15-25'i operable'dır. Akciğer rezeksiyonu ve mediastinal lenf nodu disseksiyonu ile bu hastalarda kür elde edilebilmektedir. Tümöre yanıtta inflamasyonun önemi bilinmektedir. Dolaşımdaki eritrositlerin boyutlarının değişkenliğinin kantitatif ölçümü olan eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve nötrofil/lenfosit oranının (NLR) kronik inflamasyon belirteçlerinden olabileceğine dair literatürde bilgiler mevcuttur. RDW yüksekliği ile pulmoner hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsü arasında güçlü bir ilişki mevcut olup RDW kardiyak hastalıklarda bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir. NLR kolorektal, gastrik, pankreas kanserleri gibi malignitelerde önemli bir prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir. RDW ve NLR tam kan sayımında rutin olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamız RDW ve NLR'nin küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) nedeni ile opere edilmiş hastalarda mortalite ve morbiditeye etkisini belirlemek amacıyla planlanmıştır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Ocak 2002 – Aralık 2012 tarihleri arasında KHDAK nedeniyle cerrahi uygulanan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalara ait demografik veriler, laboratuvar parametreleri, tümör patolojisine ait özellikler, uygulanan cerrahi yöntemler, preoperatif hazırlık, postoperatif komplikasyonlar, sağkalım ve hastalısız sağkalım verileri hasta dosyalarından ve nüfus kayıt sisteminden kaydedilmiştir. RDW değeri yüksekliği ile sağkalım arasında negatif bir ilişki mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,019). RDW değeri yüksekliğinin hastalısız sağkalımı olumsuz etkilediği görülmüştür (p:0,057). Kan nötrofil değeri arttıkça hem sağkalım (p:0,007) hem de hastalısız sağkalım olasılığı azalmakta (p:0,009), lenfosit değeri arttıkça tam tersine sağkalım (p<0,001)

ve hastaliksız sağkalım olasılığı ($p<0,001$) artmaktadır. NLR değeri arttıkça sağkalım ve hastaliksız sağkalım olasılığı azalmaktadır ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). RDW ve NLR'nin morbidite öngörüsünde prognostik belirteç olarak kullanılabilene dair kayda değer bir bulgu saptanmamış olsa da RDW ile postoperatif yatış süresi ve mekanik ventilasyon desteği arasında pozitif ilişki bulunmuştur. RDW ve NLR değerleri sağkalım ve hastaliksız sağkalım öngörüsünde prognostik belirteç olarak kullanılabilir. En önemli kullanım avantajları kolay, ucuz ve tekrarlanabilir parametreler olmalarıdır. Daha büyük serilerle ve prospektif çalışmalarla desteklendiğinde rutinde kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Kırmızı hücre dağılım genişliği, nötrofil/lenfosit oranı, akciğer kanseri, mortalite, morbidite

ABSTRACT

Uysal, S. Red Cell Distribution Width (RDW) and Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR) Impact on Mortality and Morbidity in Patients Undergoing Pulmonary Resections for Non-small Cell Lung Cancer, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in General Thoracic Surgery Department, Ankara, 2014 .

Lung cancer is the most frequently diagnosed cancer type and it is a leading cause of cancer death in worldwide. Treatment of early-stage non-small cell lung cancer is surgery. 15-25% of all cases are operable. Treatment model of lung resection and mediastinal lymph node dissection can be made for cure. It is well-known that the importance of inflammation in response to tumors. Researches indicates that the quantitative measure of the variability of circulating red blood cells, which is the size of the red cell distribution width (RDW) and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) may be the markers of chronic inflammation. There is strong correlation between RDW elevation and pulmonary hypertension, coronary arter disease and myocardial infarction thus, RDW is considered as an independent risk factor for cardiac disease. NLR is an important prognostic indicator for some types of malignancies as colorectal, gastric and pancreatic. RDW and NLR are evaluated by routine complete blood count. Our work is planned to determine the impact of RDW and NLR on mortality and morbidity in patients who have been operated because of non-small cell lung cancer (NSCLC). The patients who are treated by surgery due to NSCLC were analyzed retrospectively between January 2002 and December 2012, in the Department of Thoracic Surgery, Hacettepe University Faculty of Medicine. The demographic data, laboratory parameters, the characteristics of the tumor pathology, surgical procedures, preoperative preparation, postoperative complications, survival and disease-free survival data were recorded from patient charts and the population register system. Correlation between RDW level elevation and survival rate is negative and statistically significant ($p:0,019$). Influence of RDW level elevation on disease-free survival rate is negative ($p:0,057$). As blood neutrophil level elevated survival

($p:0,007$) and disease-free survival ($p:0,009$) rates are decreased, but if lymphosit level elevated survival ($p<0,001$) and disease-free survival ($p<0,001$) rates are increased as well. Correlation between NLR level and survival and disease-free survival rates are negative and statistically significant ($p<0,001$). Because findings about the correlation between survival and disease-free survival rates and RDW and NLR levels, these can be used as prognostic markers for predicting survival and disease-free survival rates as an easy, cheap and reproducible method. The correlation between RDW and postoperative length of stay and mechanical ventilation support was identified. If supported with bigger series and prospective studies, these can be used as a routine prosedures.

Keywords: Red cell distribution width, neutrophil/lymphocyte ratio, lung cancer, mortality, morbidity

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|---|--------------|
| ONAY SAYFASI | iii |
| TEŞEKKÜR | iv |
| ÖZET | v |
| ABSTRACT | vii |
| İÇİNDEKİLER | ix |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | xi |
| ŞEKİLLER | xii |
| TABLolar | xiv |
| GİRİŞ | 1 |
| GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi | 3 |
| 2.2. Akciğer Kanseri Patolojisi | 5 |
| 2.2.1. Skuamöz (Epidermoid) Hücreli Karsinom | 7 |
| 2.2.2. Adenokarsinom | 7 |
| 2.2.3. Büyük Hücreli Karsinom | 7 |
| 2.2.4. Adenoskuamöz Karsinom | 7 |
| 2.2.5. Küçük Hücreli Karsinom | 7 |
| 2.2.6. Karsinoid Tümör | 8 |
| 2.3. Akciğer Kanserinde Semptom ve Bulgular | 8 |
| 2.4. Akciğer Kanserinde Tanı | 9 |
| 2.5. Akciğer Kanserinde Evreleme | 10 |
| 2.5.1. Akciğer Kanseri Evrelemesi - 7. TNM Sınıflandırması | 11 |
| 2.6. Akciğer Kanserinde Tedavi | 13 |
| 2.7. Kanser ve İnflamasyon | 14 |
| 2.8. Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği (Red Cell Distribution Width- RDW) | 14 |
| 2.9. Nötrofil/Lenfosit Oranı-(Neutrophil/Lymphocyte Ratio-NLR) | 15 |
| BİREYLER VE YÖNTEM | 17 |
| 3.1. Etik Kurul Onamı | 17 |
| 3.2. Hastaların Seçimi ve Yöntem | 17 |

| | |
|---|----|
| 3.3. İstatistiksel Analiz | 18 |
| BULGULAR | |
| 4.1. Hastaların Demografik, Klinik, Laboratuar Parametreleri ve Mortalite-Morbidite Analizleri | 19 |
| TARTIŞMA | 58 |
| SONUÇ VE ÖNERİLER | 63 |
| KAYNAKLAR | 65 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|---------------|---|
| BNP | Beyin natriüretik peptid |
| BPF | Bronkoplevral fistül |
| CABG | Koroner arter bypass greftleme |
| CRP | C-reaktif protein |
| DSÖ | Dünya sağlık örgütü |
| EBUS | Endobronşial ultrasonografi |
| ESR | Eritrosit sedimentasyon hızı |
| EUS | Endoözofageal ultrasonografi |
| FEV1 | 1.saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim |
| FOB | Fiberoptik bronkoskopi |
| GA | Güven aralığı |
| Hb | Hemoglobin |
| HR | Hazard oranı |
| IASLC | Uluslararası akciğer kanseri çalışma örgütü |
| IL-6 | İnterlökin-6 |
| KHAK | Küçük hücreli akciğer kanseri |
| KHDAK | Küçük hücreli dışı akciğer kanseri |
| KOAH | Kronik obstrüktif akciğer hastalığı |
| MI | Myokard infarktüsü |
| MVO | Mezenterik vasküler olay |
| NLR | Nötrofil/Lenfosit oranı |
| PET | Pozitron emisyon tomografisi |
| PTE | Pulmoner tromboemboli |
| RDW | Eritrosit dağılım genişliği |
| SVO | Serebro vasküler olay |
| TBNA | Transbronşial iğne aspirasyon biyopsisi |
| TNF- α | Tümör nekrozis faktör α |
| TNM | Tümör-nod-metastaz |

ŞEKİLLER

| Şekil | Sayfa |
|---|-------|
| 2.1. Yıllık akciğer kanseri insidansı | 3 |
| 2.2. 2009 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri | 4 |
| 2.3. Tümör dokusuna immün yanıt | 14 |
| 4.1. Olguların cinsiyet özellikleri grafiği | 19 |
| 4.2. Kadın ve erkek olgularda sağkalım olasılığı eğrisi | 20 |
| 4.3. Kadın ve erkek olguların hastalısız sağkalım olasılığı eğrisi | 21 |
| 4.4. Olguların sigara içme ve içmeme durumu grafiği | 22 |
| 4.5. Olgulara uygulanan cerrahi prosedürlerin grafiği | 25 |
| 4.6. Olguların patolojik tiplerinin grafiği | 26 |
| 4.7. Olguların patolojik tiplerine göre sağkalım eğrisi | 27 |
| 4.8. Olguların patolojik tiplerine göre hastalısız sağkalım eğrisi | 28 |
| 4.9. Olguların T evresi grafiği | 29 |
| 4.10. Olguların N evresinin grafiği | 30 |
| 4.11. Olguların patolojik evrelerinin grafiği | 31 |
| 4.12. Olguların mekanik ventilasyon destek durumunun grafiği | 32 |
| 4.13. Olguların revizyon durumu grafiği | 33 |
| 4.14. Olguların kemoterapi durumunun grafiği | 34 |
| 4.15. Olguların radyoterapi durumunun grafiği | 34 |
| 4.16. Olguların ek hastalıkları grafiği | 35 |
| 4.17. Koroner arter hastalığı olanlarda sağkalım eğrisi | 36 |
| 4.18. Koroner arter hastalığı olanlarda hastalısız sağkalım eğrisi | 37 |
| 4.19. Olguların başvuru anındaki şikayetlerinin grafiği | 38 |
| 4.20. Olgularda postop görülen komplikasyonların grafiği | 40 |
| 4.21. Olguların Ocak 2014 tarihi itibarıyla sağkalım durumlarının grafiği | 41 |
| 4.22. Olguların sağ kalım eğrisi | 42 |
| 4.23. Olguların hastalısız sağkalım eğrisi | 43 |
| 4.24. Olguların evrelere göre sağkalım eğrisi | 44 |
| 4.25. Olguların evrelere göre hastalısız sağkalım eğrisi | 45 |
| 4.26. Olguların Hb değerlerine göre sağkalım eğrisi | 46 |

| | |
|--|----|
| 4.27. Olguların Hb değerine göre hastalıksız sağkalım eğrisi | 47 |
| 4.28. Olguların RDW değerine göre oluşturulan gruplarının grafiği | 48 |
| 4.29. Olguların RDW'ye göre sağkalım eğrisi | 49 |
| 4.30. Olguların RDW'ye göre hastalıksız sağkalım eğrisi | 50 |
| 4.31. Olguların nötrofil değerine göre sağkalım eğrisi | 51 |
| 4.32. Olguların lenfosit değerlerine göre sağkalım eğrisi | 52 |
| 4.33. Olguların NLR değerlerine göre sağkalım eğrisi | 53 |
| 4.34. Olguların nötrofil değerine göre hastalıksız sağkalım eğrisi | 54 |
| 4.35. Olguların lenfosit değerine göre hastalıksız sağkalım eğrisi | 55 |
| 4.36. Olguların NLR değerlerine göre hastalıksız sağkalım eğrisi | 56 |
| 4.37. RDW ve NLR arasındaki ilişkinin grafiği | 57 |

TABLOLAR

| Tablo | Sayfa |
|--|--------------|
| 2.1. Akciğer ve plevra tümörlerinin Histolojik Sınıflaması | 5 |
| 2.2. Akciğerin malign epitelyal tümörleri ve alt grupları | 6 |
| 2.3. Akciğer kanserinde başvuru anında görülen şikayetler ve sıklığı | 8 |
| 2.4. Akciğer kanseri evreleme sistemi | 12 |
| 2.5. Lenf bezi haritalaması | 13 |
| 4.1. Olguların cinsiyet özellikleri grafiği | 19 |
| 4.2. Olguların yaş özellikleri | 21 |
| 4.3. Olguların sigara içme ve içmeme durumu | 22 |
| 4.4. Olguların sigara içme durumu | 22 |
| 4.5. Olguların solunum fonksiyon değerleri | 23 |
| 4.6. Olguların Hb, RDW, lökosit, nötrofil, lenfosit ve NLR değerleri | 24 |
| 4.7. Olgulara uygulanan cerrahi prosedürler | 25 |
| 4.8. Olguların patolojik tipleri | 26 |
| 4.9. Olguların T evresi | 28 |
| 4.10. Olguların N evresi | 29 |
| 4.11. Olguların patolojik evreleri | 30 |
| 4.12. Olguların mekanik ventilasyon destek durumu | 31 |
| 4.13. Olguların mekanik ventilasyon desteği ile izlenenlerin entübe kalma süreleri | 32 |
| 4.14. Olguların revizyon durumu | 32 |
| 4.15. Olguların kemoterapi durumu | 33 |
| 4.16. Olguların radyoterapi durumu | 34 |
| 4.17. Olguların ek hastalıkları | 35 |
| 4.18. Olguların başvuru anındaki şikayetleri | 37 |
| 4.19. Olgularda postop görülen komplikasyonlar | 39 |
| 4.20. Olguların Ocak 2014 tarihi itibariyle sağkalım durumları | 40 |
| 4.21. Olguların postop yatış süresi ve takip süresi değerleri | 41 |
| 4.22. Olguların sağkalım olasılıkları | 42 |

| | |
|--|----|
| 4.23. Olguların hastalıksız sağkalım olasılıkları | 43 |
| 4.24. Olguların RDW değerine göre oluşturulan grupları | 48 |
| 4.25. Olguların nötrofil, lenfosit ve NLR için belirlenen tertil değerleri | 50 |

GİRİŞ

Akciğer kanseri dünya genelinde en sık tanı alan ve en sık ölüme neden olan kanser türüdür. Her iki cinste mortalite bakımından birinci sırada yer alırken, insidansda kadınlarda meme kanserinden sonra erkeklerde prostat kanserinden sonra ikinci sıradadır. Dünya genelinde akciğer kanser insidansı her yıl %0,5 artmaktadır. Türkiye için mortalite oranları erkeklerde 141,1/100.000, kadınlarda 71,1/100.000'dir. Hastaların çoğunda eşlik eden başka bir hastalık vardır (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Hipertansiyon, Diabetes Mellitus, Koroner Arter Hastalığı, vb.). 5 yıllık sağkalım %15'tir. Akciğer tümörlerinin histopatolojik sınıflandırmasında Dünya Sağlık Örgütü 2004 klasifikasyonu kullanılır. Akciğerin malign epitelyal tümörleri başlıca "küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)" ve "küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)" olmak üzere iki ana grupta toplanırlar. Akciğer kanseri evrelemesi TNM sistemine (T: primer tümörün büyüklüğü ve yayılımı, N: bölgesel lenf bezi tutulumu, M: uzak metastaz) göre yapılır.

Küçük hücreli akciğer kanseri tüm akciğer kanserlerinin %20-25'ini oluşturur. En hızlı seyirli tipidir. Ve bu nedenle genelde ileri evrede tanı alır. Erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisi cerrahidir. Ancak, tüm olguların %15-25'i operable'dır. Uygun evredeki hastalara yapılacak akciğer rezeksiyonu ve mediastinal lenf nodu disseksiyonu ile bu hastalarda kür elde edilebilmektedir.

Tümöre yanıtta inflamasyonun rolü bilinmektedir. 1863'te Rudolf Virchow neoplastik dokularda lökositleri tespit etmiş ve kanser ile inflamasyon arasındaki ilk bağlantıyı kurmuştur. Dolaşımdaki eritrositlerin boyutlarının değişkenliğinin kantitatif ölçümü olan eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve nötrofil/lenfosit oranı'nın (NLR) kronik inflamasyon belirteçlerinden olabileceğine dair literatürde bilgiler mevcuttur. Nedeni tam bilinmemekle beraber RDW ve NLR ile C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) arasında korelasyon tespit edilmiştir. RDW yüksekliği ile pulmoner

hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsü arasında güçlü bir ilişki olup RDW kardiyak hastalıklarda bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Opere akciğer kanserlerinde kardiyovasküler olaylar ölümden sorumlu olup RDW ile akciğer kanserine bağlı mortalite ve morbidite arasında ilişki kurulabilir. NLR kolorektal ve gastrik kanserlerde önemli bir prognostik göstergedir. Düşük lenfosit sayısı pankreas kanserinde mortalite göstergesi olarak bildirilmiştir. Metastatik melanom ve renal cell karsinomda ise yüksek nötrofil sayısı prognostik göstergedir. Akciğer kanseri ile NLR arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar sınırlıdır.

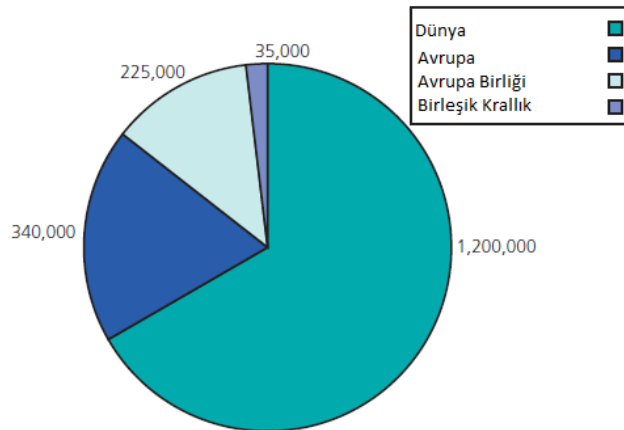
RDW ve NLR tam kan sayımında rutin değerlendirilmektedir. RDW ve NLR'nin KHDAK nedeni ile opere edilmiş hastalarda mortalite ve morbiditeye etkisini belirlemek amacıyla çalışmamız planlanmıştır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 1 Ocak 2002 – 31 Aralık 2012 tarihleri arasında KHDAK nedeniyle cerrahi uygulanan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalara ait demografik veriler, laboratuvar parametreleri, tümör patolojisine ait özellikler, uygulanan cerrahi yöntemler, preoperatif hazırlık, postoperatif komplikasyonlar, sağkalım ve hastalıksız sağkalım verileri hasta dosyalarından ve nüfus kayıt sisteminden kaydedilmiştir.

Mevcut çalışma ile RDW ve NLR değerlerinin mortalite ve morbiditeye etkisinin saptanması, kolay, ucuz ve hızlı uygulanabilecek prognostik belirteç olarak RDW ve NLR'nin akciğer kanseri cerrahisinde kullanılması hedeflenmiştir.

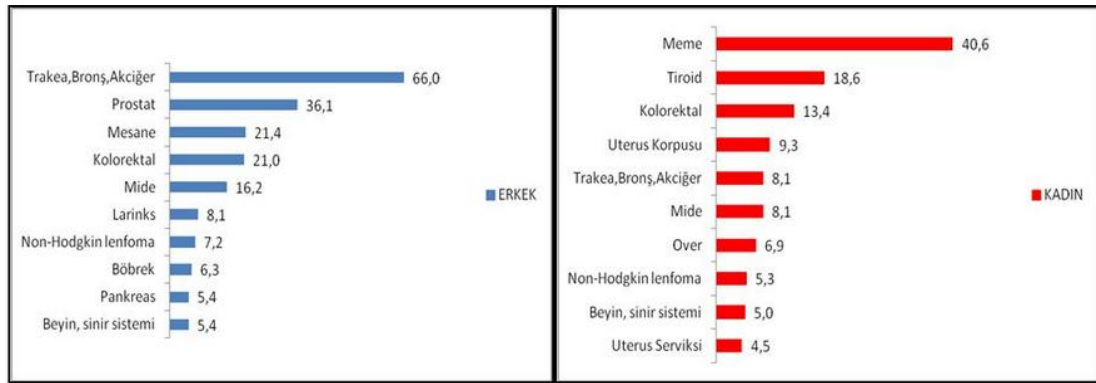
GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

Akciğer kanseri veya bronkojenik karsinom hava yollarından veya pulmoner parankimden kaynaklanan maligniteyi tanımlar. Akciğer kanseri, en sık görülen kanserdir ve kanser ölümlerinin en sık nedenidir (1). Dünya çapında her yıl 1,2 milyondan fazla yeni olgu saptanmaktadır (Şekil 2.1). Mevcut tedavi yöntemleri ile 5 yıllık ortalama yaşam süresi %15'tir. Erken evre akciğer kanserinin asemptomatik olması nedeniyle mortalitesi yüksektir. Hastaların çoğunda tanı aldıkları sırada bölgesel yayılım veya uzak metastaz vardır (2). İnsidans ve mortalitesi yıllar içinde artış göstermektedir (3). Ülkemizde yıllık insidansı erkeklerde 66,0/100.000, kadınlarda 8,1/100.000'dir. Ülkemizde görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde erkeklerde birinci sırayı alırken kadınlarda beşinci sırayı almaktadır (4) (Şekil 2.2). Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya'da en sık adenokanser saptanmaktadır. Ülkemizde ise en sık skuamöz hücreli kanser (%45) görülmektedir ve %2 oranıyla en az görülen kanser tipi büyük hücreli kanserdir (5).



Şekil 2.1. Yıllık akciğer kanseri insidansı (6)



Şekil 2.2. 2009 yılı Türkiye kanser istatistikleri (4)

Akciğer kanseri etiyolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır. Etiyolojide en önemli faktör sigaradır. Akciğer kanserlerinin %85-90'ından sigara sorumludur. Sigara akciğer kanseri riskini sigara içmeyenlere göre 30 kat arttırmaktadır (6,7). Türkiye'de akciğer kanseri oluşumunda rol oynayan diğer önemli bir faktör ise asbest ile temastır (8). Kadmiyum, nikel, krom gibi mesleksel etkenler ve radyasyon akciğer kanseri riskini artırır. Kronik akciğer inflamasyonu ile seyreden ve akciğerde skatris bırakan hastalıklarda akciğerde kanser gelişim riski artmaktadır (9). Hava kirliliği gibi çevresel faktörler, diyet (A vitamini ve betakarotenden fakir diyet akciğer kanser riskini artırır. E vitamini ve selenyum kanser gelişim riskini azaltmaktadır), genetik ve immünojenik faktörler de akciğer kanseri etiyolojisinde yer almaktadır (10). Akciğer kanseri gelişimde çeşitli protoonkogenler ve tümör baskılayıcı genler rol oynar. Tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ve onkogenlerin aktivasyonu tümör gelişimini kolaylaştırıcı rol oynamaktadır(11). Akciğer kanseri 40-70 yaş arasında siktir. Akciğer kanserli hastaların %0,5'den azı 40 yaşından daha genç dönemde hayatını kaybetmektedir (2).

2.2. Akciğer Kanseri Patolojisi

Akciğer tümörlerinin patolojik sınıflandırmasında DSÖ'nün 2004 sınıflaması kullanılmaktadır. Bu tümörler arasında en sık karsinomlar yer almaktadır (12) (Tablo 2.1 ve 2.2).

Tablo 2.1. Akciğer ve plevra tümörlerinin histolojik sınıflaması (DSÖ 2004)

| |
|----------------------------------|
| 1. Epitelyal Tümörler |
| 1.1. Benign |
| 1.2. Preinvazif lezyonlar |
| 1.3. Malign |
| 1.4. Karsinoid tümör |
| 2. Yumuşak Doku Tümörleri |
| 3. Mezotelyal Tümörler |
| 4. Sınıflandırılmayan Tümörler |
| 5. Lenfoproliferatif Hastalıklar |
| 6. Sekonder Tümörler |
| 7. Tümör Benzeri Lezyonlar |

Akciğer tümörleri arasında en sık (%90-95) akciğer karsinomlarıdır. %5 oranında karsinoid tümör ve %2-5 oranında ise diğer tümörler görülmektedir (13). Akciğer karsinomu KHAK ve KHDAK olmak üzere iki alt grupta incelenir. Her iki grubun tedavi prensiplerinin farklı olmasından dolayı bu ayrım klinik açıdan önemlidir. Akciğer karsinomunun %20'si küçük hücreli ve %80'i küçük hücreli dışı patoloji göstermektedir (14).

