



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN AKCİĞER KANSERİ TANILI HASTALARDA
HEMOGLOBİN ALBÜMİN, LENFOSİT, TROMBOSİT (HALP) SKORU VE
PROGNOSTİK NÜTRİSYON İNDEKSİNİN (PNI) HASTANE İÇİ
MORTALİTEYİ ÖNGÖRMEDE PROGNOSTİK DEĞERLERİ**

DR. MEHMET ERKUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR – 2025



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN AKCİĞER KANSERİ TANILI HASTALARDA
HEMOGLOBİN ALBUMİN, LENFOSİT, TROMBOSİT (HALP) SKORU VE
PROGNOSTİK NÜTRİSYON İNDEKSİNİN (PNI) HASTANE İÇİ
MORTALİTEYİ ÖNGÖRMEDE PROGNOSTİK DEĞERLERİ**

DR. MEHMET ERKUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

PROF. DR. MEHMET ÜSTÜNDAĞ

TEZ DANIŞMANI

DİYARBAKIR – 2025

ÖNSÖZ

Tez sürecinde yanımda olmasından güven duyduğum, her zaman bana destek olan, bilgi ve becerilerini sevgi ile aktaran değerli danışman hocam Prof. Dr. Mehmet ÜSTÜNDAĞ'a, beni bilime ve çalışmaya yönelten, her koşulda hiç çekinmeden kapılarını çalmama olanak veren kıymetli hocalarım: başta Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Cahfer GÜLOĞLU olmak üzere, Prof. Dr. Murat ORAK'a, Prof. Dr. Recep DURSUN'a, Prof. Dr. Ercan GÜNDÜZ'e, Doç. Dr. Mustafa İÇER'e, Doç. Dr. Hasan Mansur DURGUN'a en içten şükranlarımı sunarım. Eğitim sürecim boyunca bana yalnızca bir hoca değil, aynı zamanda bir yol gösterici olan; desteğini her daim yanımda hissettiğim Doç. Dr. Mahmut YAMAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Abdullah ŞEN'e kalpten teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, intörn doktorlara, acil servis ve yoğun bakım ünitelerinde görev yapan fedakâr hemşirelerimize ve sağlık personelimize, özellikle her daim yanımda olan bilgi işlem uzmanımız Cengiz BARDAKÇI'ya ve sekreterimiz Tahsin ZENGİN'e destekleri için teşekkür ederim.

Hayatımda en büyük motivasyon kaynağım olan sevgili aileme ayrıca özel bir teşekkür borçluyum. Her zaman yanımda olan, sabrıyla ve sevgisiyle bana güç veren hayat arkadaşım Zeliha'ya; varlıkları, sevgileri ve dualarıyla bana her zaman yol gösteren kıymetli annem Keziban ve babam İsmail'e; hayatımı güzelleştiren ve her zaman desteklerini hissettiren değerli kardeşlerime; hayatıma umut ve neşe katan sevgili çocuklarım Emine Sena ve Umut'a tüm kalbimle teşekkür ediyorum. Sizlerin sevgisi, desteği ve varlığı olmasaydı, bu sürecin her adımı çok daha ağır olurdu.

İnandığım bir şey varsa, o da emek verilen hiçbir şeyin karşılıksız kalmayacağıdır. Bu çalışmanın bilim dünyasına ve acil tıp pratiğine küçük de olsa bir katkı sağlamasını temenni ediyor, gelecekte yapılacak yeni araştırmalara ilham olmasını diliyorum.