Tablo 2.2. Akciğerin malign epitelyal tümörleri ve alt grupları (DSÖ 2004)

| |
|---|
| <p>Skumöz Hücreli Karsinom Papiller Berrak hücreli Küçük hücreli Bazaloid</p> |
| <p>Küçük Hücreli Karsinom Kombine küçük hücreli karsinom</p> |
| <p>Adenokarsinom Adenokarsinom, mikst subtip Asiner adenokarsinom Papiller adenokarsinom Bronkoalveolar karsinom Müsinöz Nonmüsinöz Mikst Müsin salgılayan solid adenokarsinom Fetal Kolloid Müsinöz kistadenokarsinom Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom Berrak hücreli adenokarsinom</p> |
| <p>Büyük Hücreli Karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Büyük hücreli kombine nöroendokrin karsinom Bazaloid karsinom Lenfoepitelyoma benzeri karsinom Berrak hücreli karsinom Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom</p> |
| <p>Adenoskumöz Karsinom</p> |
| <p>Sarkomatoid Karsinom Pleomorfik karsinom İğ hücreli karsinom Dev hücreli karsinom Karsinosarkom Pulmoner blastom</p> |
| <p>Karsinoid Tümör Tipik karsinoid Atipik karsinoid</p> |
| <p>Tükrük Bezi Tipinde Karsinomlar Mukoepidermoid karsinom Adenoid kistik karsinom Epitelyal-miyoepitelyal karsinom</p> |

2.2.1. Skuamöz (Epidermoid) Hücreli Karsinom

Akciğer karsinomlarının en sık görülen tipidir. Erkeklerde siktir. Sigara kullanımı ile direkt ilişkilidir. Tümör çoğunlukla santral yerleşimlidir ve genelde 4cm'den büyük lezyonlardır. Santral yerleşimi nedeniyle hava yollarının tikanıp akciğer parankiminde segmental veya total atelektaziler sık görülür. Bölgesel lenf nodlarına metastaz yapmadan çıkarıldıklarında prognoz çok iyidir (15).

2.2.2. Adenokarsinom

Akciğer karsinomlarından cinsiyet ayrımı gözetmeyen ve sigara ile ilişkisi en az olan tümör tipidir. Tümör çoğunlukla periferik (%25'i santralde) yerleşimlidir ve genelde 4cm'den küçüktür. Bilgisayarlı tomografi görüntülerinde yavaşça büyüyen lokalize buzlu cam, ya da hızlı büyüyen solid kitle şeklindedir (16).

2.2.3. Büyük Hücreli Karsinom

Kötü diferansiye bir tümördür. Tümör çoğunlukla periferik yerleşimlidir ve büyük kitle (>7cm) şeklindedir. Hızlı büyürler. Erken evrede mediastinal ve beyin metastazı yaparlar (17).

2.2.4. Adenoskuamöz Karsinom

Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom özelliklerinin birlikte görüldüğü tümörlerdir. Akciğer karsinomlarının %2'sini oluşturur. Genelde soliter pulmoner nodül şeklinde görülür. Fibrozis ve parankimal skar ile ilişkilidir (17,18).

2.2.5. Küçük Hücreli Karsinom

Nöroendokrin hücrelerden köken almaktadır. Sigara kullanımı ile güçlü bir ilişkisi vardır. KHDAK'den daha agresif seyirlidir. Tedavisiz ortanca sağkalım süresi 2-4 aydır. Genellikle cerrahi uygulanmaz (19).

2.2.6. Karsinoid Tümör

Karsinoid tümörler tüm akciğer neoplazilerinin %2'sini teşkil eder. Akciğerin nöroendokrin tümörü olarak isimlendirilirler. Tipik karsinoid tümörler düşük gradelidir ve cerrahi sonrası tam kür sağlanır (20).

2.3. Akciğer Kanserinde Semptom ve Bulgular

Akciğer kanserli hastaların %90'ından fazlasının başvuru sırasında şikayetleri mevcuttur. Lokal ileri ve metastatik evre olana kadar birçok hasta da belirtiler görülmez. Akciğer kanserli hastaların %6'sı yakınmasız, %27'si primer tümör ile ilişkili yakınmalar, %27'si iştahsızlık ve kilo kaybı gibi nonspesifik yakınmalar ve %32'si metastaz ve sistemik etkiler nedeniyle yakınmalar tanımlamaktadır (21).

Tablo 2.3. Akciğer kanserinde başvuru anında görülen şikayetler ve sıklığı (22)

| Semptomlar | Sıklığı (%) |
|---------------|--------------|
| Öksürük | 45-74 |
| Kilo kaybı | 46-68 |
| Nefes darlığı | 37-58 |
| Göğüs ağrısı | 27-49 |
| Hemoptizi | 27-29 |
| Kemik ağrısı | 20-21 |
| Ses kısıklığı | 8-18 |

Akciğer kanserinde şu belirtiler görülebilir;

- Bronkopulmoner belirtiler: Öksürük, hemoptizi, wheezing, stridor, göğüs ağrısı, nefes darlığı
- Ekstrapulmoner intratorasik belirtiler: Ses kısıklığı, VCSS, diyafragma felci, horner sendromu, üst ekstremitte ağrısı, yutma güçlüğü
- Metastaz belirtileri: Kemik ağrısı, bulantı, kusma, denge kaybı
- Nonspesifik belirtiler: Halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, ateş

e. Paraneoplastik sendromlar

2.4. Akciğer Kanserinde Tanı

Akciğer kanseri tanısı esas olarak semptomu olan kişilere yapılan tanısal testlerle konur. Akciğer kanserinin erken evrede saptanabilmesi için riskli gruplara tarama testleri (balgam sitolojisi, akciğer grafisi, düşük doz bilgisayarlı tomografi) yapılmaktadır. Ancak, bu testlerin mortaliteyi azalttığı gösterilememiştir ve bu nedenle yaygın olarak kullanılmamaktadır (23). Akciğer kanseri taramasında ya da hastalığın takibinde kullanılabilecek özgül ve duyarlı bir tümör markeri yoktur (24).

Akciğer kanserli hastalarının büyük kısmı erken evrede klinik belirti göstermez. Akciğer kanserinde erken dönemde uygulanan cerrahi tedavi ile uzun süreli yaşam yüksek orandadır. Klinik belirtiler çıktığı zaman çoğu hasta inoperabildir. Bu nedenle önemsiz gibi görünen bazı klinik belirtiler şüphelenmemizi ve gerekli incelemeleri yapmamızı sağlar (17).

Akciğer kanserinde tanı ve evreleme amacıyla invaziv ve noninvaziv birçok tanı yöntemi vardır. Bu yöntemlerden radyolojik tetkikler noninvaziv ve etkin olmaları nedeniyle ilk tercihtirler.

Noninvaziv tetkikler: Radyolojik tetkikler (Direkt grafiler, BT, MRG gibi.), nükleer görüntüleme yöntemleri (PET-BT, kemik sintigrafisi, kantitatif ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi gibi.), laboratuvar testleri (tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler gibi.), genetik çalışmalar.

İnvaziv tetkikler: Bronkoskopi, transbronşial biyopsi, transbronşial iğne aspirasyonu, bronş lavajı, bronkoalveolar lavaj, transbronşial fırçalama, transtorasik ince iğne aspirasyonu, fotodinamik tanı (floresan bronkoskopi), endobronşial ultrasonografik endoskopi, mediastinoskopi, anterior mediastinotomi, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), torakotomi, torasentez, lenf bezi biyopsisi.

2.5. Akciğer Kanserinde Evreleme

Kanserli bir hastanın tedavisinin planlanması ve hastalığının prognozu, hastalığın evresine bağlıdır. Tümörün yaygınlığının ölçülmesi ise tümör evrelendirmesi olarak tanımlanmaktadır. Akciğer kanseri evrelemesinde TNM (tümör-nod-metastaz) evreleme sistemi kullanılır. T tümörün büyüklüğünü, çevre yapılara invazyonunu, lokalizasyonunu tarifler. N lenf nodu tutulumunu ve tutulum varsa hangi lokalizasyonda olduğunu tanımlar. M ise uzak metastazı belirtir.

Evrelendirme çeşitleri;

cTNM (Klinik evrelendirme): Hastanın klinik verilerinin değerlendirilmesi ile yapılan evrelendirmedir. Tedavi planlaması bu evrelemeye göre yapılır.

sTNM (Cerrahi evrelendirme): Operasyon sırasında cerrah tarafından saptanan bulgulara göre yapılan evrelendirmedir.

pTNM (Patolojik evrelendirme): Operasyonda rezeke edilen dokuların histopatolojik olarak incelenmesi sonrasında yapılan evrelendirmedir.

rTNM (Tedavi sonrası yeniden evrelendirme): Primer tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda progresif hastalığı bulunan bir hastanın yeniden evrelendirilmesidir.

aTNM (Otopsi evrelendirmesi): Akciğer kanserli bir hastaya yapılan postmortem evrelendirmedir.

Hastanın evrelenmesine tersten başlanır. Önce uzak metastaz dışlanır. Sonrasında lenf nodu tutulumu tespit edilir. Lenf nodu tutulumu belirlenirken öncelikle noninvaziv tetkikler tercih edilir. En son basamakta T evrelemesi yapılır (25). Evre IA hastalıkta %73 olan 5 yıllık sağkalım en ileri evre olan Evre IV'te %13'tür (26).

Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü (IASLC – International Association For The Study Of Lung Cancer) tarafından önerilen TNM evrelendirmesinde yeni değişikliklerin olduğu 2007 yılında yayınlanan 7. edisyon evrelendirmede kullanılmaktadır.

2.5.1. Akciğer Kanseri Evrelemesi – 7. TNM Sınıflandırması (25,26)

T (Primer tümör):

- **Tx** Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip, görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.
- **T0** Primer tümör kanıtı yok.
- **Tis** Karsinoma in situ.
- **T1** En büyük çapı ≤ 3 cm olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon kanıtı olmayan tümör.
 - **T1a** Tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm.
 - **T1b** Tümörün en büyük çapı > 2 cm ancak ≤ 3 cm.
- **T2** Tümörün en büyük çapı > 3 cm ancak ≤ 7 cm olmalı veya tümör aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olmalı:
 - Ana bronş tutulmuş, ancak karinaya uzaklık ≥ 2 cm.
 - Visseral plevra invazyonu.
 - Tümörün hiler bölgeye yayılarak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye neden olması.
 - **T2a** Tümörün en büyük çapı > 3 cm ancak ≤ 5 cm.
 - **T2b** Tümörün en büyük çapı > 5 cm ancak ≤ 7 cm.
- **T3** Tümörün en büyük çapı > 7 cm veya göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafram, frenik sinir, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direk invazyon göstermesi veya karinaya 2 cm'den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör veya bütün akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör veya tümörle aynı lobda farklı tümöral nodül(ler).
- **T4** Tümörün herhangi bir büyüklükte olup, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren larengeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; tümörle aynı akciğerde farklı bir lob içinde farklı tümöral nodül(ler) bulunması.

N (Bölgesel lenf bezleri):

- **Nx** Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.
- **N0** Bölgesel lenf bezi metastazı yok.
- **N1** Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hilar lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direk yayılması ile intrapulmoner lenf bezlerinin tutulması.
- **N2** Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz.
- **N3** Karşı taraf mediastinal, hilar; aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı.

M (Uzak metastaz):

- **Mx** Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.
- **M0** Uzak metastaz yok.
- **M1** Uzak metastaz var.
 - **M1a** Karşı akciğerde farklı tümöral nodül(ler); plevral nodüller, malign plevral veya perikardiyal efüzyon ile birlikte olan tümör.*
 - **M1b** Uzak metastaz.

* Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral (veya perikardiyal) efüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda plevral sıvının yinelenen sitolojik incelemelerinde tümör saptanamaz. Bu olgularda sıvı kanlı ve eksüda özelliğinde değildir. Klinik durum ve sıvının özellikleri tümörü düşündürmüyorsa, sıvı evrelemede dikkate alınmamalı ve hasta T1, T2, T3 veya T4 olarak değerlendirilmelidir.

Tablo 2.4. Akciğer kanseri evreleme sistemi (25)

| T/M | Subgroup | N0 | N1 | N2 | N3 |
|-----------|---------------------------|------|------|------|------|
| T1 | T1a | Ia | IIa | IIIa | IIIb |
| | T1b | Ia | IIa | IIIa | IIIb |
| T2 | T2a | Ib | IIa | IIIa | IIIb |
| | T2b | IIa | IIb | IIIa | IIIb |
| T3 | T3 _{>7} | IIb | IIIa | IIIa | IIIb |
| | T3 _{Inv} | IIb | IIIa | IIIa | IIIb |
| | T3 _{Satell} | IIb | IIIa | IIIa | IIIb |
| T4 | T4 _{Inv} | IIIa | IIIa | IIIb | IIIb |
| | T4 _{Ipsi Nod} | IIIa | IIIa | IIIb | IIIb |
| M1 | M1a _{Contra Nod} | IV | IV | IV | IV |
| | M1a _{p1 Disem} | IV | IV | IV | IV |
| | M1b | IV | IV | IV | IV |

Tablo 2.5. Lenf bezi haritalaması (25,26)

| Süperior Mediastinal Lenf Nodları | | |
|-----------------------------------|--|---------------------|
| İstasyon 1 | Alt servikal, supraklavikular ve sternal çentik lenf nodları | Üst Zon |
| İstasyon 2 | Üst paratrakeal lenf nodları | |
| İstasyon 3 | Prevasküler ve retrotrakeal lenf nodları | |
| İstasyon 4 | Alt paratrakeal lenf nodları | |
| Aortik lenf nodları | | |
| İstasyon 5 | Subaortik (Aortikopulmoner pencere) lenf nodları | Aortikopulmoner Zon |
| İstasyon 6 | Paraaortik lenf nodları (Asendan aorta veya frenik) | |
| İnferior Mediastinal Lenf Nodları | | |
| İstasyon 7 | Subkarinal lenf nodları | Subkarinal Zon |
| İstasyon 8 | Paraözefajial lenf nodları | Alt Zon |
| İstasyon 9 | Pulmoner ligaman lenf nodları | |
| N1 lenf nodları | | |
| İstasyon 10 | Hiler lenf nodları | Hiler Zon |
| İstasyon 11 | İnterlobar lenf nodları | |
| İstasyon 12 | Lobar lenf nodları | Periferal Zon |
| İstasyon 13 | Segmental lenf nodları | |
| İstasyon 14 | Subsegmental lenf nodları | |

2.6. Akciğer Kanserinde Tedavi

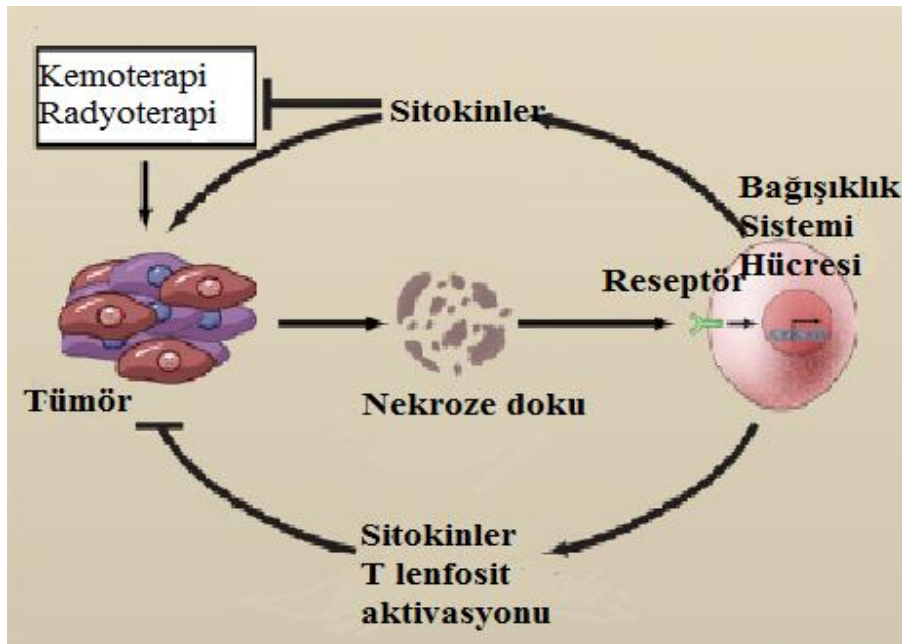
Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi, KHDAK hastalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan üç modalitedir. Hastalığın evresine ve hastaların klinik özelliklerine göre tek başlarına veya birlikte kullanılabilirler. Evre I ve evre II hastalarda cerrahi kür elde etmek için en iyi yoldur. Cerrahi yönleme, hastalığın yaygınlığı ve hastanın kardiyopulmoner rezervine göre karar verilir. Tümör boyutu küçük olan hastalarda sınırlı rezeksiyonlar (segmentektomi veya wedge rezeksiyon) lobektomi ile aynı sonuçlara sahiptir (özellikle yaşlı ve solunum fonksiyonu kısıtlı hastalarda) (27).

Cerrahi tedavi yöntemleri; wedge rezeksiyon, segmentektomi, lobektomi, bilobektomi (superior ve inferior), sleeve lobektomi (pulmoner

arterde dahil edilirse double sleeve şeklinde isimlendirilir), pnömonektomi ve genişletilmiş pnömonektomi (intraperikardial ve karinal sleeve) 'dir.

2.7. Kanser ve İnflamasyon

İmmün sistemin kanserin oluşumunu engelleyici hem de neoplastik hastalığı şekillendiren ikili işlevi mevcuttur. Tümörün oluşumu ve büyümesi dokuda hasara yol açarak inflamatuvar yanıt oluşumuna sebebiyet verir. İmmün sistem hücreleri ve sitokinler kansere verilen inflamatuvar yanıtta görev alırlar. Beyaz küreler ve bunların alt tipleri (makrofajlar, doğal öldürücü hücreler, dendritik hücreler, T lenfositler ve B lenfositler) inflamatuvar yanıtta görev alan hücrelerdir (28). İnterlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) kansere bağlı ölümlerde yüksek olarak saptanmış inflamatuvar biyomarkerlardır (29). C-reaktif protein (CRP) ise kardiyovasküler hastalıklarda, kolorektal, özofageal, karaciğer ve pankreas malignitelerinde yüksek bulunmuştur (30-33).



Şekil 2.3. Tümör dokusuna immün yanıt (33)

2.8. Eritrosit Dağılım Genişliği (Red Cell Distribution Width – RDW)

Anemi, hemoglobin değerinin kadınlarda 12g/dl, erkeklerde 13g/dl değerlerinin altında olması şeklinde DSÖ tarafından tanımlanmıştır (34).

RDW, eritrositlerin hacim değişkenliğinin (anizositoz) bir ölçütüdür ve rutin tam kan sayımında bakılmaktadır. RDW, eritrosit hacminin standart sapmasının ortalama eritrosit hacmine oranının 100 ile çarpılması formülü ile hesaplanır. Laboratuvar sonuçlarında standart bir istatistiksel değer olarak yer almaktadır. RDW'nin normal aralığı %11 ile %14,5 arasındadır. RDW değerindeki artış eritrosit hacimlerinde büyük bir çeşitliliği gösterir (35). RDW, demir eksikliği, B12 vitamini eksikliği, Folat eksikliği ve hemolizde, kan transfüzyonunda artmaktadır (36)TNF- α , IL-6, birçok proinflamatuvar sitokin ve CRP düzeyleri Hb düzeyi ile ters orantılıdır ve kalp yetmezliğinde arttıkları görülmüştür (37). Son dönemlerde RDW ile koroner arter hastalıkları, pulmoner hipertansiyon, KOAH, maligniteler, pulmoner tromboemboli, sepsis gibi birçok hastalıkla ilişkisine ait çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda RDW'nin mortalite göstergesi olduğu ve yüksekliğinin kötü prognoza işaret ettiği bildirilmiştir. (38-42). RDW yüksekliğinin, kalp yetmezliği olan hastalarda mortalite göstermede BNP gibi önemli olduğu bildirilmiştir (38). RDW yüksekliği ile mortalite ve morbidite yüksekliği arasındaki fizyolojik mekanizma tam olarak bilinmemektedir. İnflamasyon ve oksidatif stresler eritrosit hemostazisini değiştirerek RDW yüksekliğine sebebiyet veren olası nedenlerdir (43). Kardiak olaylar küratif rezeksiyon uygulanmış KHDAK hastalarda ölümlerden sorumludur (44). Özellikle, kardiyovasküler olaylarda prognostik belirteç olarak kullanılabilen RDW ile ilgili çalışmalar olmasına rağmen akciğer kanserine ait çalışmalar bulunmamaktadır. Akciğer kanserinde inflamasyonun hakim olması ve ölümlerden koroner arter hastalıklarının sorumlu olması nedeniyle RDW'nin rezeksiyon uygulanmış KHDAK'de mortalite ve morbiditeyi gösteren ucuz, kolay ulaşılabılır ve tekrarlanabilir prognostik belirteç olarak kullanılabilen düşünülmüştür.

2.9. Nötrofil/Lenfosit Oranı – (Neutrophil/Lymphocyte Ratio – NLR)

Son dönemlerde, kanserle ilişkili inflamatuvar yanıtın prognostik önemi ortaya konmuştur. Çalışmalar, kanserin prognozunda nötrofil ve lenfositlerin belirleyici etkilerini vurgulamaktadır (45). Beyaz küreler ve alt tipleri koroner arter hastalığında prognostik inflamatuvar belirteç olarak çalışılmıştır.

Nötrofillerin anstabil angina ve MI'da aktive olduğu gösterilmiştir (46). Yüksek nötrofil sayısı metastatik melanomlarda (47) ve renal hücreli karsinomlarda (48) mortalite göstergesidir. Lenfositler ise tümöre karşı immün yanıtta kritik role sahiptir (49). Düşük lenfosit sayısı ise pankreas kanserlerinde mortalite göstergesidir (50). Lenfositlerin alt grubu olan CD4+ T lenfositler sitokinler salgılayarak CD8+ T lenfosit profilerasyonunu sağlar. CD8+ T lenfositler ise sitotoksik aktivite ve apoptozisi indükleyerek tümöre karşı immün yanıt oluştururlar (51-53). Al-Shibli ve ark. (54) CD8+ T lenfosit düzeylerinin düşüklüğünün artmış anjiolenfatik invazyonla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Lenfatik invazyon ise metastaz ve survinin önemli bir belirleyicisidir (55,56). Nötrofil – Lenfosit Oranı (NLR) ile bu iki beyaz küre alt tipinin prognostik özelliğini tek bir değerde toplamak mümkündür. Sarraf ve ark. (57) ile Teramukai ve ark. (58) çalışmalarında NLR'nin KHDAK'de prognostik faktör olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Beyaz küre ve alt tipleri olan nötrofil ile lenfositin sayımı rutin tam kan sayımında yapılmaktadır. Ucuz, kolay ulaşılabilir ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Akciğer kanserine inflamatuvar yanıtın olması ve nötrofil ve lenfositin bu inflamasyonda etkin rol alması nedeni ile NLR oranının inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. NLR'nin rezeksiyon uygulanmış KHDAK'de mortalite ve morbiditeyi gösteren prognostik belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

KHDAK olgularında çeşitli prognostik faktörler tanımlanmıştır. Yaş, cinsiyet, pulmoner fonksiyonlar, eşlik eden hastalık varlığı, hastanın performans durumu, tümör evresi, tümör tipi, moleküler-biyolojik faktörler ve tedavi ile ilişkili durumlar prognozu etkileyen faktörlerdir (59). Çalışmamızda, RDW ve NLR'nin rezeksiyon uygulanmış KHDAK hastalarında prognostik belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek amaçlanmıştır.

BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onamı

“Eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve nötrofil/lenfosit oranının (NLR) rezeksiyon uygulanan küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda mortalite ve morbiditeye etkisi” başlıklı retrospektif proje önerisi T.C.Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nda değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucu 22.01.2014 tarih ve GO 14/59-24 karar no’lu etik kurul onamı alınmıştır.

3.2. Hastaların Seçimi ve Yöntem

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı’nda 1 Ocak 2002 - 31 Aralık 2012 tarihleri arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle rezeksiyon uygulanan 293 hasta tespit edildi. Lenfoma vb. hematolojik hastalığı olanlar, preoperatif dönemde ampiyem ve enfeksiyon tablosu olanlar ile hasta kayıtlarında verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Belirlenen kriterlere uyan 249 hasta çalışmaya alındı.

Göğüs Hastalıkları, Göğüs Cerrahisi, Medikal Onkoloji, Radyasyon Onkolojisi, Radyoloji, Nükleer Tıp ve Patoloji bölümlerinin katıldığı, haftalık toplanan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Toraks Konseyi’nde multidisipliner değerlendirilen ve cerrahi karar alınan hastalar seçildi. Takip süresinin en az 12 ay olması için 31 Aralık 2012’den sonra cerrahi uygulanan hastalar çalışmaya alınmadı. Hasta verileri retrospektif olarak Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri arşiv dosyalarından ve otomasyon sisteminden toplandı. Sağkalımları hakkında arşiv kayıtları olmayan hastaların sağkalım durumlarına hastane otomasyon sisteminde kayıtlı T.C. kimlik numaraları kullanılarak Nüfus Müdürlüğü kayıtlarından ulaşıldı.

Hastaların uzak metastaz taramaları ve preoperatif evrelendirmeleri yapılmıştır. Preoperatif pulmoner rezervleri belirlenmiş ve yeterli pulmoner fonksiyonu olan hastalara küratif cerrahi rezeksiyon uygulanmıştır. Küratif

cerrahi rezeksiyon olarak anatomik akciğer rezeksiyonu ve komplet mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Anatomik rezeksiyonlardan segmentektomi, lobektomi, bilobektomi, sleeve lobektomi ve pnömonektomi ameliyatlarından biri hastanın mevcut solunum rezervi ve tümörün intratorasik durumuna bağlı olarak uygulanmıştır.

Çalışma kapsamında 249 hastanın dosyalarından, “yaş, cinsiyet, sigara içme-içmeme durumu, ek hastalıkları, başvuru şikayetleri, preoperatif FEV1 ve postoperatif tahmini FEV1 değerleri, operasyon türü, tümörün patolojisi, lenf nodu durumu, tümör çapı, patolojik evresi, hava kaçağı, yara yeri enfeksiyonu, atelektazi, mekanik ventilasyon desteği, revizyon, diğer komplikasyonlar, postoperatif hastanede yatış süresi, takip süresi, hastaliksız sağkalım süresi, sağkalım süresi, preoperatif tam kan sayımında bakılan hemoglobin, RDW, lökosit, nötrofil, lenfosit değerleri, nötrofil/lenfosit oranı, kemoterapi ve radyoterapi” değerleri ve durumları tespit edilmiştir. RDW ve NLR'nin mortalite ve morbiditeye etkisi araştırılmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 21.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, median [minimum – maksimum] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi ile araştırıldı. Sayısal değişkenlerin normalliği Shapiro Wilks testi ile varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından bağımsız gruplar arası farklılıklar parametrik test varsayımları sağlanmadığından Mann Whitney U testi ile araştırıldı. Sayısal değişkenler arası ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile verildi. Sağkalım olasılıkları Kaplan Meier çarpım limit kestirim yöntemi ile elde edildi. Farklı gruplara ilişkin sağkalım eğrileri log rank testi ile karşılaştırıldı. Ölüm olasılığını etkileyen faktörler Cox oransal hazard regresyon analizi ile araştırıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik, Klinik, Laboratuvar Parametreleri ve Mortalite-Morbidite Analizleri

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 249 hasta araştırmaya dahil edildi. Bunlardan 208'i erkek (%83,5), 41'i kadın (%16,5) idi (Tablo 4.1 ve Şekil 4.1). Olguların genel yaş ortalaması $60,82 \pm 9,17$ (35-81 yaş) yıl, erkeklerin yaş ortalaması $61,08 \pm 8,72$ (35-81 yaş) yıl ve kadınların yaş ortalaması $59,49 \pm 11,19$ (37-81 yaş) yıl idi (Tablo 4.2).

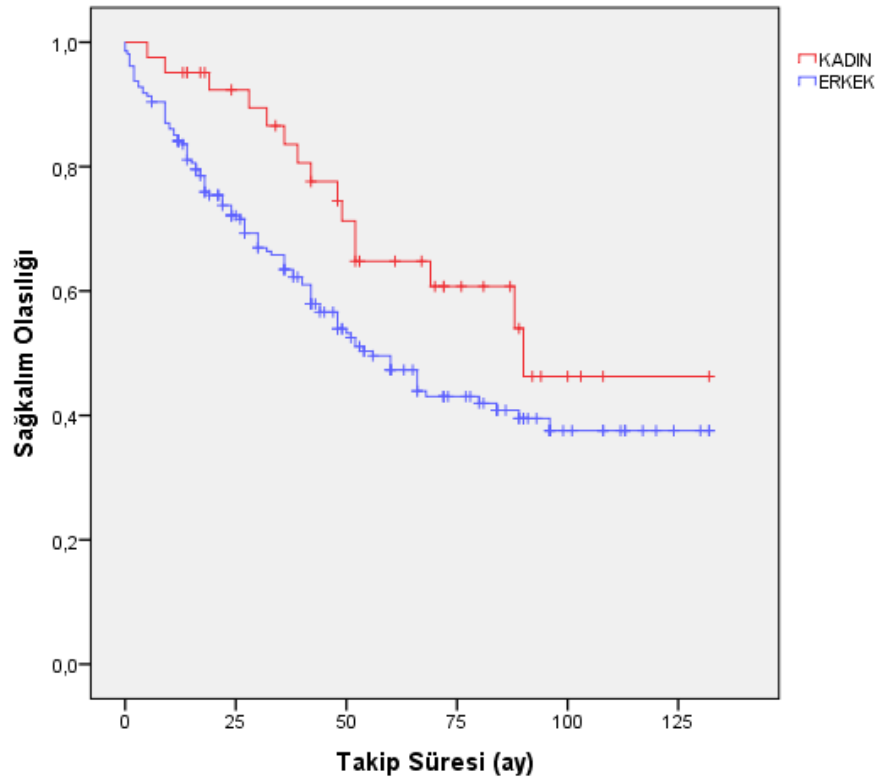
Tablo 4.1. Olguların cinsiyet özellikleri

| Cinsiyet | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|----------|----------|-----------|
| Kadın | 41 | 16,5 |
| Erkek | 208 | 83,5 |
| Toplam | 249 | 100,0 |



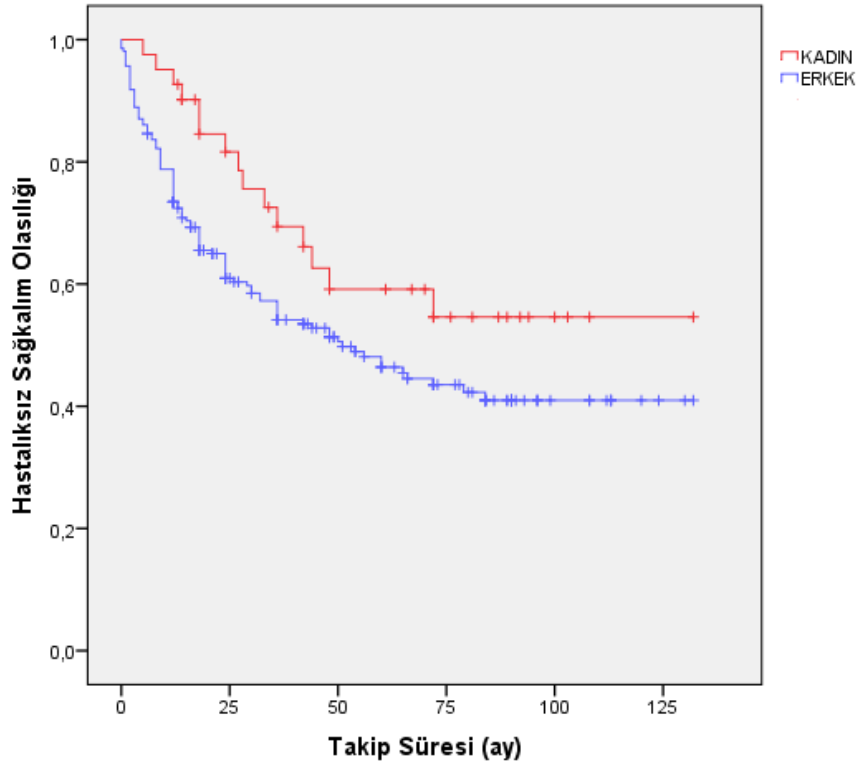
Şekil 4.1. Olguların cinsiyet özellikleri grafiği

Kadın hastalarda ortalama sağkalım 89 ± 8 ay (73-105 %95 GA), erkek hastalarda ortalama sağkalım 70 ± 4 ay (62-78 %95 GA) olarak hesaplanmıştır. Erkek hastalarda sağkalım olasılığının kadınlardan daha düşük olduğu görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,047$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Kadın ve erkek olgularda sağkalım olasılığı eğrisi (Kaplan Meier)

Kadın hastalarda ortalama hastaliksız sağkalım 86 ± 8 ay (68-103 %95 GA), erkek hastalarda ortalama hastaliksız sağkalım 68 ± 4 ay (59-76 %95 GA) olarak hesaplanmıştır. Hastaliksız sağkalım olasılığının kadınlar ve erkeklerde istatistiksel olarak farklı olmadığı görülmüştür ($p:0,059$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Kadın ve erkek olguların hastaliksız sağkalım olasılığı eğrisi (Kaplan Meier)

Tablo 4.2. Olguların yaş özellikleri (yıl)

| Cinsiyet | Sayı | Ortalama | Std.Sapma | Minimum | Maksimum |
|----------|------|----------|-----------|---------|----------|
| Kadın | 41 | 59,49 | 11,194 | 37 | 81 |
| Erkek | 208 | 61,08 | 8,728 | 35 | 81 |
| Toplam | 249 | 60,82 | 9,173 | 35 | 81 |

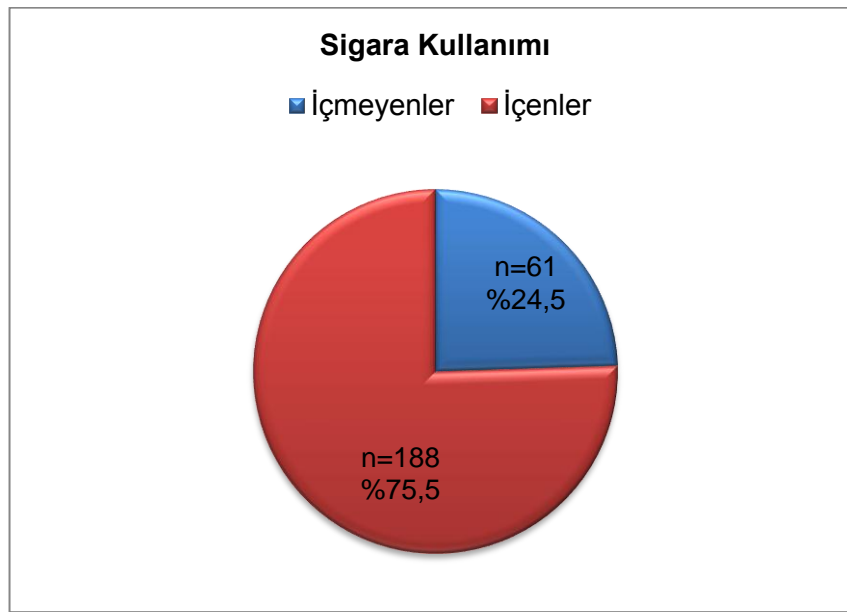
Olguların, yaş ile sağkalım ($p:0,11$) ve yaş ile hastaliksız sağkalım ($p:0,22$) ilişkileri değerlendirildiğinde aralarındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Yaş arttıkça sağkalım ve hastaliksız sağkalım olasılığı azalmaktadır.

Olguların 188'i sigara içmekte ve ortalama $48,46 \pm 23,98$ (Median 44,50; minimum:15 – maksimum:160) paket/yıl sigara içmişlerdir. Olguların

sigara içme ve içmeme durumu ise Tablo 4.3-4.4'de ve Şekil 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Olguların sigara içme ve içmeme durumu

| Sigara Durumu | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|---------------|------------|--------------|
| İçmeyenler | 61 | 24,5 |
| İçenler | 188 | 75,5 |
| Toplam | 249 | 100,0 |



Şekil 4.4. Olguların sigara içme ve içmeme durumu grafiği

Tablo 4.4. Olguların sigara içme durumu – paket/yıl

| | Sayı | Ortalama | Median | Std.Sapma | Minimum | Maksimum |
|-----------------------------------|------|----------|--------|-----------|---------|----------|
| Sigara İçenler (paket/yıl) | 188 | 48,46 | 44,50 | 23,988 | 15 | 160 |

Hastaların preoperatif solunum fonksiyon testleri ile FEV1 değerleri tespit edildi. Postoperatif tahmini FEV1 değerlerinin hesabı için iki yol kullanıldı. Bunlardan birincisi akciğerin tüm segmentlerinin homojen havalandığı kabulüne dayanan "19 kuralı" dır. $FEV1_{PPO} = \text{Preoperatif FEV1} \times (19\text{-rezeke edilecek segment sayısı}) / 19$ formülü ile tahmini postoperatif FEV1 değeri hesaplanabilir (19 segment, 10 sağ [3 üst, 2 orta ve 5 alt], 9 sol [5 üst, 4 alt]).(41) İkinci yol ise FEV1 değeri 2 litre veya beklenenin %60'ının altında olan hastalarla, anormal kan gazı bulgusu saptanan hastalara kantitatif akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi yapılarak rezeksiyon sonrası tahmini akciğer hacimlerinin hesaplanmasıdır. Tüm hastaların dosyalarında mevcut olan preoperatif FEV1 ve hesaplanmış olan postoperatif tahmini FEV1 değerleri Tablo 4.5'te görülmektedir.

Tablo 4.5. Olguların solunum fonksiyon değerleri - litre

| SFT Değerleri | Sayı | Ortalama | Median | Std.Sapma | Minimum | Maksimum |
|----------------------------------|------|----------|--------|-----------|---------|----------|
| Preoperatif FEV1 | 249 | 2,39 | 2,30 | 0,659 | 1,12 | 3,90 |
| Postoperatif Tahmini FEV1 | 249 | 1,76 | 1,70 | 0,551 | 0,70 | 3,46 |

Postoperatif tahmini FEV1 değeri ile sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında; postoperatif tahmini FEV1 değeri düştükçe yani solunum rezervi azaldıkça sağkalım olasılığının azaldığı hesaplanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.007, HR:0.621, 0.437-0.880 %95 GA).

Postoperatif tahmini FEV1 değeri ile hastalısız sağkalım ilişkisi de sağkalım ilişkisi gibidir. Postoperatif tahmini FEV1 değeri düştükçe yani solunum rezervi azaldıkça hastalısız sağkalım olasılığının azaldığı hesaplanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.012, HR:0.636, 0.448-0.903 %95 GA).

Hastaların preoperatif rutin bakılan kan parametreleri hastane otomasyon sisteminden ulaşılmıştır. Hastaların Hb, RDW, lökosit, nötrofil, lenfosit ve NLR değerleri Tablo 4.6'da görülmektedir. Hastane otomasyon sisteminde nötrofil ve lenfosit değerleri yüzde olarak belirtildiği ve kayıtlı olduğu için verilerin tüm istatistiksel hesaplamalarda yüzde değeri kullanılmıştır.

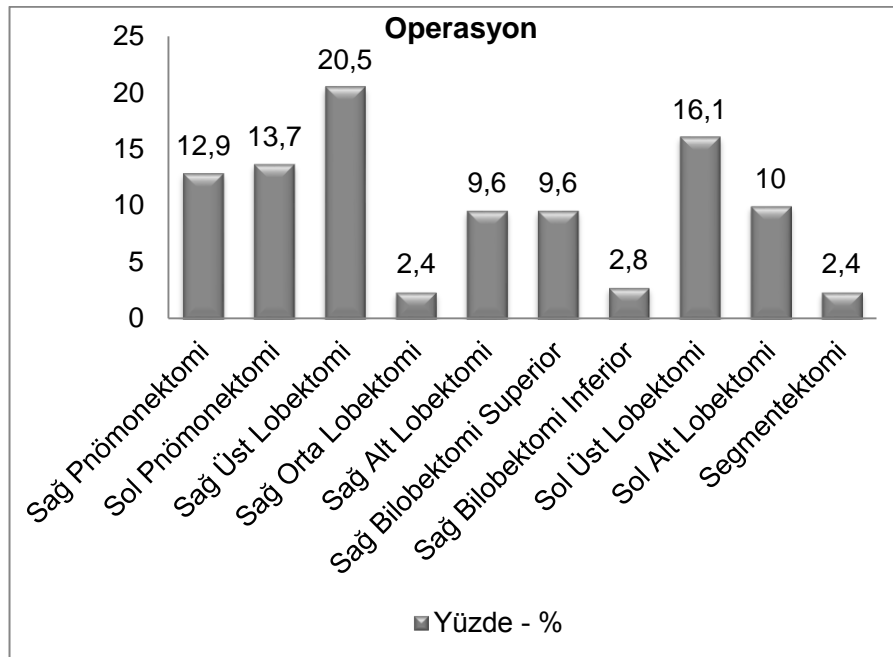
Tablo 4.6. Olguların Hb, RDW, lökosit, nötrofil, lenfosit ve NLR değerleri

| Kan Parametreleri | Sayı | Ortalama | Median | Std.Sapma | Minimum | Maksimum |
|-------------------|------|----------|---------|-----------|---------|----------|
| Hb g/dl | 249 | 13,15 | 13,10 | 1,61 | 9,00 | 18,30 |
| RDW % | 249 | 14,60 | 14,10 | 1,92 | 11,60 | 23,90 |
| Lökosit | 249 | 8608.43 | 8300,00 | 2952,59 | 2900,00 | 25800,00 |
| Nötrofil % | 249 | 63,88 | 65,30 | 11,17 | 19,40 | 91,80 |
| Lenfosit % | 249 | 24,16 | 23,50 | 9,09 | 3,10 | 64,20 |
| NLR | 249 | 3,402 | 2,78 | 2,90 | 0,31 | 29,61 |

Uygulanan cerrahi prosedürler Tablo 4.7 ve Şekil 4.5'te görülmektedir. 6 (%2,4) hastaya FEV1 değerindeki düşüklük, yaş ve komorbiditeleri dikkate alınarak segmentektomi-wedge rezeksiyon uygulanmıştır. 7 (%2,8) hastaya sleeve sağ üst lobektomi yapılmıştır. 35 (%13,6) hastaya önce wedge rezeksiyon uygulanmış ve frozen patolojik inceleme sonucu malign gelmesi üzerine radikal cerrahi yapılmıştır [29(%11,6)'u Adenokarsinom, 4(%1,6)'ü epidermoid karsinom, 2(%0,8)'si büyük hücreli karsinom]. Bronkoskopi ile transbronşial iğne aspirasyon biyopsisi (TBNA), endobronşial ultrasonografi (EBUS), endoözofageal ultrasonografi (EUS) gibi minimal invazif yöntemlerle, radyolojik ve PET-BT görüntüleme yöntemleri ile N2 araştırılırsa neoadjuvan tedavi görmüş ve şüpheli N2 olan hastalara rezeksiyon ile aynı anda veya farklı seansta mediastinoskopi uygulanmıştır.

Tablo 4.7. Olgulara uygulanan cerrahi prosedürler

| Operasyon Türü | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|--------------------------|------------|--------------|
| Sağ Pnöminektomi | 32 | 12,9 |
| Sol Pnöminektomi | 34 | 13,7 |
| Sağ Üst Lobektomi | 51 | 20,5 |
| Sağ Orta Lobektomi | 6 | 2,4 |
| Sağ Alt Lobektomi | 24 | 9,6 |
| Sağ Bilobektomi Superior | 24 | 9,6 |
| Sağ Bilobektomi Inferior | 7 | 2,8 |
| Sol Üst Lobektomi | 40 | 16,1 |
| Sol Alt Lobektomi | 25 | 10,0 |
| Segmentektomi-Wedge | 6 | 2,4 |
| Toplam | 249 | 100,0 |

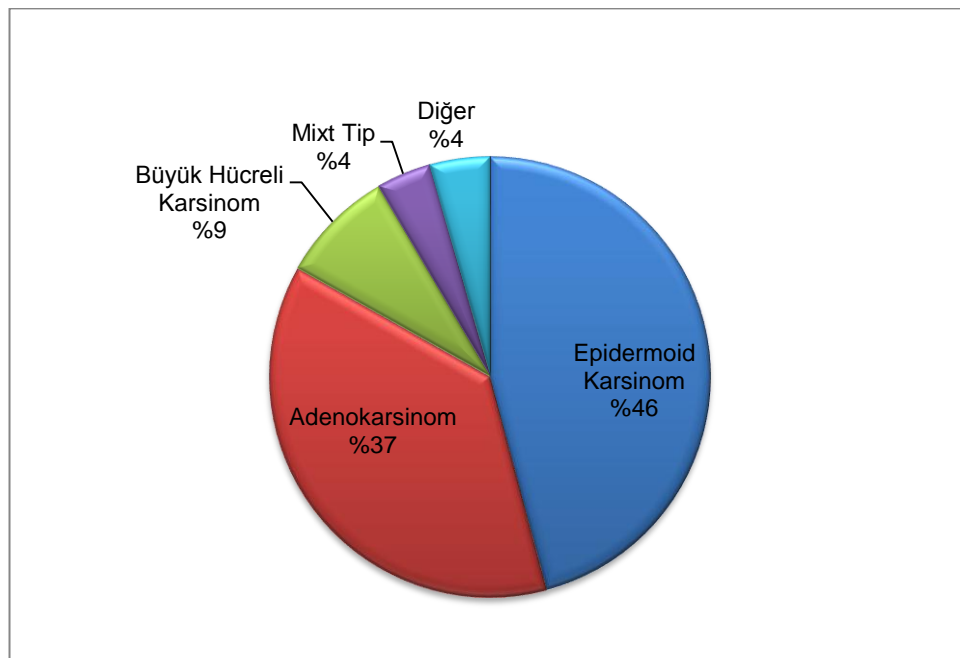


Şekil 4.5. Olgulara uygulanan cerrahi prosedürlerin grafiği

DSÖ 2004 klasifikasyonuna göre olguların patolojik tipleri Tablo 4.8 ve Şekil 4.6'da görülmektedir. En sık görülen KHDAK tipinin epidermoid karsinom (n=114 - %45,8) olduğunu görmekteyiz.