Dr. Mehmet ERKUŞ

Diyarbakır, 2025



ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada, acil servise başvuran akciğer kanseri tanılı hastalarda hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit değerlerinden türetilen HALP skoru ile Prognostik Nutrisyon İndeksi (PNI) skorunun hastane içi mortaliteyi öngörmedeki prognostik değerleri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 01.01.2018 - 31.12.2023 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yetişkin Acil Servisine başvuran 630 hasta taranmış, dâhil edilme ve dışlanma kriterlerine göre 465 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların demografik bilgileri, laboratuvar sonuçları ve hastane içi mortalite durumları kaydedilerek HALP ve PNI skorları hesaplanmıştır. İstatistiksel analizlerde Kolmogorov-Smirnov testi, Mann-Whitney U testi Ki-kare testi, ROC eğrisi analizi ve çok değişkenli lojistik regresyon yöntemleri kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 465 hastanın %82,6'sı erkek, %17,4'ü kadındır. Hayatta olan hastalarda hemoglobin, albümin ve lenfosit düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). ROC analizine göre PNI skorunun mortaliteyi öngörmedeki AUC değeri 0,244, HALP skorunun AUC değeri 0,422 olarak bulunmuştur. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde PNI skorunun hastane içi mortaliteyi bağımsız olarak öngörmeye anlamlı olduğu ($p<0,001$), HALP skorunun ise anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p=0,947$).

Sonuç: Acil servise başvuran akciğer kanseri tanılı hastalarda PNI skorunun hastane içi mortaliteyi öngörmeye bağımsız bir prognostik faktör olduğu, HALP skorunun ise bağımsız bir prediktör olmadığı saptanmıştır. PNI gibi kolay hesaplanabilir, düşük maliyetli skorların acil servis pratiğinde erken risk sınıflamasında yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, Acil servis, HALP skoru, PNI, Mortalite

ABSTRACT

Introduction and Aim: This study aimed to investigate the prognostic value of the Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte, and Platelet (HALP) score and the Prognostic Nutritional Index (PNI) score in predicting in-hospital mortality among lung cancer patients admitted to the emergency department.

Materials and Methods: Between 01.01.2018 and 31.12.2023, a total of 630 patients were screened retrospectively from the Adult Emergency Department of Dicle University Medical Faculty Hospital, and 465 patients were included according to the inclusion and exclusion criteria. Demographic information, laboratory results, and in-hospital mortality data were recorded, and HALP and PNI scores were calculated. Statistical analyses included the Kolmogorov-Smirnov test, Mann-Whitney U test, Chi-square test, ROC curve analysis, and multivariate logistic regression analysis.

Results: Among the 465 patients included, 82.6% were male and 17.4% were female. Hemoglobin, albumin, and lymphocyte levels were significantly higher in survivors ($p<0.001$). ROC analysis revealed an AUC of 0.244 for PNI and 0.422 for HALP score. In multivariate logistic regression, the PNI score was found to be an independent predictor of in-hospital mortality ($p<0.001$), whereas the HALP score was not ($p=0.947$).

Conclusion: The PNI score was identified as an independent prognostic factor for in-hospital mortality among lung cancer patients presenting to the emergency department, whereas the HALP score was not. It is thought that simple and accessible scoring systems such as the PNI may assist in early risk stratification in emergency clinical practice.

Keywords: Lung cancer, Emergency department, HALP score, PNI, Mortality

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Etiyoloji.....	3
2.2.1. Sigara	4
2.2.2. Cinsiyet.....	4
2.2.3. Beslenme Şekli ve Obezite	5
2.2.4. Diğer Akciğer Hastalıkları.....	5
2.2.5. Çevresel ve Mesleki Etkenler	5
2.3. Akciğer Kanserinde Semptom ve Bulgular	6
2.3.1. Kanserin İntratorasik Etkileri.....	7
2.3.1.1. Öksürük.....	7
2.3.1.2. Dispne	7
2.3.1.3. Göğüs Ağrısı	7
2.3.1.5. Ses Kısıklığı.....	8
2.3.1.6. Plevral Tutulum	8
2.3.1.7. Superior Vena Cava (SVC) Sendromu	8
2.3.1.8. Pancoast Tümörü (Pancoast Sendromu)	8
2.3.2. Ekstratorasik Yayılıma Bağlı Semptomlar	9
2.3.3. Paraneoplastik Sendromlar	9
2.4. Akciğer Kanserinin Histolojik Sınıflandırılması	9
2.4.1. Adenokarsinom.....	11
2.4.2. Skuamoz Hücreli Karsinom.....	11
2.4.3. Büyük Hücreli Karsinom.....	12