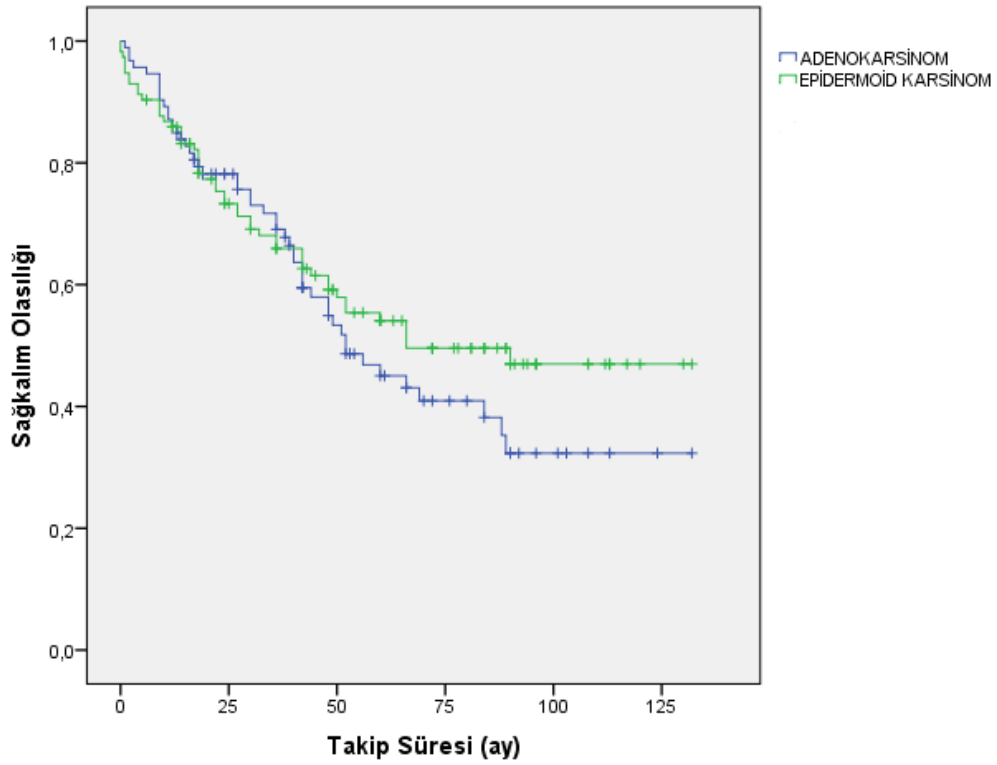
Tablo 4.8. Olguların patolojik tipleri

| Patolojik Tip | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|------------------------|------------|--------------|
| Epidermoid Karsinom | 114 | 45,8 |
| Adenokarsinom | 93 | 37,3 |
| Büyük Hücreli Karsinom | 21 | 8,4 |
| Mixt Tip | 10 | 4,0 |
| Diğer | 11 | 4,4 |
| Toplam | 249 | 100,0 |



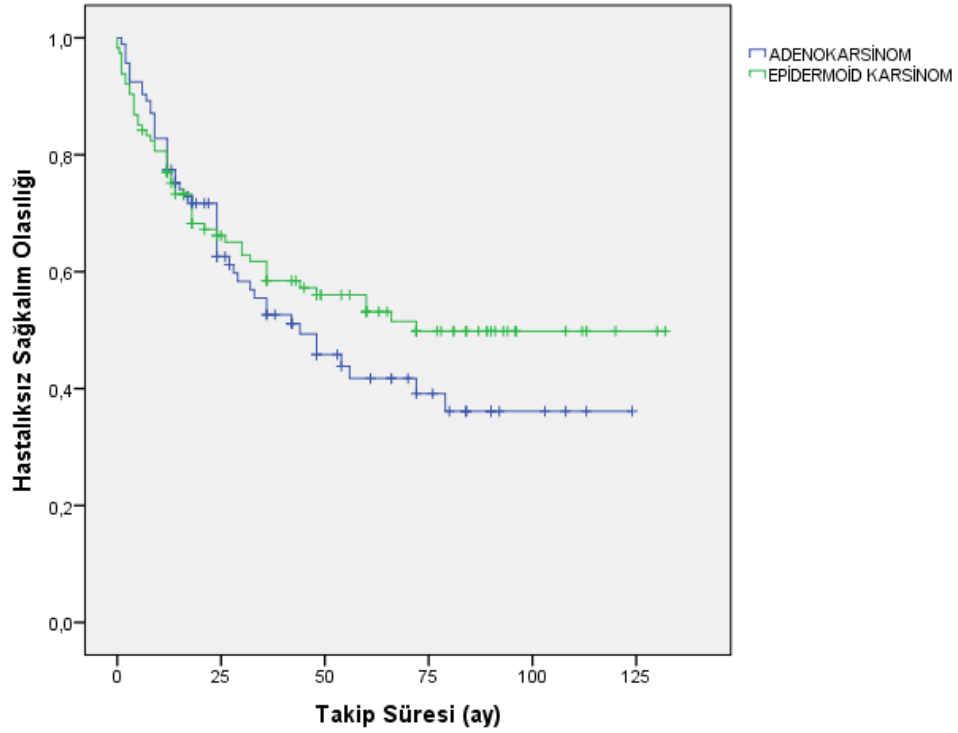
Şekil 4.6. Olguların patolojik tiplerinin grafiği

Olguların sağkalımları ile tümörün patolojik tipi ile ilişkisine bakıldığında (değerlendirmeye olguların sayılarından dolayı sadece adenokarsinom ve epidermoid karsinom alınmıştır); adenokarsinom olan hastalarda ortalama sağkalım 69 ± 5 ay (58-80 %95 GA), epidermoid karsinom hastalarda ortalama sağkalım 78 ± 5 ay (67-89 %95 GA) olarak hesaplanmıştır. Sağkalım olasılığı ile tümörün patolojik tipi arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p:0,337$) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Olguların patolojik tiplerine göre sağkalım eğrisi (Kaplan Meier)

Olguların hastalısız sağkalımları ile tümörün patolojik tipi ile ilişkisine bakıldığında (değerlendirmeye olguların sayılarından dolayı sadece adenokarsinom ve epidermoid karsinom alınmıştır); adenokarsinom olan hastalarda ortalama hastalısız sağkalım 62 ± 5 ay (50-73 %95 GA), epidermoid karsinom hastalarda ortalama hastalısız sağkalım 76 ± 5 ay (65-87 %95 GA) olarak hesaplanmıştır. Hastalısız sağkalım olasılığı ile tümörün patolojik tipi arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p:0,323$) (Şekil 4.8).

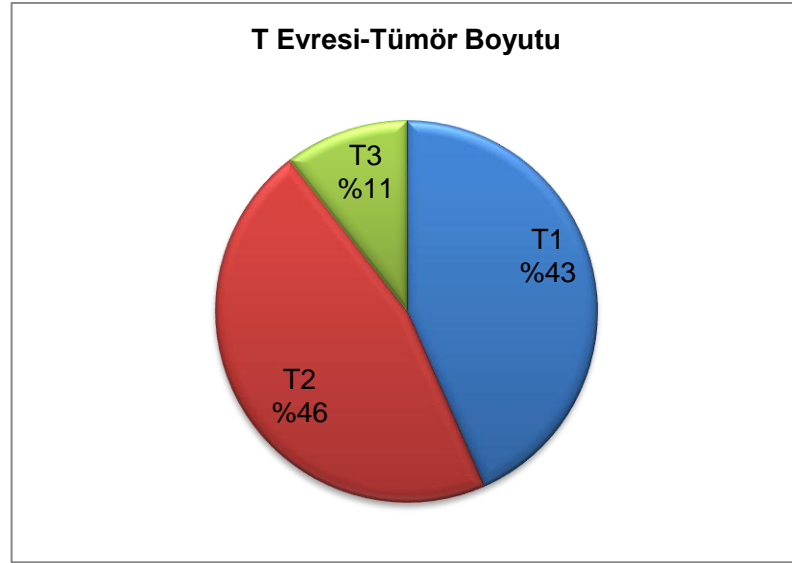


Şekil 4.8. Olguların patolojik tiplerine göre hastalıksız sağkalım eğrisi (Kaplan Meier)

7. TNM evreleme sistemi kullanılarak tümörün boyutuna göre olguların T evresi belirlenmiştir (Tablo 4.9 ve Şekil 4.9).

Tablo 4.9. Olguların T evresi

| T Evresi | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|---------------|------------|---------------|
| T1 | 108 | 43,37 |
| T2 | 115 | 46,18 |
| T3 | 26 | 10,44 |
| T4 | 0 | 0 |
| Toplam | 249 | 100,00 |

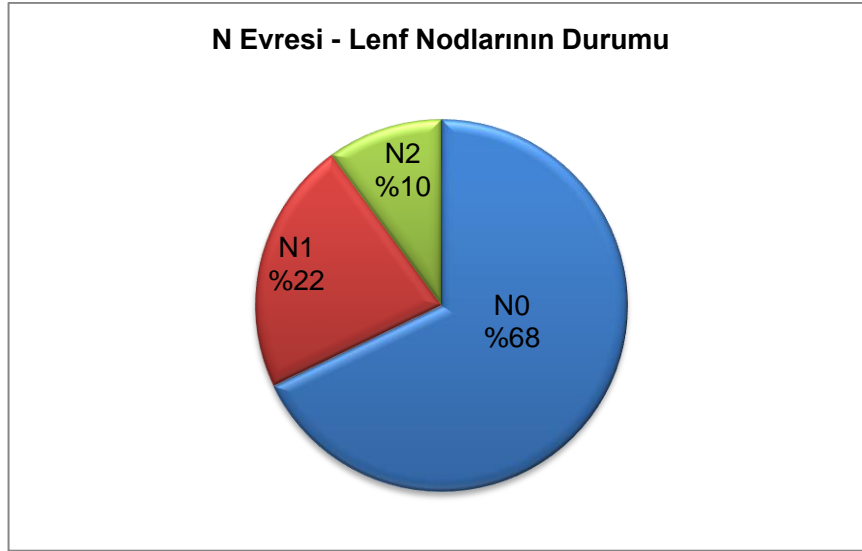


Şekil 4.9. Olguların T evresi grafiği

7.TNM evreleme sistemi kullanılarak lenf nodlarındaki metastaz durumuna göre olguların N evresi belirlenmiştir (Tablo 4.10 ve Şekil 4.10).

Tablo 4.10. Olguların N evresi

| N Evresi | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|---------------|----------|-----------|
| N0 | 169 | 67,9 |
| N1 | 55 | 22,1 |
| N2 | 25 | 10,0 |
| N3 | 0 | 0 |
| Toplam | 249 | 100,0 |

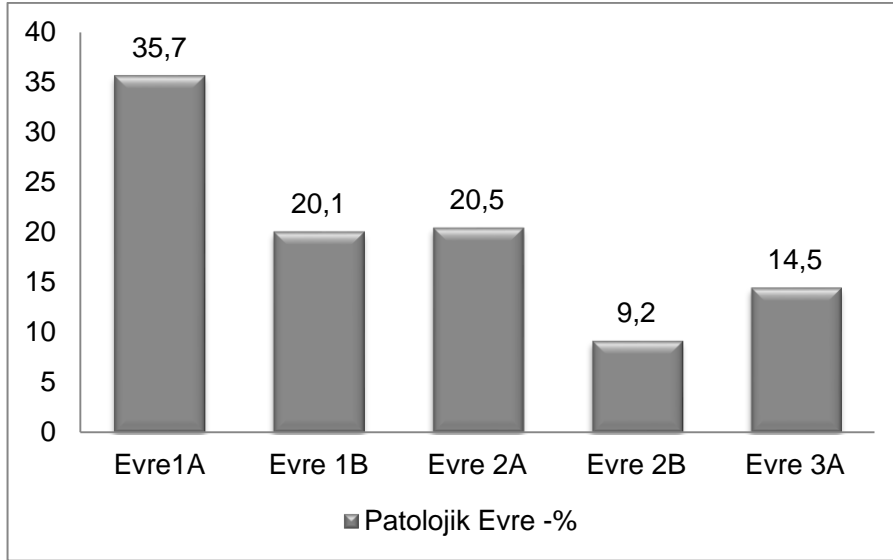


Şekil 4.10. Olguların N evresinin grafiği

Olguların, 7. TNM evreleme sistemi kullanılarak T-tümör boyutu, N-lenf nodlarının durumu ve M-metastaz varlığına göre belirlenen patolojik evreleri Tablo 4.11'de ve Şekil 4.11'de görülmektedir. En sık Evre 1A (n=89 - %35,7) görülmektedir.

Tablo 4.11. Olguların patolojik evreleri

| Patolojik Evre | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|----------------|------------|--------------|
| Evre1A | 89 | 35,7 |
| Evre 1B | 50 | 20,1 |
| Evre 2A | 51 | 20,5 |
| Evre 2B | 23 | 9,2 |
| Evre 3A | 36 | 14,5 |
| Toplam | 249 | 100,0 |



Şekil 4.11. Olguların patolojik evrelerinin grafiği

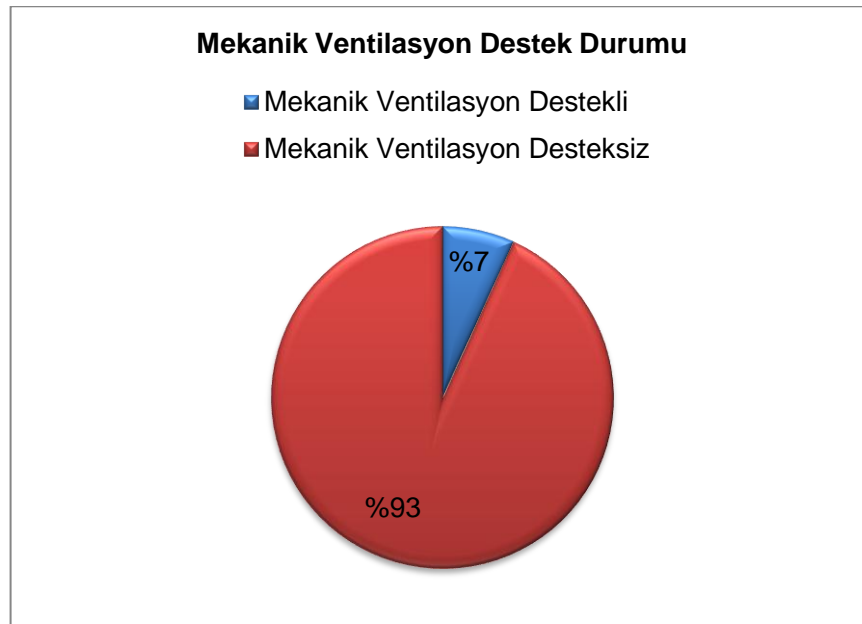
Mümkün olan tüm hastalar ameliyathane masasında ekstübe edildiler ve postoperatif göğüs cerrahisi yoğun bakım ünitesinde izlendiler. Anesteziden uyanması uzun süren veya komplikasyon gelişen hastalar mekanik ventilasyon desteği ile entübe olarak izlendiler. Tablo 4.12, Tablo 4.13'te ve Şekil 12'de olgularımızın mekanik ventilasyon durumları ve mekanik ventilasyon süreleri ile ilgili değerlere yer verilmiştir. Mekanik ventilasyon desteği alan 17 (%17) hastadan entübasyonu maksimum 2 saat süren hastalar anesteziden uyanması uzun sürenlerdir.

Tablo 4.12. Olguların mekanik ventilasyon destek durumu

| Mekanik Ventilasyon Durumu | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|-------------------------------|------------|--------------|
| Mekanik Ventilasyon Destekli | 17 | 6,8 |
| Mekanik Ventilasyon Desteksiz | 232 | 93,2 |
| Toplam | 249 | 100,0 |

Tablo 4.13. Olguların mekanik ventilasyon desteği ile izlenenlerin entübe kalma süreleri - saat

| Sayı | Ortalama | Median | Std.Sapma | Minimum | Maksimum |
|------|----------|--------|-----------|---------|----------|
| 17 | 85,24 | 24,00 | 103,75 | 2 | 288 |

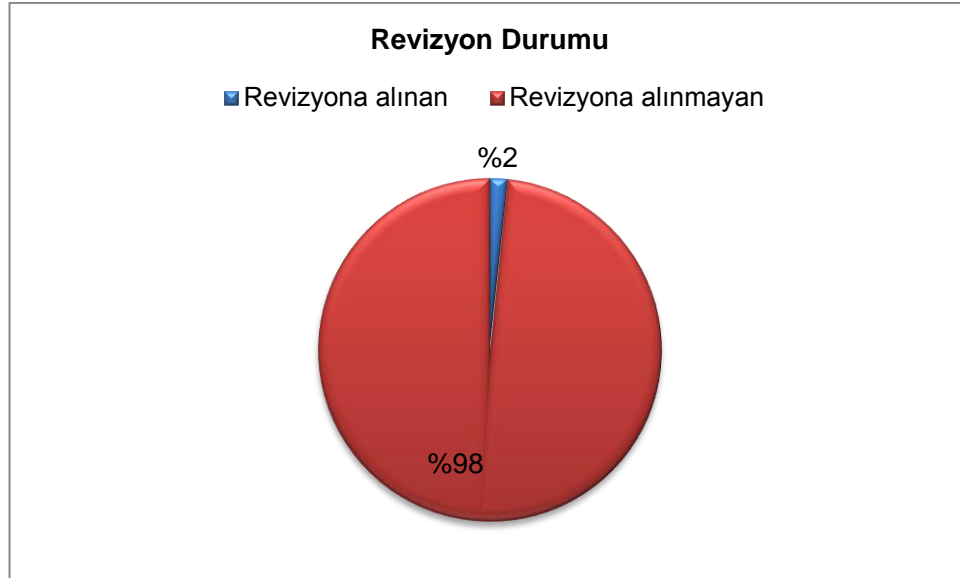


Şekil 4.12. Olguların mekanik ventilasyon destek durumunun grafiği

Olgularımızdan 4'ü (%1,6) postoperatif revizyona alınmıştır. Revizyona alınan olgulardan 2'si (%0,8) hava kaçağı, 2'si (%0,8) ise kanama nedenlidir (Tablo 4.14 ve Şekil 4.13).

Tablo 4.14. Olguların revizyon durumu

| Revizyon Durumu | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|---------------------|------------|--------------|
| Revizyona alınan | 4 | 1,6 |
| Revizyona alınmayan | 245 | 98,4 |
| Toplam | 249 | 100,0 |



Şekil 4.13. Olguların revizyon durumu grafiği

Evre I hasta grubu ilaçsız izlenmiştir. Ancak, lokal rekürrens veya metastaz saptanması durumunda kemoterapi protokolü uygulanmıştır. Bazı hastalarımızın cerrahi sonrası başka sağlık kuruluşlarında adjuvan tedavilerini almaları nedeniyle kemoterapi ve radyoterapi protokollerine ait sağlıklı veri elde edilememiştir. Bir grup hasta ise akciğer kanseri nedeni değil de, ikinci malignitesi nedeniyle kemoterapi ve/veya radyoterapi almıştır. Tablo 4.15 ve Tablo 4.16'da olguların kemoterapi ve radyoterapi durumlarına ait bilgiler görülmektedir. Kemoterapi ve radyoterapi'ye ait bilgilerin daha sağlıklı olması için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Kemoterapi verilmeyen ve radyoterapi verilmeyen hasta grupları 31 Aralık 2013 tarihi itibarıyla cerrahi sonrası rutin takiplerle izlenen hastalardan oluşmaktadır.

Tablo 4.15. Olguların kemoterapi durumu

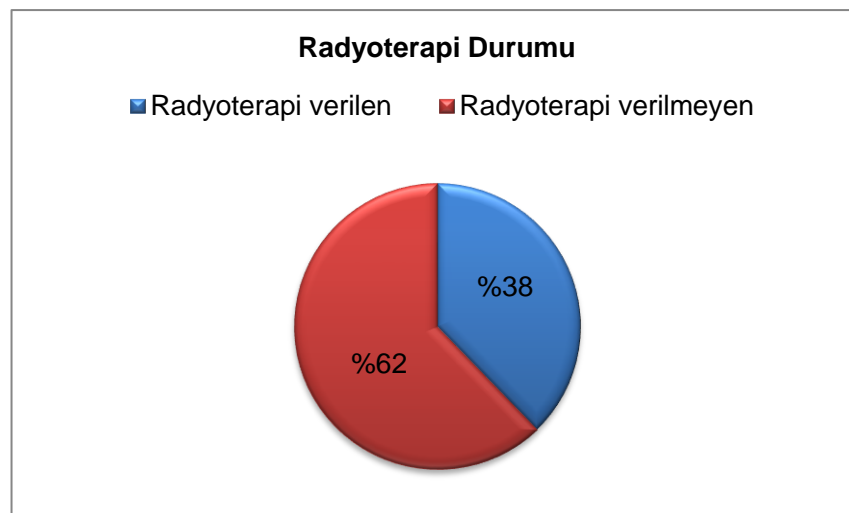
| Kemoterapi Durumu | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|-----------------------|------------|--------------|
| Kemoterapi verilen | 167 | 67,1 |
| Kemoterapi verilmeyen | 82 | 32,9 |
| Toplam | 249 | 100,0 |



Şekil 4.14. Olguların kemoterapi durumunun grafiği

Tablo 4.16. Olguların radyoterapi durumu

| Radyoterapi Durumu | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|------------------------|------------|--------------|
| Radyoterapi verilen | 94 | 37,8 |
| Radyoterapi verilmeyen | 155 | 62,2 |
| Toplam | 249 | 100,0 |

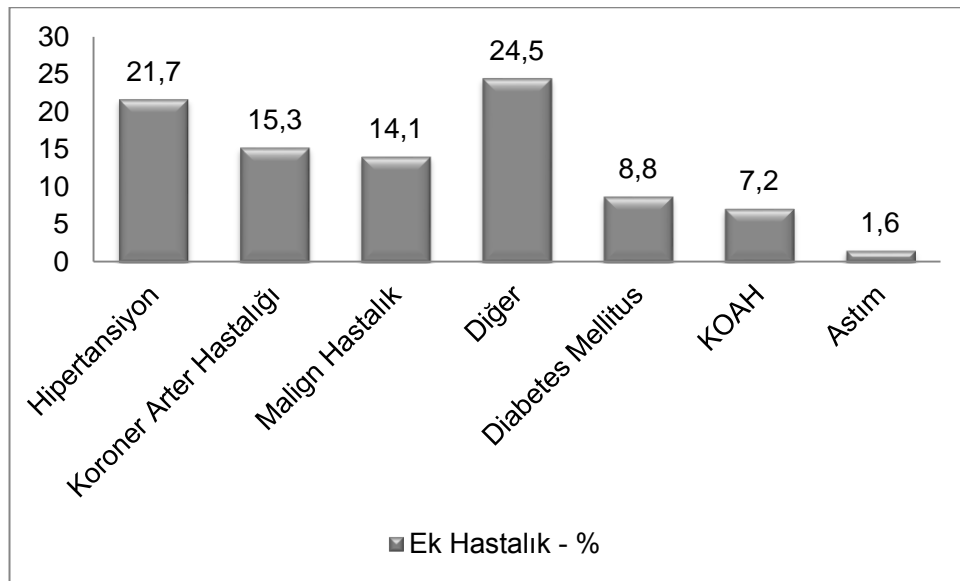


Şekil 4.15. Olguların radyoterapi durumunun grafiği

Olguların primer akciğer kanseri haricindeki ek hastalıkları Tablo 4.17'de ve Şekil 4.16'da görüldüğü gibidir. Bazı olguların birden fazla ek hastalığı bulunmaktadır. Malign hastalık olarak tanımlanan primer akciğer kanseri haricinde takipte olduğu veya remisyonda olan diğer malign hastalıklardır. En sık larinks karsinomu tespit edilmiştir. Koroner arter hastalığı olanlardan 7'sine (%2,8) önce CABG operasyonu sonrasında akciğer cerrahisi uygulanmıştır. Diğer hastalıklar grubunda yer alanlar ise hipertiroidi, hipotiroidi, romatoid artrit, sarkoidoz vb. sistemik hastalıkları olan ve sayısı her bir hastalık için 5'i geçmeyen olgulardır.

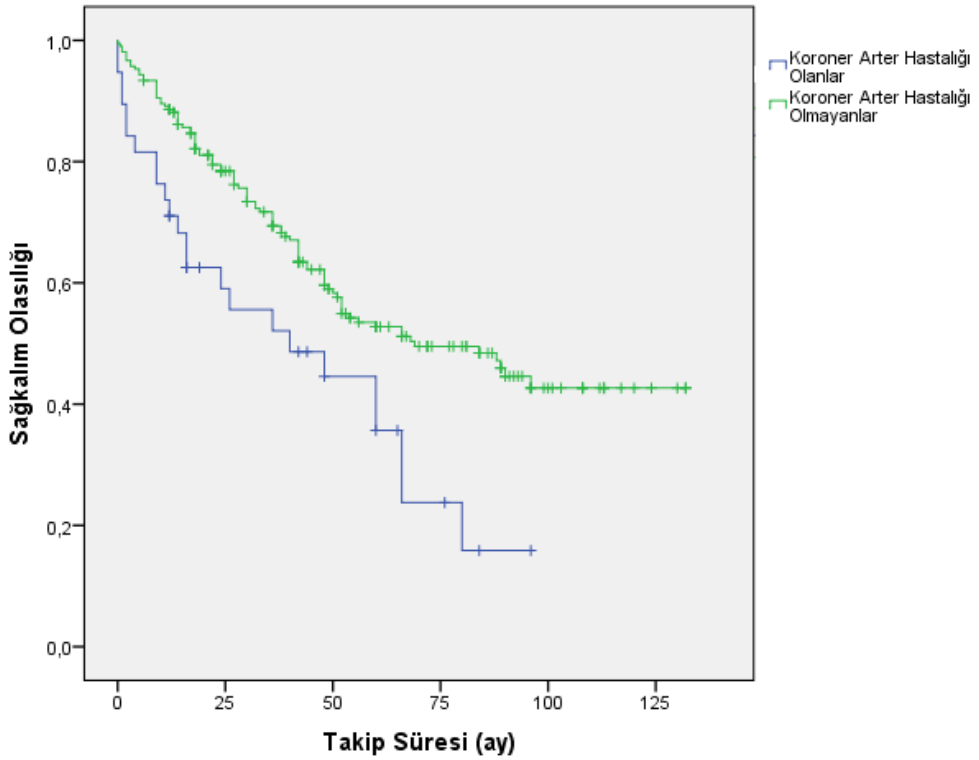
Tablo 4.17. Olguların ek hastalıkları

| Ek Hastalık | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|-------------------------|----------|-----------|
| Hipertansiyon | 54 | 21,7 |
| Koroner Arter Hastalığı | 38 | 15,3 |
| Malign Hastalık | 35 | 14,1 |
| Diğer | 61 | 24,5 |
| Diabetes Mellitus | 22 | 8,8 |
| KOAH | 18 | 7,2 |
| Astım | 4 | 1,6 |



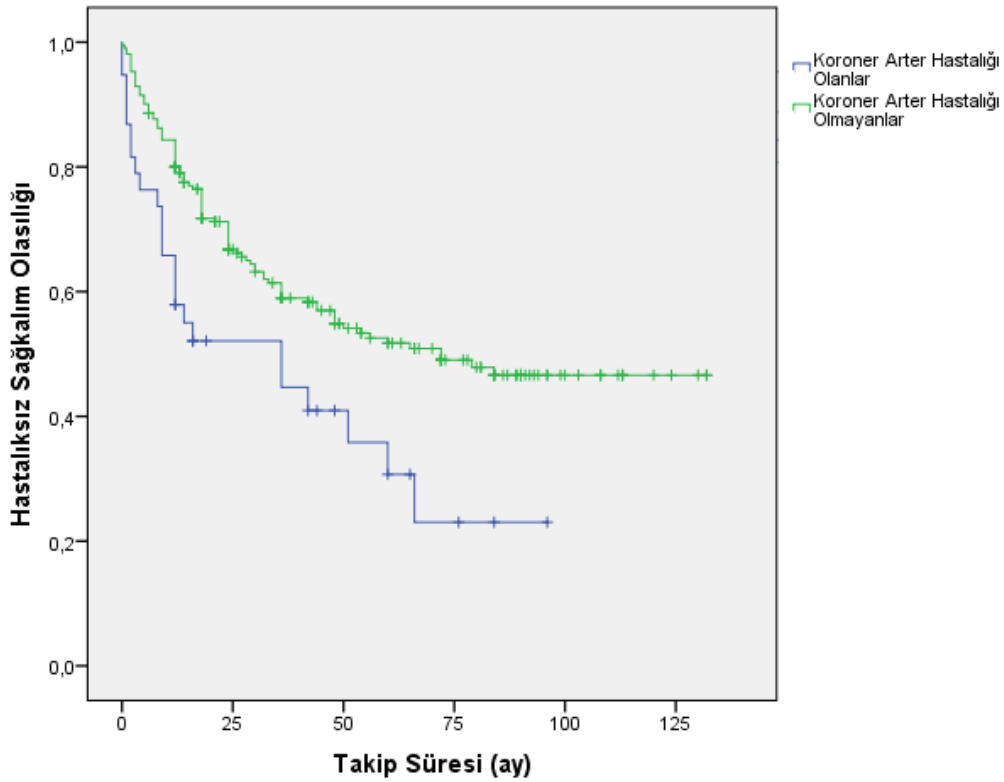
Şekil 4.16. Olguların ek hastalıkları grafiği

Olgulardan koroner arter hastalığı olanlar ile olmayanların sağkalımlarına bakıldığında; koroner arter hastalığı olanlarda ortalama sağkalım 43 ± 6 ay (31-55 %95 GA), koroner arter hastalığı olmayanlarda ortalama sağkalım 77 ± 3 ay (70-85 %95 GA) olarak hesaplanmıştır. Koroner arter hastalığı olanlarda sağkalım olasılığının düşük olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0,002$) (Şekil 4.17).



Şekil 4.17. Koroner arter hastalığı olanlarda sağkalım eğrisi (Kaplan Meier)

Olgulardan koroner arter hastalığı olanlar ile olmayanların hastalıksız sağkalımlarına bakıldığında; koroner arter hastalığı olanlarda ortalama hastalıksız sağkalım 40 ± 6 ay (27-52 %95 GA), koroner arter hastalığı olmayanlarda ortalama hastalıksız sağkalım 75 ± 4 ay (67-83 %95 GA) olarak hesaplanmıştır. Koroner arter hastalığı olanlarda hastalıksız sağkalım olasılığının düşük olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0,004$) (Şekil 4.18).

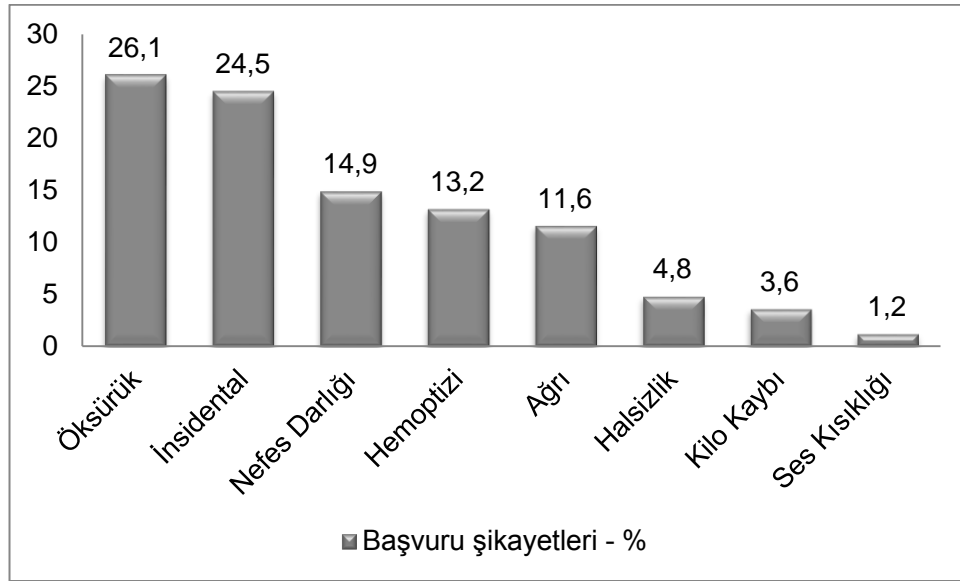


Şekil 4.18. Koroner arter hastalığı olanlarda hastaliksız sağkalım eğrisi (Kaplan Meier)

Olguların başvuru anındaki şikayetleri ise Tablo 4.18 ve Şekil 4.19’da görülmektedir. İnsidental olarak yakalanan olgular grubunda ise şikayeti olmayıp sigara bırakma polikliniğine başvuran, geriatri polikliniğindeki check-up’larda veya ek malignitesi nedeniyle takipte olan hastalar yer almaktadır.

Tablo 4.18. Olguların başvuru anındaki şikayetleri

| Şikayet | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|---------------|----------|-----------|
| Öksürük | 65 | 26,1 |
| İnsidental | 61 | 24,5 |
| Nefes Darlığı | 37 | 14,9 |
| Hemoptizi | 33 | 13,2 |
| Ağrı | 29 | 11,6 |
| Halsizlik | 12 | 4,8 |
| Kilo Kaybı | 9 | 3,6 |
| Ses Kısıklığı | 3 | 1,2 |



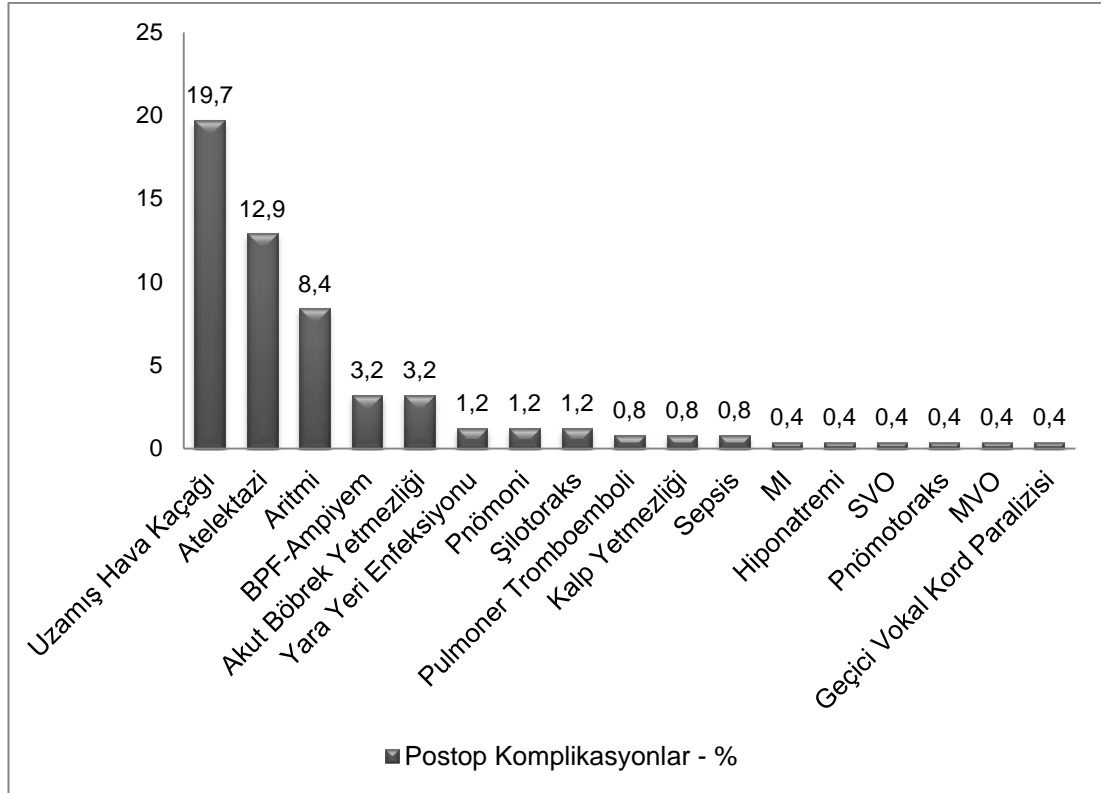
Şekil 4.19. Olguların başvuru anındaki şikayetlerinin grafiği

Olgularda postoperatif görülen komplikasyonlar Tablo 4.19 ve Şekil 4.20'de görülmektedir. Uzamış hava kaçağı tanımı 7 günden uzun süren hava kaçaklarını kapsamaktadır. Ancak, hasta bilgileri retrospektif arşiv kayıtlarından temin edildiği için ekspansiyon kusuru, hava kaçağı ve atelektazi verileri kesin sınırlarla ayıramamıştır. Hava kaçağı olan hastalardan 4'üne plörodez ile 3'üne ise bronş güdüğünün primer onarımı ve interkostal kas flebi kullanılarak müdahale edilmiştir. Atelektazi görülen hastalardan 8'ine FOB ile müdahale edilmiştir. Diğer hastalara solunum fizyoterapisi yeterli olmuştur. Aritmi grubunda ise en sık Atrial fibrilasyon (n=19) görülmüştür. Medikal kardiyoversiyon uygulanan hastalar sinüs ritmi ile taburcu edilmişlerdir. Ventriküler fibrilasyon ise 2 hastada görülmüş olup 1'i ex olmuştur. Bronkoplevral fistül ise en erken taburculuktan 6 ay sonra karşımıza çıkmıştır ve bu hastalar ampiyem tablosu ile kliniğimize başvurmuştur. BPF'ü olan hastalara torakomyoplasti uygulanmıştır. Akut böbrek yetmezliği tablosunun ise olguların tamamında prerenal olduğu görülmüştür. Yara yeri enfeksiyonu görülen 3 hastaya debridman uygulanmıştır. Pnömoni ve sepsis uzun süre entübe kalan hastalarda

görülmüştür ve bu hastalardan ikisi ex olmuştur. Şilotoraks gelişen hastalar cerrahi girişime gerek kalmaksızın medikal tedavi ile düzelmiştir. Pulmoner tromboemboli gelişen olgulardan birine pulmoner trombektomi uygulanmıştır. Ancak, vaka yoğun bakım takiplerinde ex olmuştur. SVO ve geçici vokal kord paralizisi gelişen hastalar sekelsiz iyileşmişlerdir. MVO gelişen hastaya ise genel cerrahi ekibince bağırsak rezeksiyonu uygulanmış ancak hasta ex olmuştur. 1 hasta ise pnömonektomi sonrası gelişen akut inferior MI'ya bağlı ex olmuştur. Pnömotoraks ise iatrojenik olarak juguler katetere bağlı gelişmiştir ve tüp torakostomi ile müdahale edilmiştir. Hiponatremi gelişen bir hasta ise ex olmuştur. Kalp yetmezliği tablosu ise sepsis gelişen hastalarda görülmüştür.

Tablo 4.19. Olgularda postop görülen komplikasyonlar

| Postop Komplikasyonlar | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|------------------------------|----------|-----------|
| Uzamış Hava Kaçağı | 49 | 19,7 |
| Atelektazi | 32 | 12,9 |
| Aritmi | 21 | 8,4 |
| BPF-Ampiyem | 8 | 3,2 |
| Akut Böbrek Yetmezliği | 8 | 3,2 |
| Yara Yeri Enfeksiyonu | 3 | 1,2 |
| Pnömoni | 3 | 1,2 |
| Şilotoraks | 3 | 1,2 |
| Pulmoner Tromboemboli | 2 | 0,8 |
| Kalp Yetmezliği | 2 | 0,8 |
| Sepsis | 2 | 0,8 |
| MI | 1 | 0,4 |
| Hiponatremi | 1 | 0,4 |
| SVO | 1 | 0,4 |
| Pnömotoraks | 1 | 0,4 |
| MVO | 1 | 0,4 |
| Geçici Vokal Kord Paralizisi | 1 | 0,4 |

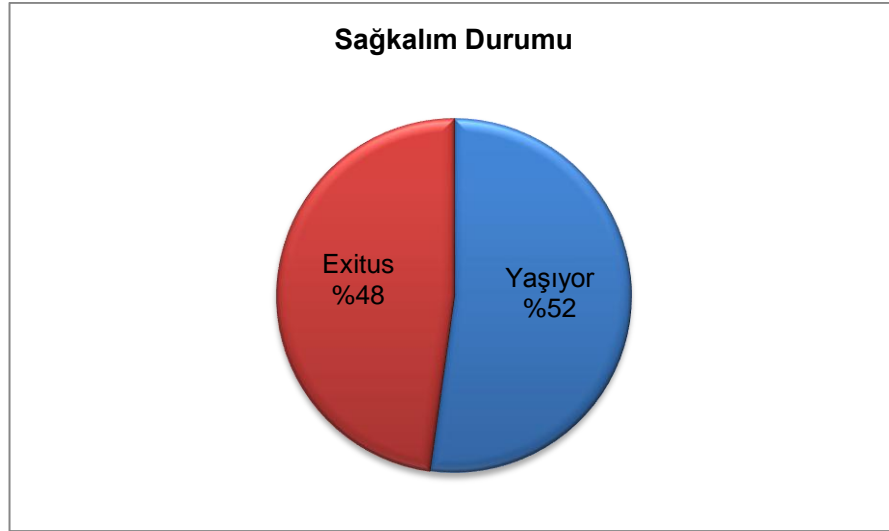


Şekil 4.20. Olgularda postop görülen komplikasyonların grafiği

Çalışmadaki n=249 olgunun Ocak-2014 tarihinde n=130'u yaşamakta, n=119'u ise exitus'tur. Sağkalım bilgileri hastane kayıtlarından ve nüfus müdürlüğü kayıtlarından temin edilmiştir (Tablo 4.20 ve Şekil 4.21).

Tablo 4.20. Olguların Ocak 2014 tarihi itibarıyla sağkalım durumları

| Yaşam Durumu | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|---------------|------------|--------------|
| Yaşiyor | 130 | 52,2 |
| Exitus | 119 | 47,8 |
| Toplam | 249 | 100,0 |



Şekil 4.21. Olguların Ocak 2014 tarihi itibariyle sağkalım durumlarının grafiği

Çalışmaya minimum takip süresinin 12 ay olması için Aralık 2012'den sonra cerrahi uygulanan hastalar dahil edilmemiştir. Postoperatif yatış süresi (gün) operasyondan hastanın taburculuğuna kadar geçen süredir. Takip süresi (ay) ise hastanın operasyonundan itibaren belirli süreler ile poliklinik izlemlerinin süresidir. Takip süresi minimum 0 (sıfır) ay olarak görülen hastalar hastanede exitus olan komplike vakalardır. Merkezimiz 3. Basamak sağlık kuruluşudur. Bazı hastalar operasyondan sonraki ilk kontrollerinden sonra yaşadıkları şehirlerdeki sağlık kuruluşlarında kontrollerine kendi istek ve tutumları ile devam etmektedir. Bu nedenle takip süresinin standart sapması yüksektir.

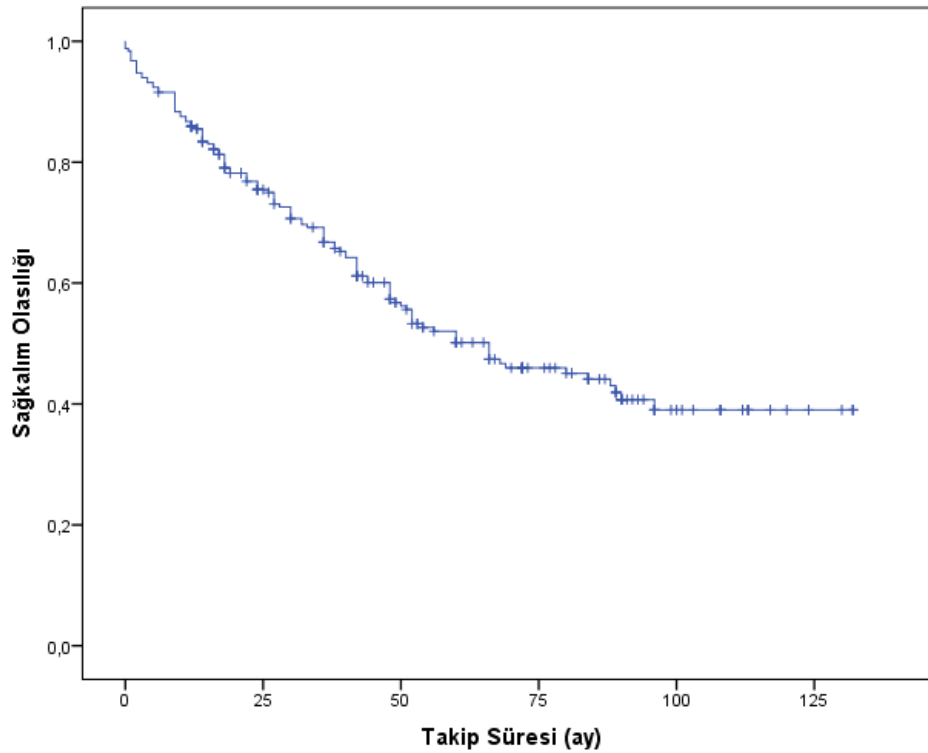
Tablo 4.21. Olguların postop yatış süresi ve takip süresi değerleri

| | Sayı | Ortalama | Median | Std.Sapma | Minimum | Maksimum |
|----------------------------------|------|----------|--------|-----------|---------|----------|
| Postop Yatış Süresi (gün) | 249 | 9,99 | 7,00 | 7,91 | 4 | 60 |
| Takip Süresi (ay) | 249 | 38,70 | 26,00 | 33,75 | 0 | 132 |

Hastaların sağkalım süreleri operasyondan ölüm anına kadar geçen zamanın ay olarak belirtilmesi ile hesaplanmıştır. Olguların ortanca sağkalım değeri 66,00 ay [45,70-86,29 Güven Aralığı] olarak saptanmıştır. Olguların 1 yıllık sağkalım olasılığı %85, 2 yıllık %75, 3 yıllık %66, 4 yıllık %57 ve 5 yıllık %50 olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.22). Olguların sağ kalım eğrisi Şekil 4.22'de gösterilmiştir.

Tablo 4.22. Olguların sağkalım olasılıkları

| | |
|-----------------|-----|
| 1 yıllık | %85 |
| 2 yıllık | %75 |
| 3 yıllık | %66 |
| 4 yıllık | %57 |
| 5 yıllık | %50 |

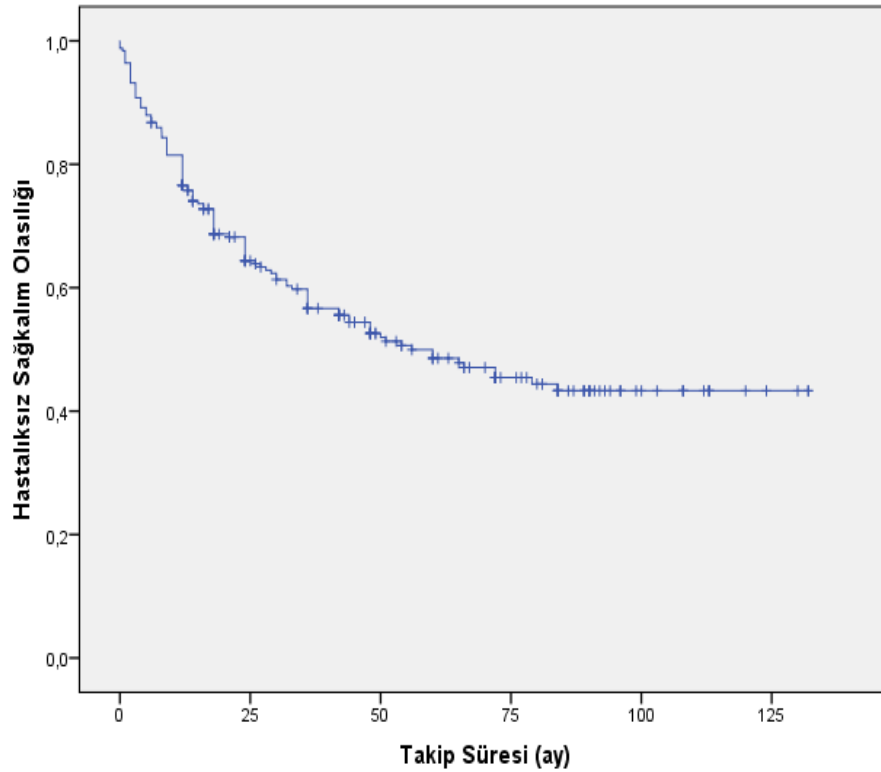


Şekil 4.22. Olguların sağ kalım eğrisi (Kaplan Meier)

Hastaların hastaliksız sağkalım süreleri operasyondan zamanından tümörün nüks veya metastazının ilk saptandığı zamana kadar geçen sürenin ay olarak belirtilmesi ile hesaplanmıştır. Olguların ortanca hastaliksız sağkalım değeri 56,00 ay [33,23-78,76 Güven Aralığı] olarak saptanmıştır. Olguların 1 yıllık hastaliksız sağkalım olasılığı %76, 2 yıllık %64, 3 yıllık %56, 4 yıllık %52 ve 5 yıllık %48 olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.23). Olguların hastaliksız sağkalım eğrisi Şekil 4.23'de gösterilmiştir.