2.4.4. Küçük Hücreli Karsinom.....	12
2.5. Akciğer Kanserinde Evreleme.....	12
2.6.Akciğer Kanserinde Girişimsiz Tanı Yöntemler.....	15
2.6.1. Akciğer Radyografisi.....	15
2.6.2. Bilgisayarlı Tomografi.....	15
2.6.3. Pozitron Emisyon Tomografisi.....	15
2.6.4. Manyetik Rezonans (MR).....	16
2.6.5. Balgam Sitolojisi.....	16
2.7.Akciğer Kanserinde Girişimsel Tanı Yöntemleri.....	16
2.7.1.Bronkoskopi.....	16
2.7.2.Transtorasik İğne Aspirasyonu.....	16
2.7.3.Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi.....	17
2.8. Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları.....	17
2.8.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları.....	17
2.8.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımı.....	18
2.9. Kanserlerde Skorelama Sistemleri.....	18
2.9.1. TNM Sınıflaması.....	18
2.9.2. ECOG Performans Skoru.....	18
2.9.3. Karnofsky Performans Skoru.....	19
2.9.4. Prognostic Nutritional Index (PNI).....	19
2.9.5. HALP Skoru.....	19
2.9.6. Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS).....	19
2.9.7. NLR ve PLR (Nötrofil/Lenfosit ve Trombosit/Lenfosit Oranı).....	20
2.9.8. Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII).....	20
2.9.9. Glasgow Prognostic Score (GPS).....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Çalışma Dizaynı ve Evreni.....	21
3.2. Hasta Seçimi.....	21
3.2.3. Verilerin Toplanması.....	22
3.3. İstatistiksel Analiz.....	23

3.4. Etik Onay	23
4. BULGULAR	24
4.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Grubu	24
4.2. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri	24
4.3. Verilerin Normal Dağılım Testi	25
4.4. Hayatta Olan ve Exitus Olan Hastalarda Değişkenlerin Karşılaştırılması (Mann-Whitney U Testi)	26
4.5. Cinsiyet ve Mortalite Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	28
4.6. ROC Eğrisi Analizleri ile Mortalitenin Öngörüsü	28
4.7. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Bulguları	31
4.7.1. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Bulguları: HALP ve PNI	33
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	46
7. KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AUC	Area Under the Curve
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CEA	Carcinoembryonic Antigen
ctDNA	Dolaşımdaki Tümör DNA'sı
CYFRA 21-1	Cytokeratin 19 Fragment
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
GPS	Glasgow Prognostik Skoru
HALP	Hemoglobin, Albümin, Lenfosit, Platelet
ICD-10	International Classification of Diseases-10
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
mGPS	Modifiye Glasgow Prognostik Skoru
MR	Manyetik Rezonans
NLR	Nötrofil/Lenfosit Oranı
NSE	Neuron Specific Enolase
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PLR	Platelet/Lenfosit Oranı
PNI	Prognostik Nutrisyon İndeksi

ROC	Receiver Operating Characteristic
RT	Radyoterapi
SII	Sistemik İmmün-İnflamatuvar İndeks
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SVC	Superior Vena Cava
TNM	Tumor, Node, Metastasis
VATS	Video Assisted Thoracic Surgery
VKİ	Vücut Kütle İndeksi
WHO	World Health Organization

ŞEKİLLER LİSTESİ

- **Şekil 1.** Hasta seçim akış şeması
- **Şekil 2.** HALP Skoru Histogramı (Hayatta vs Exitus)
- **Şekil 3.** PNI Skoru Histogramı (Hayatta vs Exitus)
- **Şekil 4.** HALP ve PNI değerlerinin ROC eğrisinin mortaliteye göre analizi
- **Şekil 5.** Hemoglobin, albümin, lenfosit, platelet değerlerinin ROC eğrisinin mortaliteye göre analizi
- **Şekil 6.** Çok Değişkenli Regresyon Analizi OR Dağılımı
- **Şekil 7.** HALP ve PNI Skorlarının Mortalite ile İlişkili OR Dağılımı