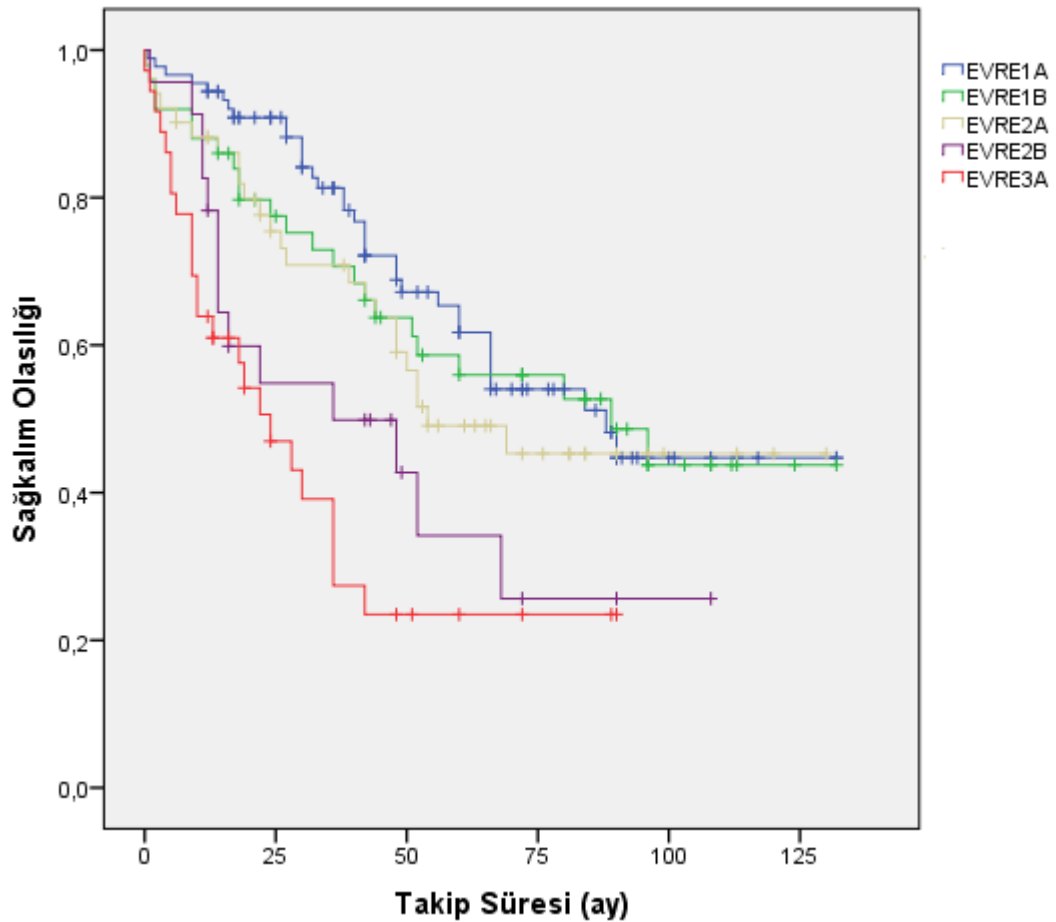
Tablo 4.23. Olguların hastaliksız sağkalım olasılıkları

| | |
|-----------------|------------|
| 1 yıllık | %76 |
| 2 yıllık | %64 |
| 3 yıllık | %56 |
| 4 yıllık | %52 |
| 5 yıllık | %48 |



Şekil 4.23. Olguların hastaliksız sağkalım eğrisi (Kaplan Meier)

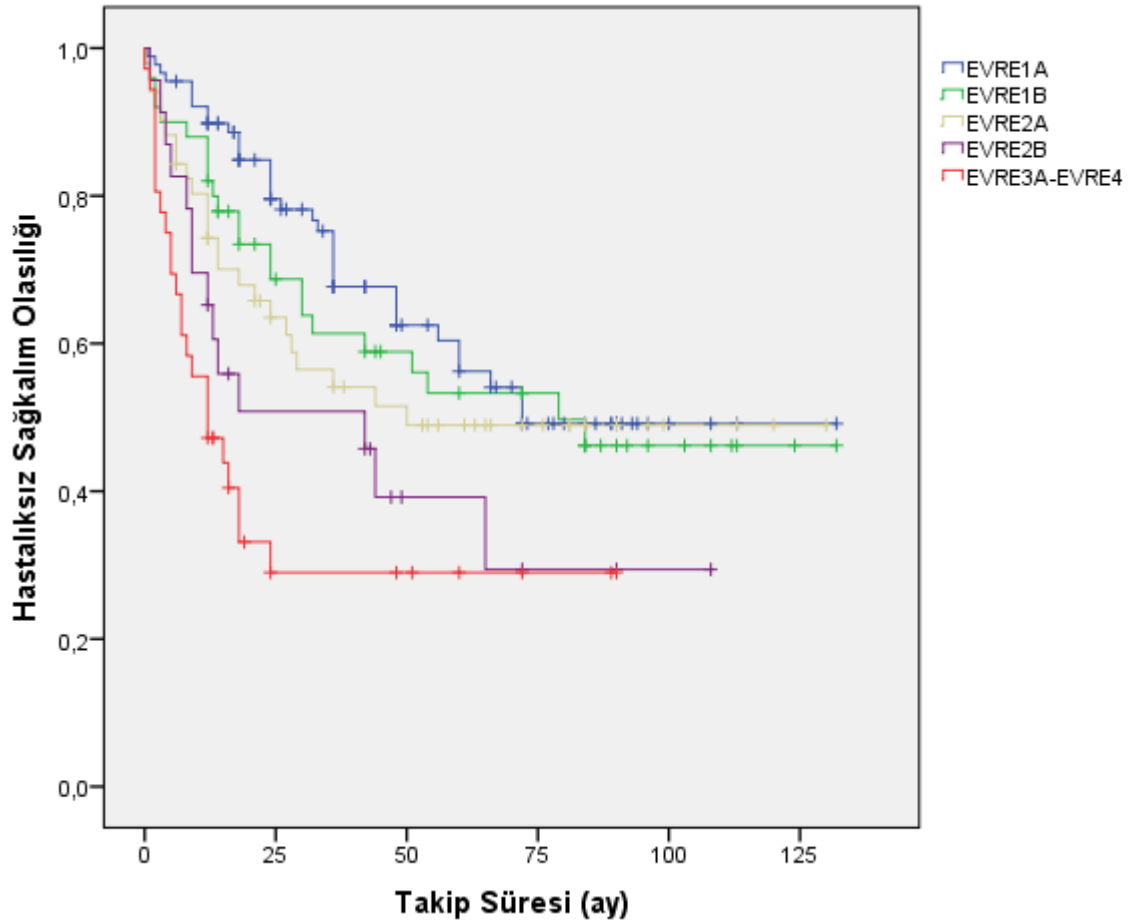
Tümörün patolojik evresi ile sağkalım ilişkisine bakıldığında; evre IA için ortalama 85 ± 5 ay (73-96 %95 GA), evre IB için ortalama 80 ± 7 ay (65-95 %95 GA), evre IIA için ortalama 75 ± 7 ay (60-91 %95 GA), evre IIB için ortalama 48 ± 9 ay (30-66 %95 GA), evre IIIA için ortalama 34 ± 5 ay (22-46 %95 GA) hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı saptandı. Evre yükseldikçe sağkalım olasılığının azaldığı görüldü ($p < 0,001$) (Şekil 4.24).



Şekil 4.24. Olguların evrelere göre sağkalım eğrisi (Kaplan Meier)

Tümörün patolojik evresi ile hastalısız sağkalım ilişkisine bakıldığında; evre IA için ortalama 82 ± 6 ay (70-96 %95 GA), evre IB için ortalama 76 ± 8 ay (60-92 %95 GA), evre IIA için ortalama 72 ± 8 ay (55-88 %95 GA), evre IIB için ortalama 47 ± 9 ay (28-66 %95 GA), evre IIIA için

ortalama 32 ± 6 ay (19-45 %95 GA) hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı hastaliksız sağkalım farkı saptandı. Evre yükseldikçe hastaliksız sağkalım olasılığının azaldığı görüldü ($p < 0,001$) (Şekil 4.25).

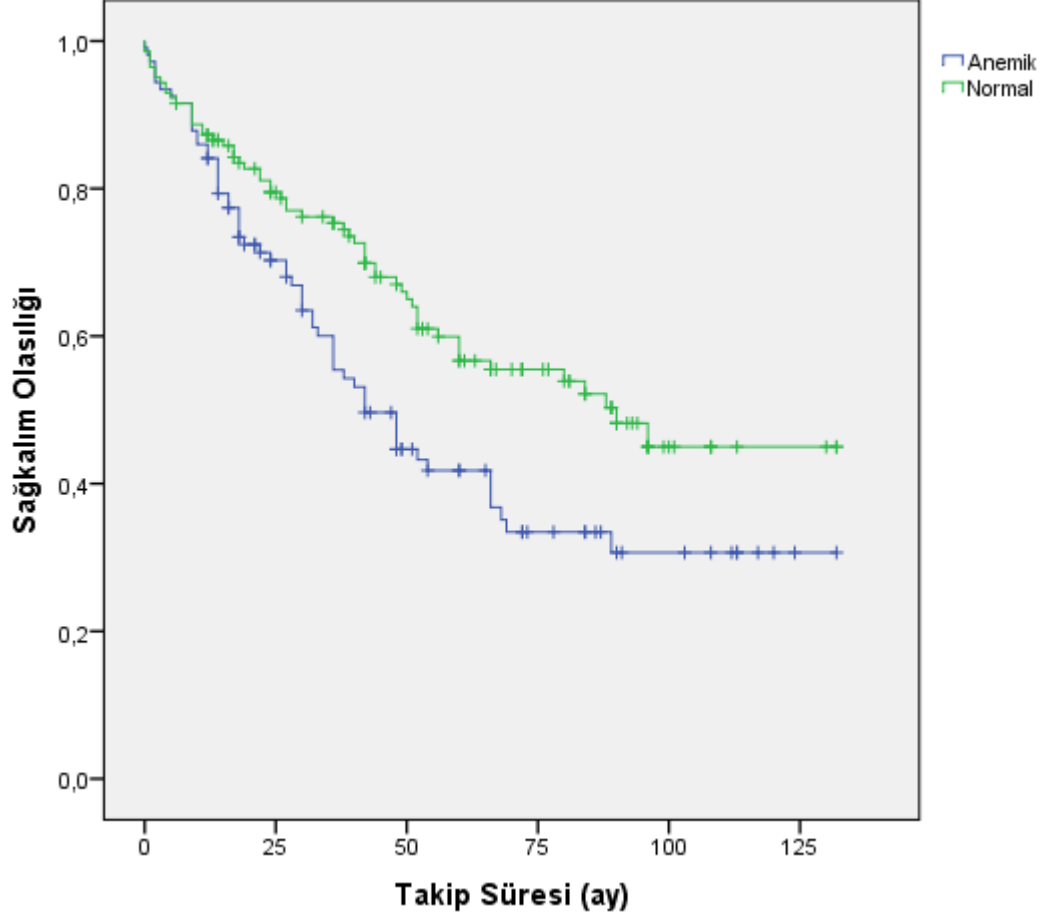


Şekil 4.25. Olguların evrelere göre hastaliksız sağkalım eğrisi (Kaplan Meier)

Dünya Sağlık Örgütü anemiyi Hb değerinin kadınlarda 12.0 g/dl ve erkeklerde 13.0 g/dl değerlerinin altında olması olarak tanımlamıştır. Bu değerlere göre çalışmamızdaki hastalar anemik ve normal olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

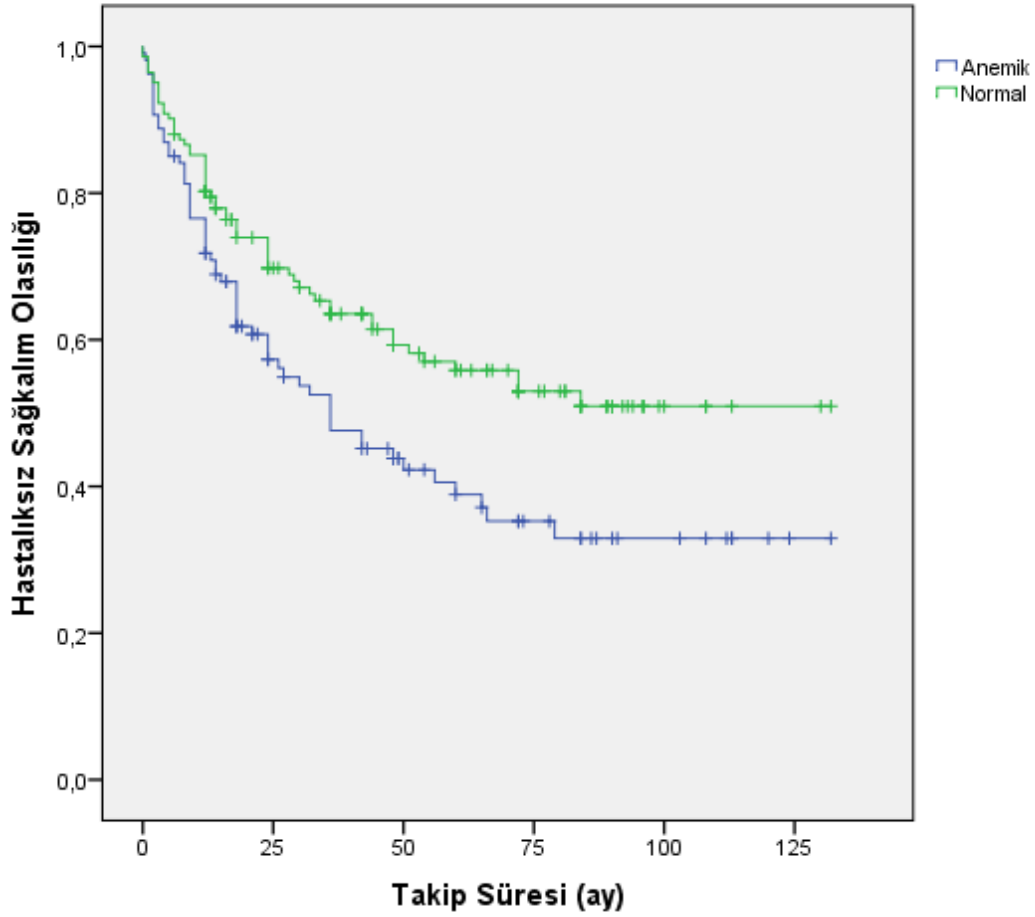
Anemik hasta grubunda ortalama sağkalım 62 ± 5 ay (52-73 %95 GA), normal hasta grubunda ortalama sağkalım 81 ± 4 ay (72-91 %95 GA) olarak hesaplanmıştır. Anemik olan hasta grubunda sağkalım olasılığının daha

düşük olduğu görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,006) (Şekil4.26).



Şekil 4.26. Olguların Hb değerlerine göre sağkalım eğrisi (Kaplan Meier)

Anemik hasta grubunda ortalama hastaliksız sağkalım 59 ± 5 ay (48-70 %95 GA), normal hasta grubunda ortalama hastaliksız sağkalım 80 ± 5 ay (70-90 %95 GA) olarak hesaplanmıştır. Anemik olan hasta grubunda hastaliksız sağkalım süresinin daha düşük olduğu görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,009) (Şekil 4.27).



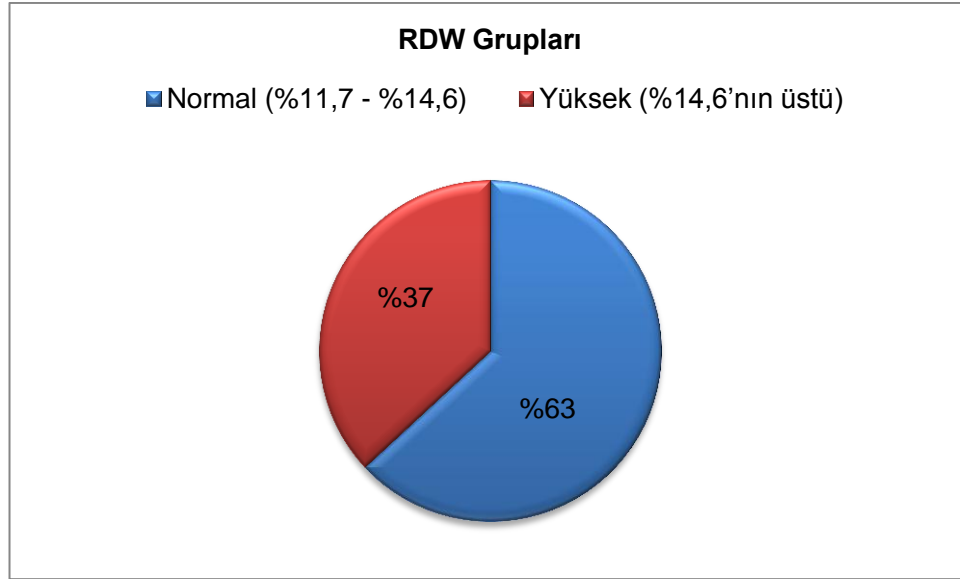
Şekil 4.27. Olguların Hb değerine göre hastaliksız sağkalım eğrisi (Kaplan Meier)

Hastaların Hb değeri ile mekanik ventilasyon desteği almaları ($p:0,921$), postoperatif komplikasyon gelişmesi ($p:0,163$), postoperatif atelektazi gelişimi ($p:0,632$), postoperatif hava kaçağı oluşması ($p:0,642$) ve postoperatif hastanede yatış süresi ($p:0,063$) arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır.

Biyokimya laboratuvarımızın kabul ettiği normal RDW değerleri %11,7- %14,6 arasındadır. Bu değerler RDW için cut-off sınırı olarak belirlenmiştir. Çalışma grubunda RDW değeri %11,7'nin altında olan hasta yoktur. RDW değeri %11,7 - %14,6 arasında olan hastalar "normal" ve RDW değeri %14,6'nın üzerinde olan hastalar "yüksek" olarak iki gruba ayrılmıştır (Tablo 4.24 ve Şekil 4.28).

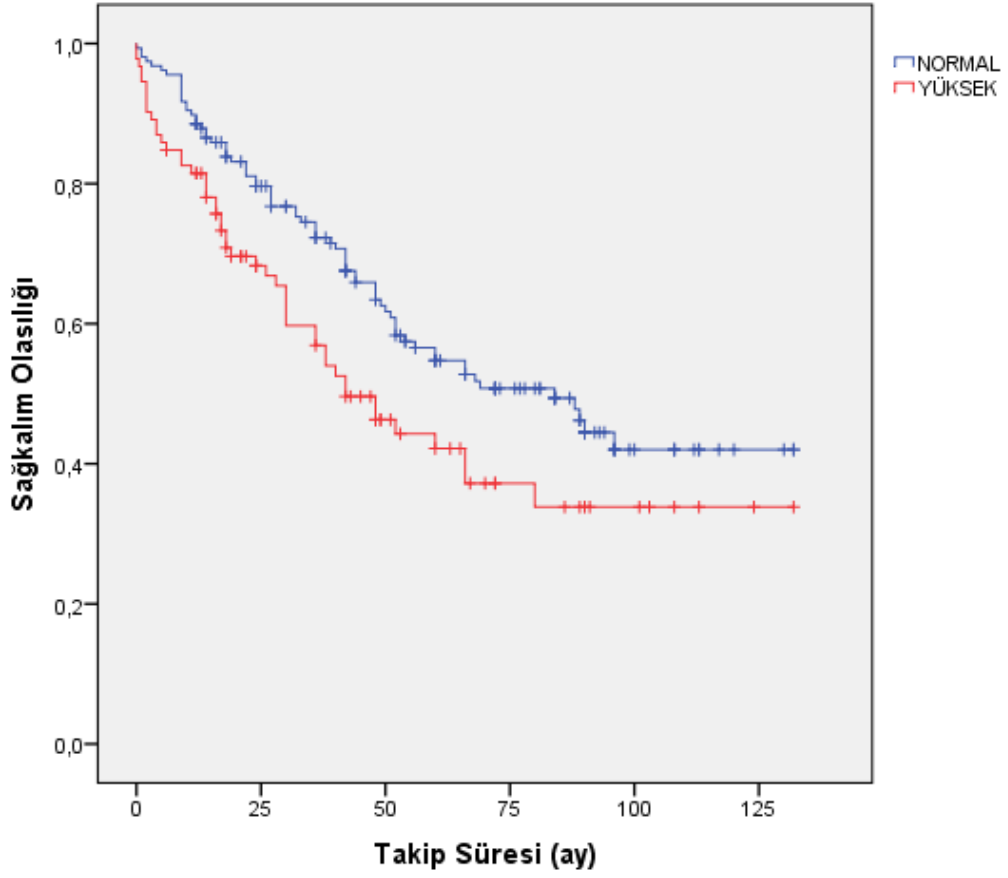
Tablo 4.24. Olguların RDW değerine göre oluşturulan grupları

| RDW grupları | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|-------------------------|------------|--------------|
| Normal (%11,7 - %14,6) | 157 | 63,1 |
| Yüksek (%14,6'nın üstü) | 92 | 36,9 |
| Toplam | 249 | 100,0 |



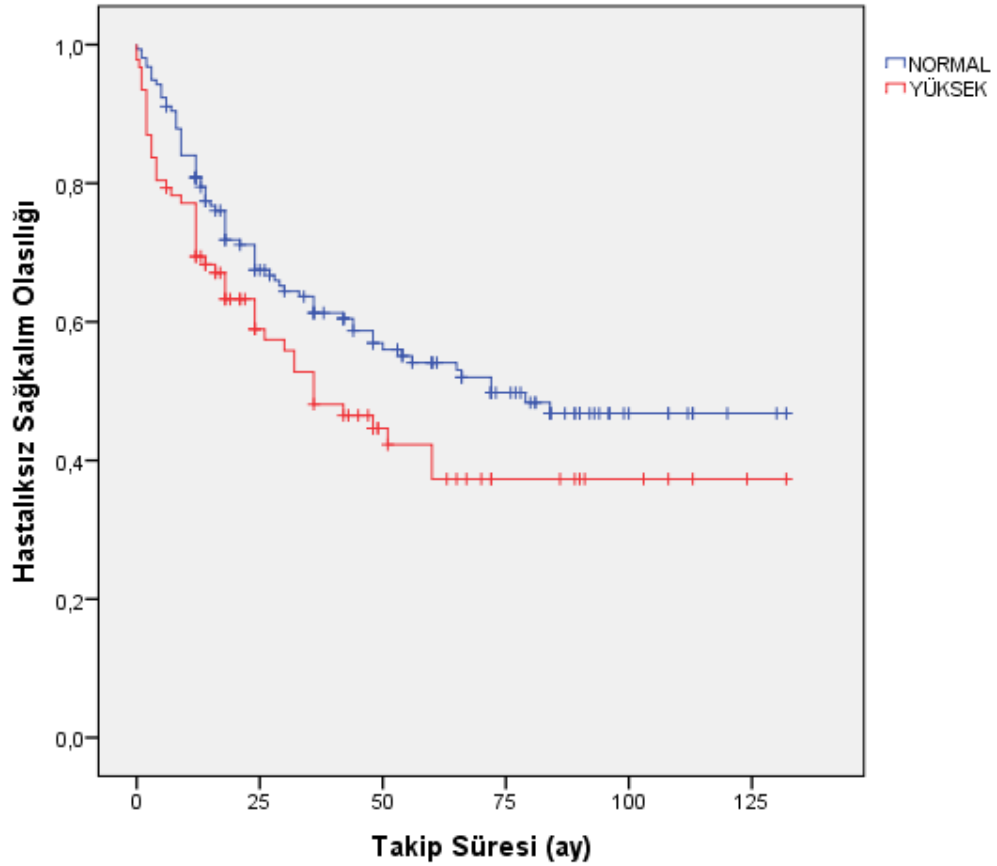
Şekil 4.28. Olguların RDW değerine göre oluşturulan gruplarının grafiği

RDW değeri ile sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında; normal olan grupta ortalama sağkalım 84 ± 12 ay (58-109 %95 GA), yüksek olan grupta ortalama sağkalım 42 ± 7 ay (27-56 %95 GA) hesaplanmıştır. RDW değeri yüksekliğinin sağkalımı olumsuz etkilediği görülmüştür. RDW ile sağkalım arasındaki negatif ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0,019$) (Şekil 4.29).



Şekil 4.29. Olguların RDW'ye göre sağkalım eğrisi (Kaplan Meier)

RDW değeri ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında; normal olan grupta ortalama hastalıksız sağkalım 76 ± 4 ay (67-85 %95 GA), yüksek olan grupta ortalama hastalıksız sağkalım 62 ± 6 ay (49-75 %95 GA) hesaplanmıştır. RDW değeri yüksekliğinin hastalıksız sağkalımı olumsuz etkilediği görülmüştür. RDW ile hastalıksız sağkalım arasındaki negatif ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0,047$) (Şekil 4.30).