TABLolar LİSTESİ

- **Tablo 1.** Akciğer Kanseri Başlangıç Semptom ve Bulgular
- **Tablo 2.** Tanı Anında Semptomların Görülme Sıklığı
- **Tablo 3.1.** DSÖ Akciğer Tümör Sınıflaması
- **Tablo 3.2.** Akciğer Kanseri Histolojik Alt Tipleri
- **Tablo 4.** T Evresi
- **Tablo 5.** N Evresi
- **Tablo 6.** M Evresi
- **Tablo 7.** TNM'ye Göre Sağkalım Oranları
- **Tablo 8.** KHD AK Tedavi Yaklaşımı
- **Tablo 9.** KHAK Evreye Göre Tedavi Yaklaşımı
- **Tablo 10.** Klinik ve Demografik Özellikler
- **Tablo 11.** Kolmogorov-Smirnov Testi Sonuçları
- **Tablo 12.** Mann-Whitney U Testi Sonuçları
- **Tablo 13.** Cinsiyete Göre Mortalite Dağılımı
- **Tablo 14.** Ki-Kare Testi Sonuçları
- **Tablo 15.** ROC Analiz Sonuçları
- **Tablo 16.** Regresyon Model Özeti
- **Tablo 17.** HALP ve PNI Regresyon Sonuçları

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, solunum yollarında veya akciğer parankiminde ortaya çıkan maligniteleri tanımlayan bir terimdir (1). Dünya genelinde kanser ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biri olan akciğer kanseri, genellikle asemptomatik bir başlangıç gösterdiğinden çoğu zaman geç evrede teşhis edilir (2; 3). Tanı anındaki bu gecikme, hızlı tümör progresyonu ve sınırlı sağkalım süresiyle birleşerek hem klinik yönetimi zorlaştırmakta hem de sağlık sistemine önemli bir yük oluşturmaktadır (4).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, kanser hastalarında prognozu erken ve güvenilir biçimde tahmin edebilecek, pratik ve düşük maliyetli biyobelirteçlere olan ihtiyacı ortaya koymuştur. Bu bağlamda geliştirilen hematolojik ve biyokimyasal temelli bazı skorlar; hastanın genel durumu, beslenme düzeyi ve sistemik inflamatuvar yanıtı hakkında bilgi sağlayarak tedavi planlamasına katkıda bulunmaktadır (5).

Günümüzde akciğer kanserinin prognozunu belirlemede yalnızca evreleme ve histolojik alt tip yeterli olmamakta; hastanın sistemik inflamasyon ve beslenme durumunu yansıtan puanlama sistemleri ile tümör biyolojisini doğrudan ölçen biyobelirteçler de giderek daha önemli hâle gelmektedir. İnflamatuvar durum göstergesi olan nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve sistemik immün-inflamatuvar indeks (SII) gibi skorlar, tümör-mikroçevre etkileşiminin genel sağkalıma etkisini ortaya koyarken; Glasgow Prognostik Skoru (GPS/mGPS), hem C-reaktif protein hem de albumin düzeyleriyle inflamasyon ve malnütrisyonu eş zamanlı değerlendirir. Beslenme ve immün fonksiyonun beraber ölçüldüğü HALP skoru ve ise daha bütüncül bir prognostik yaklaşım sunar (6).

Akciğer kanserinde yalnızca TNM evreleme sistemi ya da histolojik alt tip yeterli olmamakta; sistemik inflamasyon, immün yanıt ve beslenme durumunu yansıtan objektif skorlamalar ile tümör biyolojisine yönelik moleküler belirteçler de önemli hale gelmiştir. İnflamasyon göstergeleri olan nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve sistemik immün-inflamatuvar indeks (SII); hastalık progresyonu ve sağkalım süresiyle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca Glasgow Prognostik Skoru (GPS/mGPS), C-reaktif protein ve serum albümin düzeylerini birlikte

değerlendirerek inflamasyon ve malnütrisyonu bütüncül bir şekilde yansıtır. Hematolojik ve nutrisyonel parametreleri bir araya getiren HALP skoru (Hemoglobin, Albümin, Lenfosit, Platelet) ile Prognostik Nutritional Index (PNI) ise klinik kullanımı kolay ve hızlı değerlendirilebilir puanlama sistemleri olarak öne çıkmaktadır (7).

Bunlara ek olarak, CEA, CYFRA 21-1, NSE ve ProGRP gibi serum tümör belirteçleri; EGFR, ALK, ROS1 mutasyonları ve PD-L1 ekspresyonu gibi moleküler profiller hem prognostik hem de tedaviye yanıtı öngörmede sıkça kullanılmaktadır. Daha yakın zamanda sıvı biyopsiyle analiz edilen dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA), minimal rezidüel hastalığın ve erken progresyonun takibinde klinik uygulamalara girmeye başlamıştır (8).