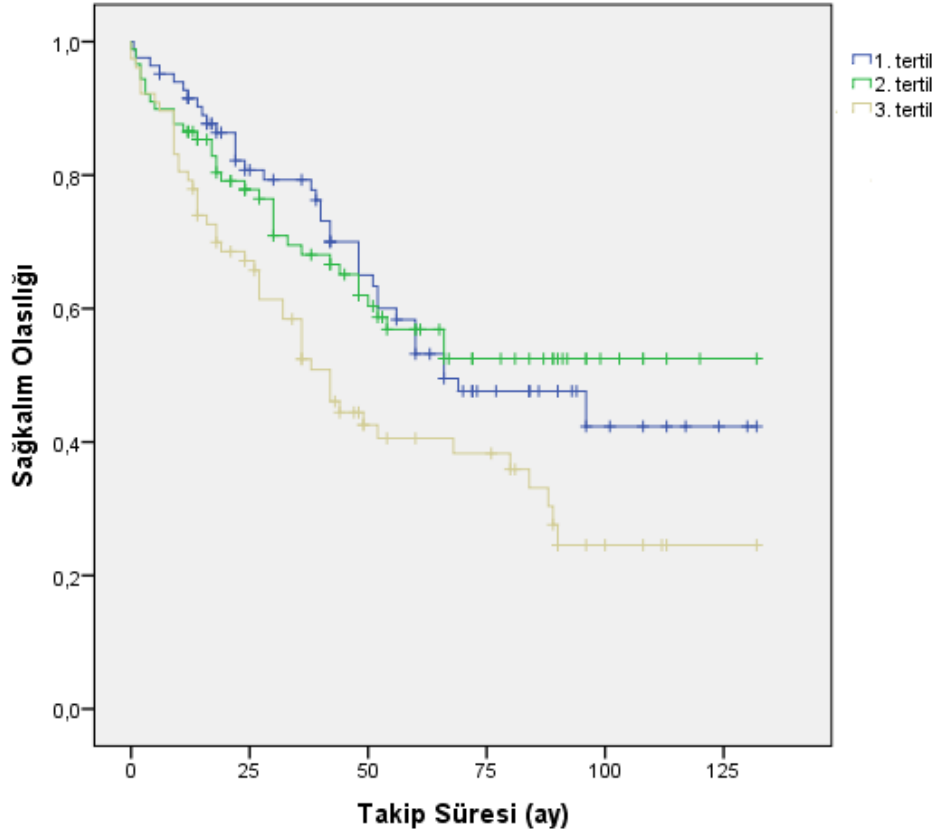
Şekil 4.30. Olguların RDW'ye göre hastaliksız sağkalım eğrisi (Kaplan Meier)

NLR değeri için bazı çalışmalarda cut-off değeri belirlenmiş olsada bu konuda fikir birliği olmaması sebebiyle çalışmamızda hastalar nötrofil, lenfosit ve NLR değerlerine göre düşükten yükseğe doğru sıralanmış ve her grupta eşit sayıda hasta olacak şekilde 3 gruba bölünmüştür. Gruplar 1. tertil, 2. tertil ve 3. tertil olarak adlandırılmıştır. Her bir tertilde hastaların %33,3'ü yer almaktadır. Nötrofil – lenfosit ve NLR'nin karşılaştırması tertiller kullanılarak yapılmıştır (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Olguların nötrofil, lenfosit ve NLR için belirlenen tertil değerleri

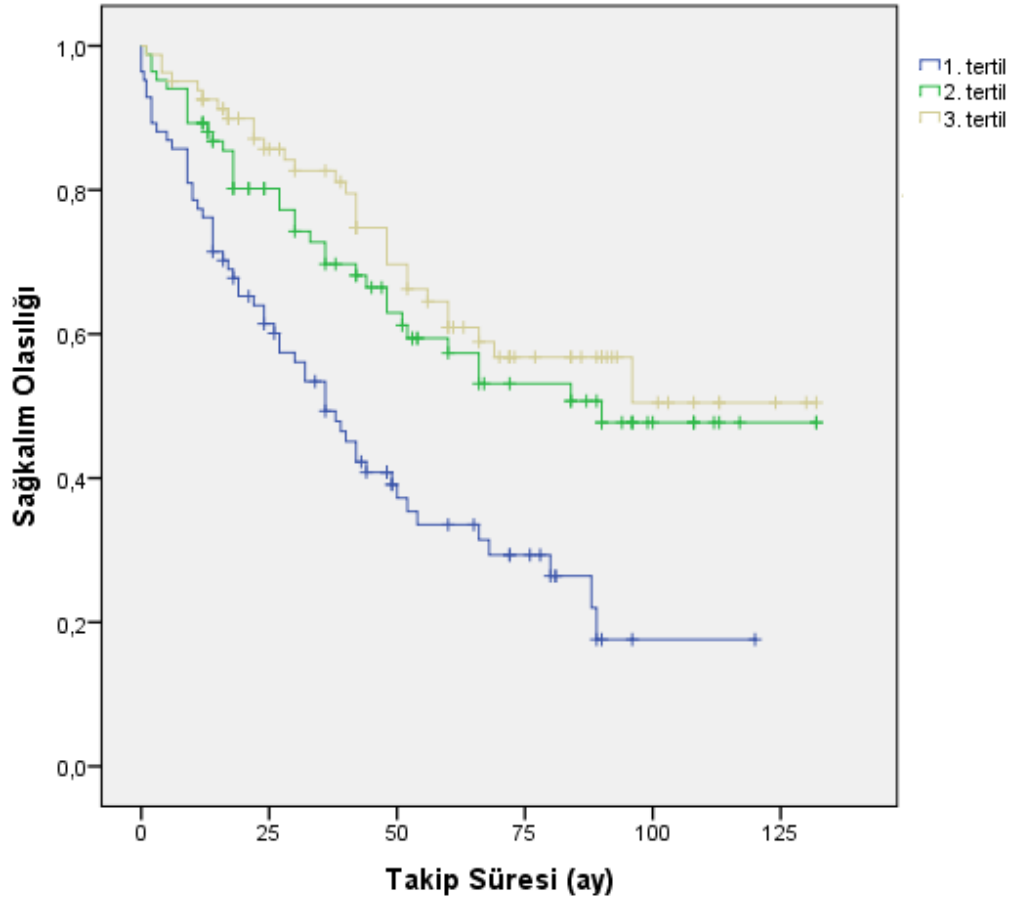
| NLR Grupları | Nötrofil (%) | Lenfosit (%) | NLR |
|--------------|--------------|--------------|------------|
| 1.Tertil | 19,4 - 59,5 | 3,1 - 19,8 | 0,3 - 2,1 |
| 2.Tertil | 59,5 - 69,3 | 19,8 - 27,6 | 2,1 - 3,5 |
| 3.Tertil | 69,3 - 91,8 | 27,6 - 64,2 | 3,5 - 29,6 |

Nötrofil değeri ile sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında; 1.tertilin ortalaması 80 ± 6 ay (68-92 %95 GA), 2.tertilin ortalaması 82 ± 6 ay (70-95 %95 GA), 3.tertilin ortalaması 59 ± 6 ay (47-70 %95 GA) olarak hesaplanmıştır. Nötrofil değeri arttıkça sağkalımın azaldığı görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0,007$) (Şekil 4.31).



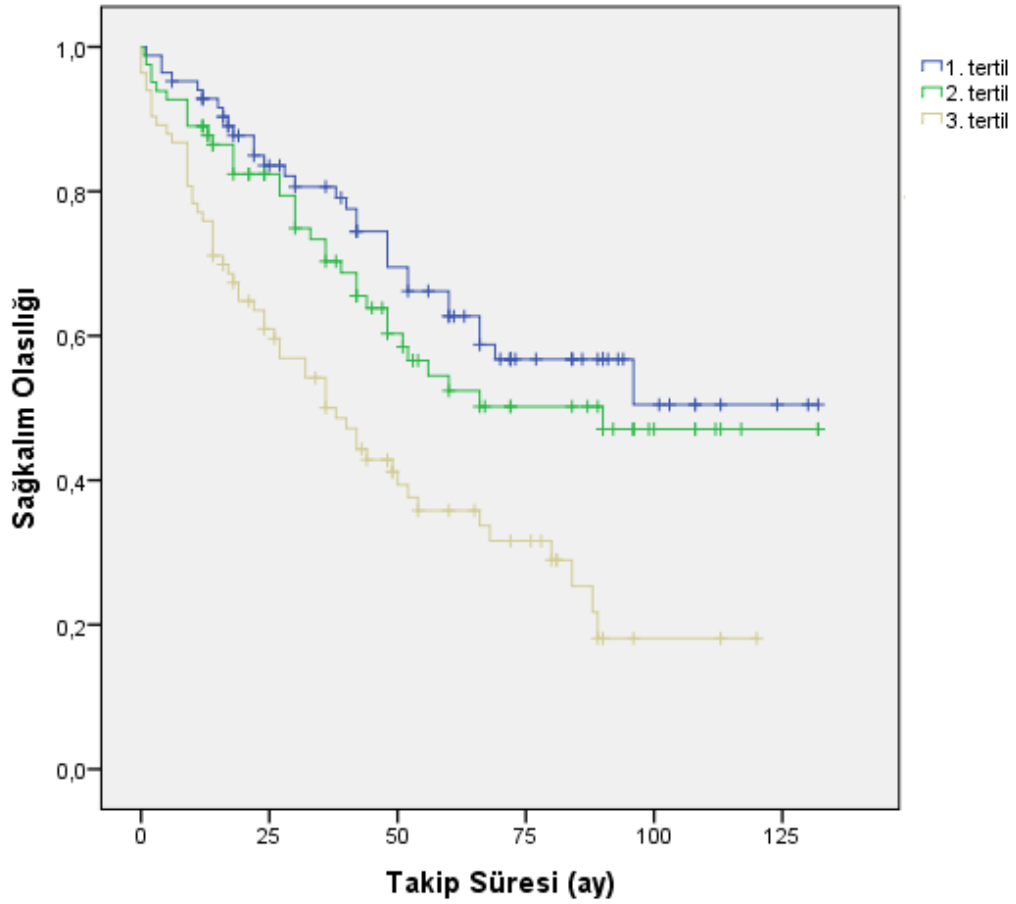
Şekil 4.31. Olguların nötrofil değerine göre sağkalım eğrisi (Kaplan Meier)

Lenfosit değeri ile sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında; 1.tertilin ortalaması 48 ± 5 ay (39-58 %95 GA), 2.tertilin ortalaması 82 ± 6 ay (69-94 %95 GA), 3.tertilin ortalaması 88 ± 6 ay (76-100 %95 GA) olarak hesaplanmıştır. Lenfosit değeri arttıkça sağkalımın arttığı görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Şekil 4.32).



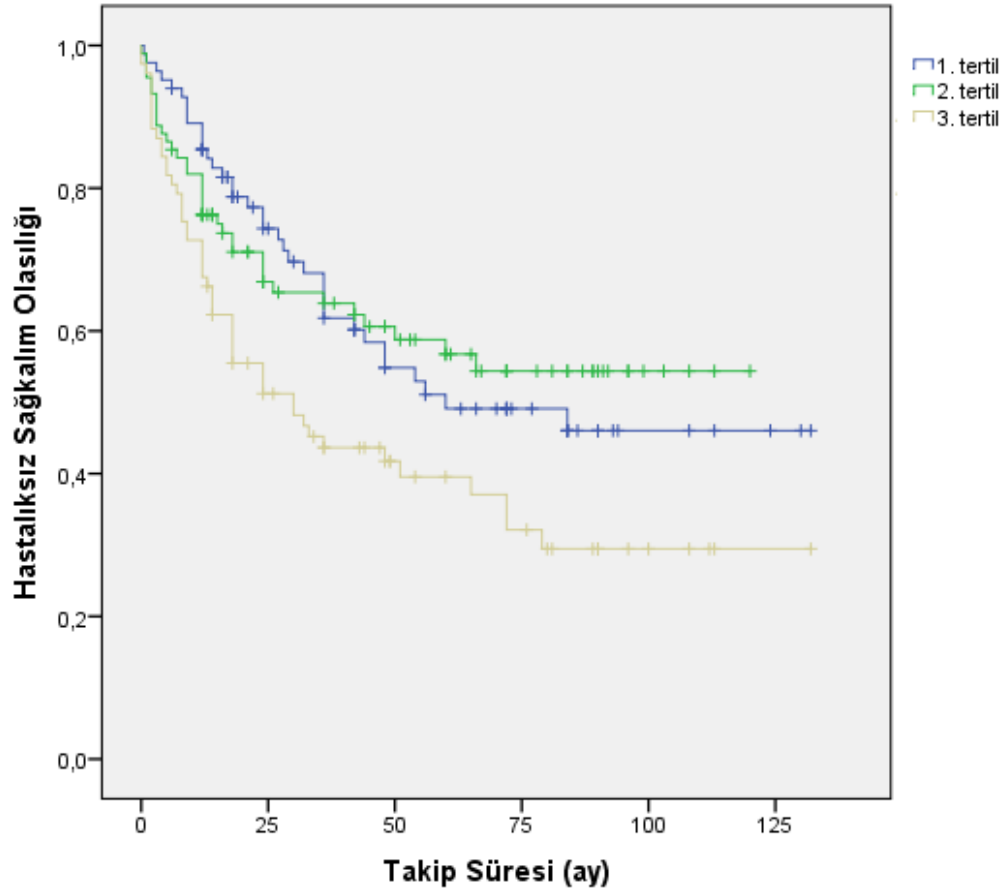
Şekil 4.32. Olguların lenfosit değerlerine göre sağkalım eğrisi (Kaplan Meier)

NLR değeri ile sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında; 1.tertilin ortalaması 88 ± 6 ay (76-100 %95 GA), 2.tertilin ortalaması 80 ± 6 ay (67-93 %95 GA), 3.tertilin ortalaması 50 ± 5 ay (40-60 %95 GA) olarak hesaplanmıştır. NLR değeri arttıkça sağkalımın azaldığı görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$) (Şekil 4.33).



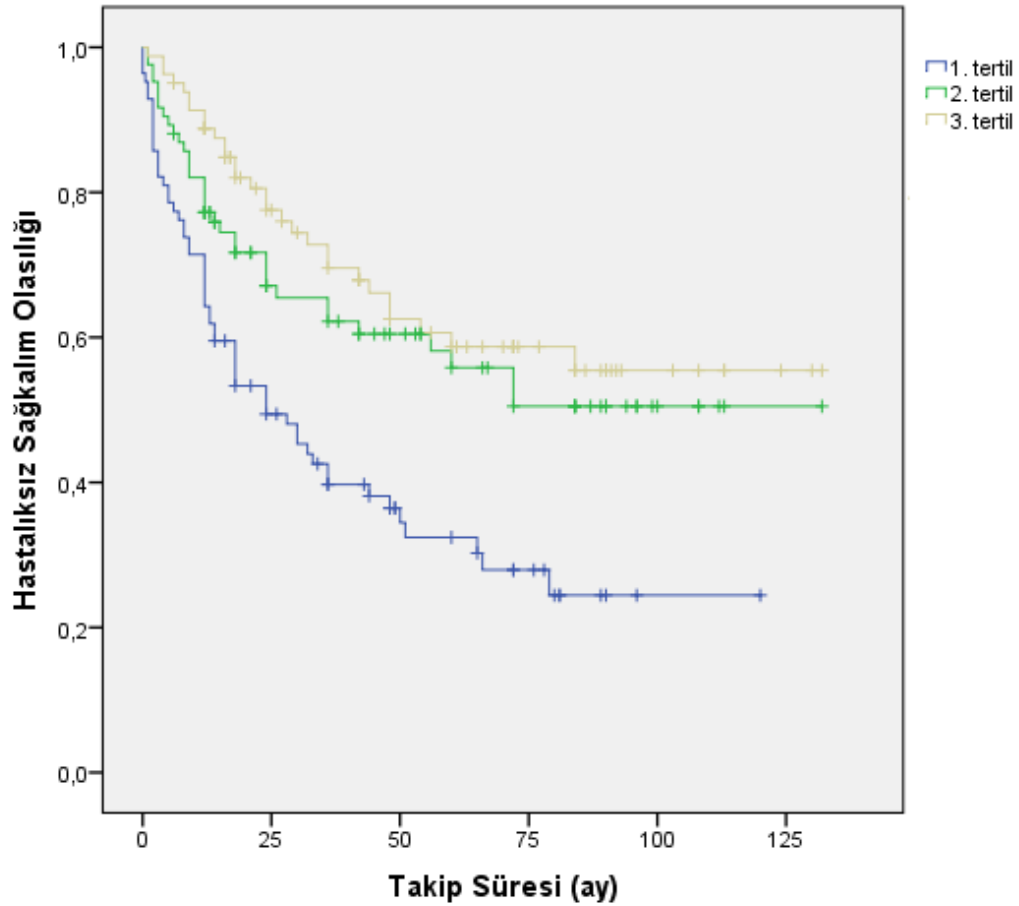
Şekil 4.33. Olguların NLR değerlerine göre sağkalım eğrisi (Kaplan Meier)

Nötrofil değeri ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında; 1.tertilin ortalaması 79 ± 6 ay (64-89 %95 GA), 2.tertilin ortalaması 74 ± 5 ay (62-86 %95 GA), 3.tertilin ortalaması 55 ± 6 ay (42-68 %95 GA) olarak hesaplanmıştır. Nötrofil değeri arttıkça hastalıksız sağkalım olasılığının azaldığı görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0,009$) (Şekil 4.34).



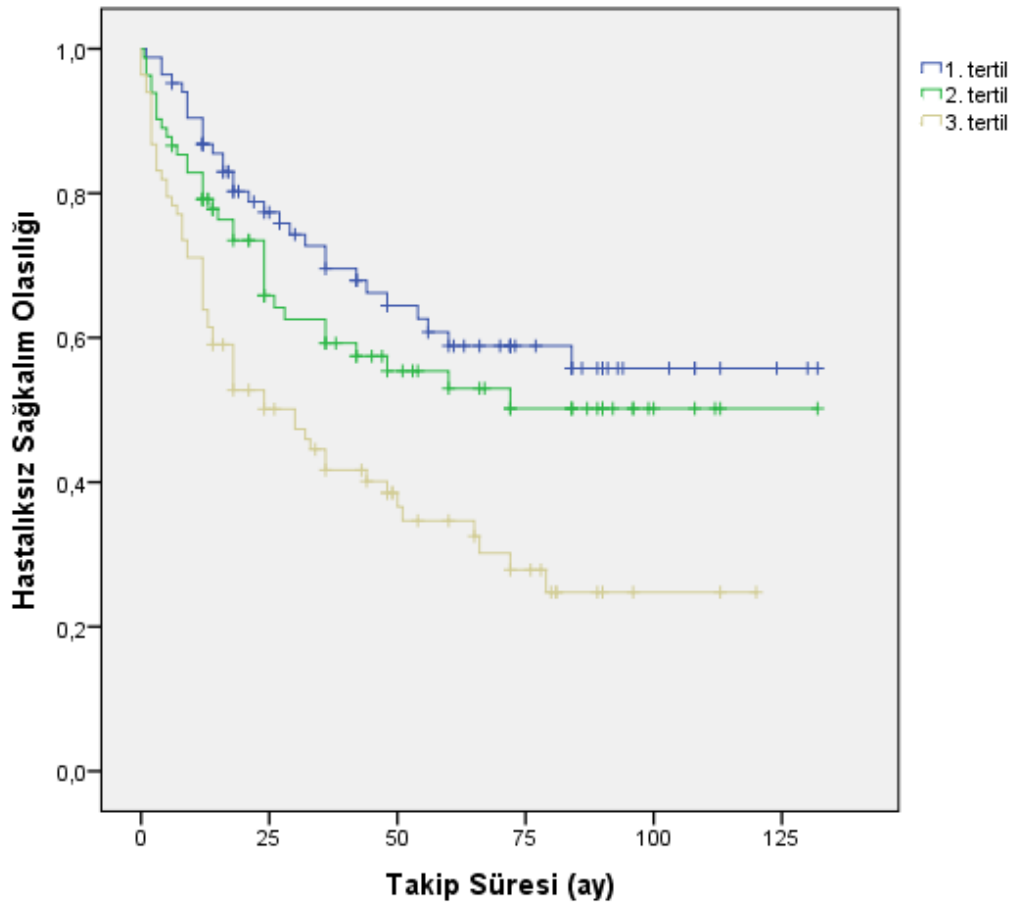
Şekil 4.34. Olguların nötrofil değerine göre hastaliksız sağkalım eğrisi (Kaplan Meier)

Lenfosit değeri ile hastaliksız sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında; 1.tertilin ortalaması 46 ± 5 ay (35-56 %95 GA), 2.tertilin ortalaması 78 ± 6 ay (65-92 %95 GA), 3.tertilin ortalaması 86 ± 6 ay (74-99 %95 GA) olarak hesaplanmıştır. Lenfosit değeri arttıkça hastaliksız sağkalım olasılığının arttığı görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$) (Şekil 4.35).



Şekil 4.35. Olguların lenfosit değerine göre hastaliksız sağkalım eğrisi (Kaplan Meier)

NLR değeri ile hastaliksız sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında; 1.tertilin ortalaması 86 ± 6 ay (74-99 %95 GA), 2.tertilin ortalaması 77 ± 6 ay (63-90 %95 GA), 3.tertilin ortalaması 47 ± 5 ay (36-58 %95 GA) olarak hesaplanmıştır. NLR değeri arttıkça hastaliksız sağkalım olasılığının azaldığı görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$) (Şekil 4.36).



Şekil 4.36. Olguların NLR değerlerine göre hastaliksız sağkalım eğrisi (Kaplan Meier)

Postoperatif komplikasyonlardan hava kaçağı ile kan parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; RDW (p:0,111), Lökosit (p:0,428), Nötrofil (p:0,515), Lenfosit (p:0,999) ve NLR (p:0,874) ile hava kaçağı gelişmesi arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır.

Postoperatif komplikasyonlardan atelektazi ile kan parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; RDW (p:0,325), Lökosit (p:0,173), Nötrofil (p:0,122), Lenfosit (p:0,746) ve NLR (p:0,623) ile atelektazi gelişmesi arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır.

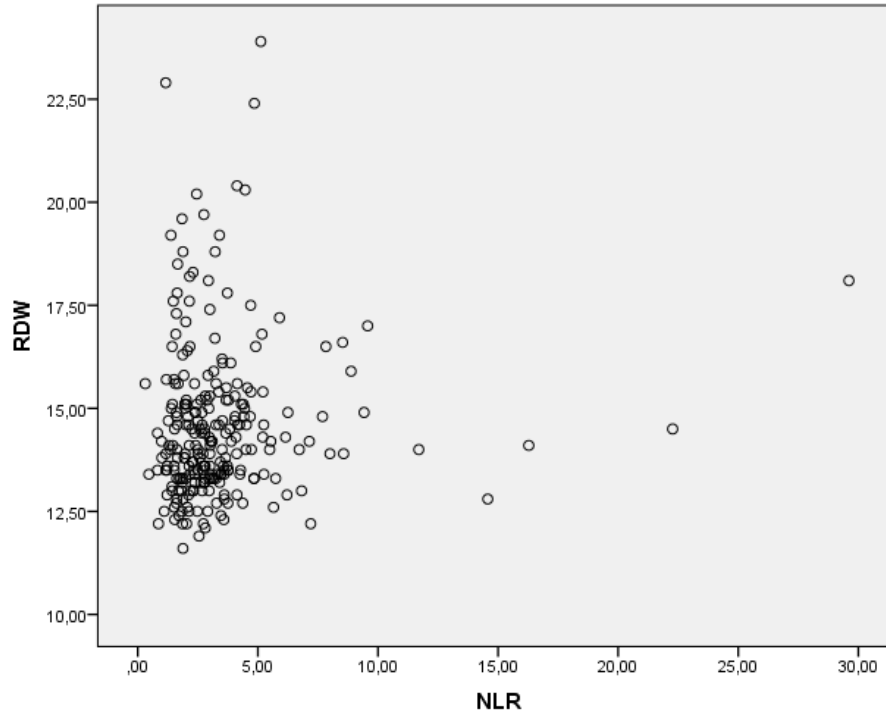
Postoperatif tüm komplikasyonların gelişmesi ile kan parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; RDW (P:0,099), Lökosit (p:0,150), Nötrofil

(p:0,368), Lenfosit (p:0,812), NLR (P:0,966) ile herhangi bir komplikasyonun gelişmesi arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır.

Postoperatif mekanik ventilasyon desteği alma ile kan parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; Lökosit (p:0,908), Nötrofil (p:0,423), Lenfosit (p:0,220), NLR (p:0,276) ile mekanik ventilasyon desteği almak arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır. RDW ile mekanik ventilasyon desteği arasında ilişki ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,033).