HALP ve PNI gibi basit, kan sayımı ve biyokimyasal parametrelere dayalı skorlar, zaman kısıtlı klinik ortamlarda hızlı ve objektif bilgi sağlayabilmesi açısından avantajlıdır. Acil servis, onkoloji hastalarının sıkça başvurduğu ve tanı ile tedavi kararlarının çoğunlukla zaman baskısı altında verildiği birimlerden biridir. Bu hastalar, tanı alma sürecinde olabilecekleri gibi, tedavi komplikasyonları veya terminal dönem semptomları nedeniyle de başvurabilir. Bu nedenle, erken dönemde risk belirleme ve mortalite öngörüsü; yatış, yoğun bakım ihtiyacı ve ileri tedavi kararlarının şekillendirilmesinde kritik rol oynamaktadır.

Bu çalışmada amaç, acil servise başvuran akciğer kanseri tanılı hastalarda HALP ve PNI skorlarının, serum belirteçleri ve moleküler profiller yerine kolayca elde edilebilen kan sayımı ve biyokimyasal parametrelerden türetilen bu skorların hastane içi mortaliteyi öngörme açısından prognostik değerlerini karşılaştırmak ve her iki skorun klinik kullanıma uygunluğunu değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Kanser, anormal hücrelerin normal metabolik süreçler ile yıkımının olmadığı bunun yerine kontrol dışı proliferasyon ve metastaz gerçekleştiği zaman ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubunun genel bir adıdır (9). Akciğer kanseri, dünyada en sık görülen kanser olması ve kansere bağlı ölüm nedenleri içinde birinci sırada yer alması nedeni ile çok önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2018 yılı istatistiklerine göre tüm kanserlerin %11.6'sını akciğer kanseri oluşturmuş, 1 yılda 2.093.876 kişi akciğer kanseri tanısı almış, 1.761.007 kişi akciğer kanseri nedeni ile yaşamını kaybetmiştir (10). Ülkemizde de akciğer kanseri en sık görülen kanserdir. Türkiye Akciğer Kanseri Haritası Projesi çalışmasına göre yılda yaklaşık 30.000 yeni akciğer kanseri olgusuna tanı konulması öngörülmektedir (11). Akciğer kanserli olguların beş yıl sağ kalım oranlarında, uzun yıllardır, tedavi üzerine yapılan çok sayıda çalışmaya ve yeni geliştirilen tedavi yöntemlerine rağmen belirgin bir artış sağlanamamıştır. Gelişmiş ülkelerde %15 civarı, ülkemizde ise %9'dur (11; 12). Düşük sağ kalım oranlarının en önemli nedeni tanıda gecikmedir. Akciğer kanserli olgular genellikle öksürük, ağrı, kilo kaybı gibi semptomlar geliştikten sonra tanı almaktadır. Bu semptomların geliştiği hastalar çoğu zaman ileri evrededir ve tedavi sonuçları başarısızdır. Tanıda gecikme sorunu gelişmiş ülkelerde de mevcut olup Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) tarama başlamadan önceki yıllara ait rakamlara bakıldığında olguların sadece %16'sının lokal hastalık evresinde yakalandığı görülmektedir (12). Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi istatistik verilerine göre ise ülkemizde akciğer kanserli olgular %14.8 oranında erken evrede tanı almaktadır (13).

2.2. Etiyoloji

Akciğer kanseri etiyolojisinin anlaşılması, hastalıktan korunma ve risk faktörlerine yönelik önleyici stratejilerin geliştirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Hastalığın gelişiminde başlıca etiyolojik faktörler arasında sigara kullanımı, genetik yatkınlık, bireyin cinsiyeti ve yaşı, beslenme alışkanlıkları ile obezite, geçirilmiş ya da mevcut diğer akciğer hastalıkları, bazı enfeksiyonlar, çevresel maruziyetler ve mesleki etkenler yer almaktadır (14).