Postoperatif hastanede yatış süresi ile kan parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; Lökosit (r:0,050, p:0,431), Nötrofil (r:0,005, p:0,932), Lenfosit (r:0,072, p:0,255), NLR (R:0,056, P:0,0378) ile postoperatif hastanede yatış süresi arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır. RDW değeri ile postoperatif hastanede yatış süresi arasında ilişki mevcuttur ve istatistiksel olarak anlamlıdır (r:0,135, p:0,033).

RDW ve NLR arasındaki istatistiksel olarak korelasyon olmadığı görüldü (Pearson korelasyon katsayısı: 0.093, p:0,143) (Şekil 4.37).



Şekil 4.37. RDW ve NLR arasındaki ilişkinin grafiği

TARTIŞMA

Akciğer kanseri dünya genelinde ve ülkemizde en sık tanı alan ve en sık ölüme neden olan kanser türüdür. Önemli bir sağlık sorunu olan akciğer kanserinde, erken evrede tedavi cerrahidir. Yaş, cinsiyet, pulmoner fonksiyonlar, eşlik eden hastalık varlığı, hastanın performans durumu, tümör evresi, tümör tipi, moleküler-biyolojik faktörler ve tedavi ile ilişkili durumlar prognozu etkileyen faktörlerdir (59). Akciğer kanseri taramasında ya da hastalığın takibinde kullanılabilecek özgül ve duyarlı bir tümör markeri olmadığı gibi prognozu gösterecek belirteçte bulunmamaktadır (24). Kanserde inflamasyon hakimdir ve inflamasyonun şiddeti prognozu gösterebilir denilmektedir (29-32).

KHDAK nedeniyle rezeksiyon uygulanan hastalarda Warwick ve ark. (42) 917 hastada, Koma ve ark. (60) 332 hastada RDW'nin prognoza etkisini, Sarraf ve ark. (57) 178 hastada NLR'nin prognoza etkisini, Zhang ve ark. (45) 142 hastada lenfosit sayısının prognoza etkisini değerlendirmişlerdir. Literatürde KOAH, KAH, PTE, sepsis ve malignitelerde RDW ve NLR'nin inflamasyon göstergesi olarak değerlendirildiği çalışmalar olmasına karşın akciğer kanseriyle ilgili yeterli çalışma olmadığı gibi bu iki parametreyi birlikte değerlendiren çalışma bulunmamaktadır (38-42,46-50).

Çalışma grubumuz en az takip süresi 12 ay olacak şekilde planlanmış olup 249 hasta sayısı ile literatürdeki serilerle karşılaştırıldığında yeterli büyüklükte olduğu kabul edilebilir görülmektedir (42,57). Altmış olan yaş ortalaması ve erkek cinsiyet hakimiyeti literatürle uyumludur (45,57). Kadınlarda sağkalım olasılığının erkeklerden daha yüksek olduğu ancak hastalısız sağkalım olasılıkları arasında fark olmadığı görülmüştür. Sigara içenlerin çalışmamızdaki oranı %75,5 olup sigara ile akciğer kanseri arasındaki güçlü ilişkiyi göstermektedir (7). Sağkalım bilgileri arşiv kayıtlarından ve nüfus müdürlüğünden elde edilmiştir. Ancak, hastalardan

exitus olanların tümünün ölüm sebeplerinin bilinmemesi çalışmamızın eksik yönlerinden biri olmuştur.

Literatürdeki çalışmalarda adenokarsinom (42,60) sık görülmesine karşın bizim çalışmamızda %45,8 oranla en sık görülen epidermoid karsinom olmuştur. Bu sonuç ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumludur (5). Epidermoid karsinom ile sigara arasındaki güçlü ilişki ve ülkemizde sigara kullanımının yüksek olması ile ilişkili olduğu düşünülebilir (61). Serimizde 2. sıklıkta görülen adenokarsinom ve epidermoid karsinom hastaları arasında sağkalım ve hastaliksız sağkalım açısından fark olmadığı görülmüştür.

Postoperatif beklenen tahmini FEV1 değeri çalışmamızda ortalama 1,76lt olarak tespit edilmiştir ve sağkalım ve hastaliksız sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Düşük FEV1 değerleri kötü prognozun göstergesidir. FEV1 değeri düştükçe yani solunum rezervi azaldıkça sağkalım ve hastaliksız sağkalım olasılığı azalmaktadır (62).

Rezeksiyon tipleri ele alındığında lobektomi oranı %71, pnömonektomi oranı %26,6 ve segmentektomi/wedge rezeksiyon oranımız %2,4'dür. Warwick ve ark.'nın serisinde lobektomi oranı %75, pnömonektomi oranı %13 ve segmentektomi/wedge rezeksiyon oranı %12 olarak sunulmuştur. Operasyonlardan %13,6'sına (35 hasta) frozen patoloji sonucuna göre lobektomi yapılmıştır ve bunlardan 29'u adenokarsinom, 4'ü epidermoid karsinom, 2'si de büyük hücreli karsinom olarak rapor edilmiştir. Mevcut durum soliter pulmoner nodüllerde takip etme düşüncesi yerine cerrahinin önemini göstermektedir (63).

Başvuru şikayetleri arasında en sık %26,1 oranı ile öksürük görülmektedir ve literatürle uyumludur (22). Çalışmamızda ilginç olan herhangi bir şikayeti olmayan ve insidental olarak tespit edilen hastaların %24,5 oranı ile başvuruda ikinci sırada yer almasıdır. Sigara bırakma polikliniklerine, geriatri polikliniklerine ve check-up polikliniklerine başvuran hastalar ile ek maligniteleri nedeniyle rutin takipte olan hastalar bu grubu

oluşturmaktadır. Bu oran aktif şikayeti olmasa bile riskli gruplarda akciğer kanserinin akla getirilmesi gerektiğini birkez daha göstermektedir.

Çalışmamızda en sık görülen ek hastalık %21,7 ile hipertansiyondur. Bu sonuç Warwick ve ark'nın (42). 912 vakalık serisi ile uyumludur. %15,3 ile ikinci sıklıkta koroner arter hastalığı görünmesine karşın postoperatif komplikasyonlarda MI sadece bir olguda görülmüştür. Bunun muhtemel sebebi, preoperatif değerlendirmede 65 yaş üstü ve/veya koroner arter hastalığına ait risk faktörü olan hastalarımızın preoperatif koroner anjiyografi ile incelenmesidir. Hatta bu incelemeler sonucunda semptomu olmayan ancak yapılan incelemelerde koroner arterlerinde ciddi lezyonları çıkan 8 hastaya önce CABG operasyonu uygulanmış, 1 ay sonrasında ise akciğer rezeksiyonu gerçekleştirilmiştir. Koroner arter hastalığı olanlarda sağkalım olasılığı ve hastaliksız sağkalım olasılığı düşük bulunmuştur.

Patolojik evrelemeye göre hastalar en sık evre IA (%35,7) grubunda idi. Evre IB'de ise %20,1'i yer almaktadır. Sarraf ve ark.'nın (57) çalışmasında ise hastaların evre IA 'da %25'i, evre IB'de ise %33'ü bulunmaktadır. En iyi sağkalım olasılığının erken evrede olduğu görüldü. Evre arttıkça sağkalım ve hastaliksız sağkalım olasılığının azaldığı görüldü (26). Evre ayrımı yapılmaksızın 1 yıllık sağkalım olasılığı %85, 5 yıllık sağkalım olasılığı %50 olarak hesaplandı. 1 yıllık sağkalım Evre IA'da %89, evre IB'de %82, evre IIA'da %74, evre IIB'de %65, evre IIIA'da %47 olarak hesaplandı. 1 yıllık sonuçlarımızın literatürden daha iyi olduğu görüldü (17, 22, 26). Evrelerde hasta dağılımı homojen olmadığı için evrelere özel 5 yıllık sağkalım ve hastaliksız sağkalım tüm evreler için hesaplanamadı. Operasyonlarda yapılan lenf nodu diseksiyonu sonucuna göre %10 oranında hasta N2 pozitif saptandı. Preoperatif değerlendirmede N2 negatif olarak kabul edilen bu hasta grubu dikkate alındığında operasyonlarda rutin prosedür olarak lenf nodu diseksiyonunun önemi görülmektedir (65).

Postoperatif komplikasyonlardan en sık görülen ise literatürle (42) de uyumlu olan ve %19,7 oranı ile uzamış hava kaçağıdır (7 günden uzun süren). Çalışmamız retrospektif olduğundan ekspansiyon kusuru, hava

kaçağı ve atelektazi verileri kesin sınırlarla ayırlamamıştır. Hava kaçağı olan hastalardan 4'üne plörodez ile 3'üne ise bronş güdüğünün primer onarımı ve interkostal kas flebi kullanılarak müdahale edilmiştir. Atelektazi görülen hastalardan 8'ine FOB ile müdahale edilmiştir. BPF ise %3,2 oranında geç komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Taburculuk sonrası kontrollerde şikayeti olan hastalarda akılda bulundurulmalıdır (64).

Hastaların %1,6'sı kanama ve hava kaçağı nedenli reoperasyona alınmıştır. Warwick ve ark. (42) çalışmasında bu oran %2'dir. Postoperatif mekanik ventilasyon desteği ise %6,8 hastaya verilmiş olup literatürde bu oran %2'dir (42).

Anemi, kalp yetmezliği hastalarında mortalitede bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir (66). Ayrıca, RDW yüksekliği de kalp hastalarında, pulmoner hipertansiyon, KOAH, maligniteler, pulmoner tromboemboli, sepsis gibi inflamasyonun rol oynadığı hastalıklarda mortalite ile ilişkilidir (38-42). KHDAK hastalarında mortalitede koroner arter hastalığının etkili olması ve kanserde inflamasyonun hakim olması nedeniyle RDW'nin prognostik gösterge olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda anemik olan hastalarda sağkalım ve hastalısız sağkalım olasılığı düşük bulunmuştur. Anemi ile hava kaçağı, atelektazi vd. komplikasyonlar arasında, postoperatif hastanede kalış süresi arasında ilişki saptanmamıştır. RDW ise sağkalım ve hastalısız sağkalımda anlamlı bulunmuştur. RDW yüksekliği olan hastalarda sağkalım ve hastalısız sağkalım olasılığının daha düşük olduğu görülmüştür. RDW ile hava kaçağı, atelektazi vd. komplikasyonlar arasında ilişki saptanmazken mekanik ventilasyon desteği alanlarda ve postoperatif hastanede yatış süresi uzun olan hastalarda RDW değerlerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Warwick ve ark. RDW ile ilgili yaptıkları çalışmanın sonuçları ile sonuçlarımızı uyumludur (42).

Nötrofil ve lenfositler tümöre yanıtta rol oynamaktadır ve son dönemlerde malignitelerde mortalite ile ilişkisinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur (46-50). Bu iki beyaz küre alt grubunu NLR ile tek değerde toplamak mümkündür. KHDAK'de prognostik belirteç olarak kullanılabileceği

düşünülmüştür. Çalışmamızda nötrofil yüksekliği olan hastalarda sağkalım ve hastalısız sağkalım olasılığının düşük olduğu, ancak postoperatif komplikasyonlar ve postoperatif hastanede yatış süresi ile ilişkisi olmadığı görülmüştür. Lenfositte nötrofile göre tam tersi bir durum söz konusudur. Lenfosit sayısının yüksek olduğu olgularda sağkalım ve hastalısız sağkalım olasılığının da yüksek olduğu, ancak postoperatif komplikasyonlar ve postoperatif hastanede yatış süresi ile ilişkisi olmadığı saptanmıştır. Bu iki değer oranı olan NLR'nin ise yüksek olduğu durumlarda sağkalım ve hastalısız sağkalım olasılığı düşüktür. NLR ile postoperatif komplikasyonlar ve postoperatif hastanede yatış süresi arasında ilişki yoktur. RDW'nin cut-off değeri olarak %11,7-%14,6 aralığı prognozu belirlemede uygun bulunmuş iken NLR için kesin bir cut-off değeri tanımlanmamıştır (67,68).

RDW ile NLR'nin morbidite ile ilişkisi gösterilememiştir. Sadece mekanik ventilasyon ve postoperatif yatış süresi RDW ile ilişkili bulunmuştur. RDW ve NLR arasında korelasyon saptanmamıştır.

RDW ve NLR yüksekliği ve mortalite ilişkisinin mekanizması kesin olarak bilinmemektedir (42, 57, 45). Çalışmamız RDW ve NLR'nin mortalite ile ilişkisi olduğunu ve sağkalım ile hastalısız sağkalımın öngörüsünde kullanılacak prognostik belirteçler olabileceklerini göstermiştir. En önemli avantajı ucuz, kolay ve tekrarlanabilir parametreler olmalarıdır. Daha büyük ve çok merkezli katılımın sağlandığı prospektif serilerle desteklendiğinde RDW ve NLR'nin inflamatuvar etkisi kesin gösterilebilir ve klinikte prognostik belirteç olarak kullanılabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

- 249 hastalık serimizde RDW ile sağkalım arasında negatif bir ilişki mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. RDW değeri yüksekliğinin hastaliksız sağkalımı olumsuz etkilediği görülmüştür. Kan nötrofil değeri arttıkça hem sağkalım hem de hastaliksız sağkalım olasılığı azalmakta, lenfosit değeri arttıkça tam tersine sağkalım ve hastaliksız sağkalım olasılığı artmaktadır. NLR değeri arttıkça sağkalım ve hastaliksız sağkalım olasılığı azalmaktadır ve bu negatif ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
- RDW ve NLR sağkalım ve hastaliksız sağkalım öngörüsünde prognostik belirteç olarak kullanılabilir. En önemli kullanım avantajı kolay, ucuz ve tekrarlanabilir parametreler olmalarıdır.
- RDW ve NLR'nin morbidite öngörüsünde prognostik belirteç olarak kullanılabileceğine dair bulgu saptanmamıştır.
- Hastaların aldığı kemoterapi ve/veya radyoterapi gibi tedavi protokollerinin de sağkalımda etkisi vardır. Merkezimiz dışında onkolojik tedavilerine devam eden hastalarımızın kemoterapi ve radyoterapi kayıtları eksik olduğundan çalışmaya dahil edilmemiştir. Mevcut eksiklik prospektif yapılacak çalışmalar ile aşılabilir. Hastalar tedavi protokolleri ve evrelerine göre daha homojen gruplara ayrılabilir.
- RDW ve NLR inflamatuvar belirteç olarak değerlendirilmektedir. Dolayısıyla, CRP, sedimentasyon, albümin ve prokalsitonin gibi parametrelerinde ekleneceği prospektif çalışmalar yapılabilir.
- Hastaneler arası veri kaybını önlemek için T.C. vatandaşlık numarasının hasta dosya numarası olarak kullanılacağı, tüm sağlık kuruluşlarının ortak veri bankasında toplanması sağlanabilir.
- Çalışmamız 249 hasta ile yeterli büyüklüktedir. Retrospektif bir çalışmadır. Veriler titizlikle değerlendirilmiş olsa da RDW ve

NLR'nin KHDAK'de prognoz ile olan ilişkisinin daha büyük, çok merkezli, prospektif çalışmalar ile değerlendirilmesi gerekli olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sonobe M, Manabe T, Wada H, Tanaka F. Mutations in the epidermal growth factor receptor gene are linked to smoking-independent, lung adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2005;93:355-363.
2. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A ve ark. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
3. Women and Smoking: A Report of the Surgeon General. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services; 2001.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı 2009 Yılı Türkiye Kanser İnsidansı. Erişim: www.kanser.gov.tr. Erişim tarihi: 24.02.2014.
5. Goksel T, Akkoclu A; Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. *Respiration* 2002;69:207-210.
6. Muers M, Hunt I, Fox, J. Epidemiology, risk factors and prevention. In: Hunt I, Muers M, Treasure T, editors. *ABC of lung cancer*. London: Blackwell; 2009. p. 1-5.
7. Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG, Cuckle HS. Does breathing other people's smoke cause lung cancer? *BMJ* 1986;293:1217-1222.
8. Omenn GS, Merchant J, Boatmann E, Dement JM, Kuschner M, Nicholson W ve ark. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect* 1986;70:51-56.
9. Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenzweig K. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2001. p. 925-983.
10. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer; ACCP Evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;132: 29-55.

11. Fong KM, Sekido Y, Minna JD. Molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:1136-52.
12. Travis WD, Brambilla E, Müller- Hermelink HK, Harris CC. World Health Organisation Classification of Tumours. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC; 2004.
13. Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD, McGavran MH, Spjut HJ, Yesner R. Lung cancer heterogeneity: a blinded and randomized study of 100 consecutive cases. *Hum Pathol* 1985;16:569-579.
14. Smith PW, Jones DR. Biology and epidemiology of lung cancer. In: Patterson GA, Cooper JD, Deslauriers J, Lerut AEMR, Luketich JD, Rice TW, editors. *Pearsons Thoracic and Esophageal Surgery*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p.708-728.
15. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1166-1196.
16. Aoki T, Nakata H, Watanabe H, Nakamura K, Kasai T, Hashimoto H, et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling times. *Am J Roentgenol* 2000;174: 763-768.
17. Bedsmoore CJ, Screatton NJ. Classification, staging and prognosis of lung cancer. *Eur J Radio* 2003; 45: 8-17.
18. Kazerooni EA, Bhalla M, Shepard JA, McLoud TC. Adenosquamous carcinoma of the lung: radiologic appearance. *Am J Roentgenol* 1994; 163:301-330.
19. Simon GR, Wagner H. Small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:259-271.
20. Beshay M, Roth T, Stein R, Schmid RA. Synchronous bilateral typical pulmonary carcinoid tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:251-3.

21. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003;123:97-104.
22. Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestation of lung cancer. *Chest* 1974;65: 299-306.
23. Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140:740-753.
24. Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Serum tumour markers in lung cancer. *Eur Respir J* 1994;7:186-197.
25. Rami-Porta R, Bolejack V, Goldstraw P. The new tumor, node and metastasis staging system. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:44-51.
26. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009;136:260-271.
27. Okada M, Yoshikawa K, Hatta T, Tsubota N. Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller? *Ann Thorac Surg* 2000;71:956-60.
28. Greenberg PD, Mechanism of tumor immunology. In: Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB, editors. *Medical Immunology*. 10 th ed. New York: McGraw Hill, 2001. p.568-577.
29. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860-867.
30. Nikiteas NI, Tzanakis N, Gazouli M, Rallis G, Daniilidis K, Theodoropoulos G et al. Serum IL-6, TNFalpha and CRP levels in Greek colorectal cancer patients: prognostic implications. *World J Gastroenterol* 2005;11:1639-43.
31. Gockel I, Direksen K, Messow CM, Junginger T. Significance of preoperative C-reactive protein as a parameter of the perioperative

course and long-term prognosis in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the oesophagus. *World J Gastroenterol* 2006;12:3746–3750.

32. Shiels MS, Pfeiffer RM, Hildesheim A, Engels EA, Kemp TJ, Park JH et al. Circulating inflammation markers and prospective risk for lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1871-1880.
33. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010;19;140:883-899.
34. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I. British Committee for Standards in Haematology Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol* 2013;161:639-648.
35. A-Marsh WL, Bishop JW, Darey TP. Evaluation of red cell volume distribution width (RDW). *Haematol Pathol* 1987;1:117-123.
36. Duffy TP. Approach to the patient with anemia. In: Duffy TP, Kelly WN, Dupont HL, Glick JH, Harris ED, Hathaway DR et al, editors. *Kelly's Textbook of Internal Medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1997. p. 1295-1299.
37. Anand IS. Pathophysiology of anemia in heart failure. *Heart Fail Clin* 2010;6:279-288.
38. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:40-47.
39. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2008;117:163-168.
40. Hampole CV, Mehrotra AK, Thenappan T, Gomberg-Maitland M, Shah SJ. Usefulness of red cell distribution width as a prognostic marker in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2009;104:868-872.

41. Zorlu A, Bektaşoğlu G, Güven FM, Doğan OT, Gucuk E, Ege MR ve ark. Usefulness of admission red cell distribution width as a predictor of early mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2012; 109:128-134.
42. Warwick R, Mediratta N, Shackcloth M, Shaw M, McShane J, Poullis M. Preoperative red cell distribution width in patients undergoing pulmonary resections for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45:108-113.
43. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-1023.
44. Poullis M, McShane J, Shaw M, Page R, Shackcloth M, Mediratta N. Framingham risk based survival of non-small cell lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2012;20:30-35.
45. Zhang J, Huang SH, Li H, Li Y, Chen XL, Zhang WQ ve ark. Preoperative lymphocyte count is a favorable prognostic factor of disease-free survival in non-small-cell lung cancer. *Med Oncol* 2013;30:352-359.
46. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Counts of neutrophils, lymphocytes, and monocytes, cause-specific mortality and coronary heart disease: the NHANES-lepidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol* 2005;15:266-271.
47. Schmidt H, Bastholt L, Geertsen P, Christensen IJ, Larsen S, Gehl J ve ark. Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: a prognostic model. *Br J Cancer* 2005;93: 273-278.
48. Atzpodien J, Royston P, Wandert T, Reitz M. Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. *Br J Cancer* 2003;88:348-353.
49. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860-867.

50. Fogar P, Sperti C, Basso D, Sanzari MC, Greco E, Davoli C ve ark. Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: an index of adverse outcome. *Pancreas* 2006;32:22-28.
51. Hiraoka K, Miyamoto M, Cho Y, Suzuoki M, Oshikiri T, Nakakubo Y ve ark. Concurrent infiltration by CD8(+) T cells and CD4(+) T cells is a favourable prognostic factor in non-smallcell lung carcinoma. *Br J Cancer* 2006;94:275-280.
52. Zikos TA, Donnenberg AD, Landreneau RJ, Luketich JD, Donnenberg VS Lung T-cell subset composition at the time of surgical resection is a prognostic indicator in non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2011; 60:819–827.
53. Wakabayashi O, Yamazaki K, Oizumi S, Hommura F, Kinoshita I, Ogura S ve ark. CD4(+) T cells in cancer stroma, not CD8(+) T cells in cancer cell nests, are associated with favorable prognosis in human non-small cell lung cancers. *Cancer Sci* 2003;94:1003–1009.
54. Al-Shibli KI, Donnem T, Al-Saad S, Persson M, Bremnes RM, Busund LT ve ark. Prognostic effect of epithelial and stromal lymphocyte infiltration in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:5220-5227.
55. Park SY, Lee HS, Jang HJ, Lee GK, Chung KY, Zo JI. Tumor necrosis as a prognostic factor for stage IA non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1668-1673.
56. Biaoxue R, Xiquanq C, Hua L, Hui M, Shuanying Y, Wei Z ve ark. Decreased expression of decorin and p57(KIP2) correlates with poor survival and lymphatic metastasis in lung cancer patients. *Int J Biol Markers* 2011;26:9-21.
57. Sarraf K, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137:425-428.

58. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, Kawahara M, Kubota K, Komuta K, ve ark. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur J Cancer* 2009;45:1950-1958.
59. Birim Ö, Kappetein AP, Van Klaveren RJ, Bogers AJJC. Prognostic factors in non-small cell lung cancer surgery. *EJSO* 2006; 32:12-23.
60. Koma Y, Onishi A, Matsuoka H, Oda N, Yokota N, Matsumoto Y ve ark. Increased red blood cell distribution width associates with cancer stage and prognosis in patients with lung cancer. *PLoS One* 2013;11:e80240.
61. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW Jr. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1580-1586.
62. Brunelli A, Refai M, Salati M, Xiumé F, Sabbatini A. Predicted versus observed FEV1 and DLCO after major lung resection: a prospective evaluation at different postoperative periods. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1134-1139.
63. Zhan P, Xie H, Xu C, Hao K, Hou Z, Song Y. Management strategy of solitary pulmonary nodules. *J Thorac Dis* 2013;5:824-829.
64. Wright CD, Wain JC, Mathisen DJ, Grillo HC. Postpneumonectomy bronchopleural fistula after sutured bronchial closure: Incidence, risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1367-1371.
65. D'Andrilli A, Venuta F, Rendina EA. *Thorac Surg Clin*. The role of lymphadenectomy in lung cancer surgery. 2012;22:227-237.
66. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ ve ark. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:818-827
67. Bain BJ. Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. *J Clin Pathol* 1996;49:664-666.

68. Lichtman MA. Cellular deformability during maturation of the myeloblast. Possible role in marrow egress. *N Engl J Med* 1970;283:943-948.