2.2.1. Sigara

Sigara kullanımı, akciğer kanseri gelişiminde en önemli risk faktörüdür ve olguların yaklaşık %90'ında etkilidir (14). Sigara dumanının akciğer kanseri ile ilişkili olabileceği ilk kez 1912 yılında dile getirilmiştir (15). Bu tarihten itibaren yapılan çok sayıda epidemiyolojik araştırma, sigara ile akciğer kanseri arasında güçlü bir nedensel bağ olduğunu göstermiş ve toplumsal düzeyde sigara kontrol politikalarının uygulanmasına öncülük etmiştir (16).

Kadın ve erkekler arasında sigara tüketim alışkanlıklarındaki farklar, cinsiyetlere göre akciğer kanseri görülme sıklığını da etkilemiştir (17). Kadınların sigara kullanım oranının artmasına paralel olarak bu gruptaki akciğer kanseri vakalarında da artış gözlenmiştir (18).

Uzun yıllar boyunca sigara içmiş bireylerde, hiç sigara kullanmamış kişilere göre akciğer kanserine yakalanma riski 10 ila 30 kat daha yüksektir (19). Risk, içilen sigara adedi ve kullanım süresi ile doğru orantılıdır (20). Ayrıca sigaraya başlama yaşı, içme şekli (derin inhalasyon gibi), sigaranın içerdiği katran ve nikotin oranı ile filtresiz sigara tüketimi gibi faktörler de riski belirgin şekilde artırabilir (21).

Sigaranın bırakılması ile birlikte akciğer kanseri riski zaman içinde azalmaya başlar. Bu azalma ilk beş yıl içinde belirginleşir ve uzun vadede %20 ila %90 arasında değişebilir. Sigarayı 15 yıl veya daha uzun süredir bırakmış bireylerde, aktif içicilere kıyasla akciğer kanseri gelişme riski %80-90 oranında azalmıştır. Ancak bu kişilerde risk, hiç sigara içmemiş bireylere göre hâlâ yüksektir (22).

Günümüzde dünyada bir milyardan fazla yetişkin sigara kullanmaktadır. Bunun yanı sıra, pasif sigara dumanına maruz kalmak da önemli bir halk sağlığı sorunudur. Özellikle sigara içmeyen bireylerde pasif maruziyet, hem akciğer kanseri hem de kalp damar hastalıkları riskini artırmaktadır (23).

2.2.2. Cinsiyet

Her ne kadar sigara içme oranı erkeklerde (%23,1) kadınlara (%18,3) kıyasla daha yüksek olsa da, iki cinsiyet arasındaki bu fark zamanla azalmaktadır (24).

Ayrıca, kadınların tütün ürünlerinin kanser yapıcı etkilerine erkeklere göre daha duyarlı oldukları gösterilmiştir (25).

2.2.3. Beslenme Şekli ve Obezite

Hollanda’da yürütülen büyük ölçekli bir kohort çalışmasında, sebze ve meyve açısından zengin beslenme alışkanlıklarının kanser gelişim riskinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (26). Renehan ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir meta-analiz ise, vücut kütle indeksi (VKİ) ile akciğer kanseri riski arasında ters yönlü bir ilişki bulunduğunu göstermiştir; bu bulgu, obezitenin potansiyel olarak koruyucu bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (27). Öte yandan, başka bir çalışmada sigara içen bireylerde bel çevresinin artması ile akciğer kanseri riski arasında pozitif bir ilişki saptanmış ve önceki bulgulara kıyasla farklılık ortaya konmuştur (28).

2.2.4. Diğer Akciğer Hastalıkları

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), özellikle erkek bireylerde akciğer kanseri gelişme riskinin artışıyla ilişkili bulunmuştur (29). Bununla birlikte, idiyopatik pulmoner fibrozis tanısı olan hastalarda da akciğer kanseri görülme sıklığının belirgin şekilde yüksek olduğu bildirilmektedir (30).

Geçmişte geçirilmiş bazı akciğer hastalıkları; özellikle pnömoni, tüberküloz ve bronşektazi gibi skar dokusu oluşumu ile iyileşen durumlar da akciğer kanseri gelişimi açısından önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (31; 32).

2.2.5. Çevresel ve Mesleki Etkenler

Birçok mesleki ve çevresel kanserojen maddeler akciğer kanseri riskini artırır. Bilinen en iyi mesleki faktörler asbest ve radondur (18). Asbeste maruz kalma süresi uzadıkça, akciğer kanseri gelişme riski de artış göstermektedir. Özellikle 20 yıl ve üzeri maruziyetlerde bu risk belirgin düzeyde yükselmekte olup, maruziyet süresinin yanı sıra yoğunluğu da riskin belirlenmesinde önemli bir faktördür (33). İnhalasyon yoluyla vücuda giren asbest lifleri, alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilir ve sonrasında demir içeren proteinöz bir materyalle kaplanarak küçük bronşiolle ve alveollerde birikir. Bu lifler vücuda girdikten sonra atılamaz ve dokularda kalıcı olarak depolanır (33).

2.3. Akciğer Kanseriinde Semptom ve Bulgular

Akciğer kanseri tanısı alan bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda, hastaların yalnızca yaklaşık %6'sının asemptomatik olduğu bildirilmiştir. Olguların %27'sinde doğrudan primer tümöre bağlı şikayetler izlenirken, %27'sinde iştahsızlık, kilo kaybı ve ateş gibi non-spesifik sistemik semptomlar ön plandadır. Hastaların %32'sinde ise, genellikle metastatik hastalık varlığını düşündüren semptomlar ortaya çıkmıştır (34).

Akciğer kanserinde en sık bildirilen başlangıç semptom ve bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir (34).

Tablo 1. Akciğer Kanseriinde Başlangıç Semptom ve Bulguları (34)

Semptom ve Bulgular	Yaklaşık Görülme Sıklığı (%)
Öksürük	75
Kilo kaybı	68
Nefes darlığı	58–60
Göğüs ağrısı	45–49
Hemoptizi	29–35
Kemik ağrısı	25
Çomak parmak	20
Ateş	15–20
Kuvvetsizlik	10
Süperior Vena Kava Sendromu	4
Disfaji	2
Wheezing, Stridor	2

Tanı anında, akciğer kanseri hastalarının yaklaşık dörtte üçü en az bir semptom göstermektedir (35). Akciğer kanserinde tanı esnasında gözlenen semptomların dağılımı ve görülme sıklıkları Tablo 2'de ayrıntılı olarak sunulmuştur (36).

Tablo 2. Akciğer kanserinde tanı esnasında gözlenen semptomların dağılımı ve görülme sıklıkları (36)

Semptom	Görülme Sıklığı (%)
Öksürük	45–75
Kilo kaybı	46–68
Nefes darlığı (dispne)	37–58
Göğüs ağrısı	27–49
Hemoptizi	27–29
Ses kısıklığı	8–18

2.3.1. Kanserın İnratorasik Etkileri

Akciğer kanserinin intratorasik etkilerine bağılı olarak en sık karşılaşılan semptomlar; öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı ve dispne (nefes darlığı) şeklindedir (35).

2.3.1.1. Öksürük

Tanı anında hastaların %50 ila %75'inde öksürük semptomu mevcuttur. Bu belirti özellikle santral hava yollarının tutulduğu skuamöz hücreli karsinom ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olgularında daha yaygındır (37). Sigara içen ya da sigarayı bırakmış bireylerde yeni başlayan inatçı öksürük, akciğer kanseri açısından önemli bir uyarı işareti olmalıdır (35).

2.3.1.2. Dispne

Dispne, akciğer kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %25–40'ında gözlemlenen yaygın bir semptomdur (37). Hava yolu tıkanıklığı, obstrüktif pnömoni, atelektazi, lenfanjitik yayılım, tümör embolisi, plevral efüzyon, perikardiyal tamponad veya pnömotoraks gibi çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkabilir (35).

2.3.1.3. Göğüs Ağrısı

Hastaların %20–40'ında göğüs ağrısı görülür ve bu ağrı genellikle primer tümörün yer aldığı torasik bölgede daha belirgindir (37). Genç bireylerde daha sık

rastlanan bu ağrı; parietal plevra, göğüs duvarı veya mediastene tümör infiltrasyonu, obstrüktif pnömoni ya da pulmoner emboli ile ilişkili olabilir (38).

2.3.1.4. Hemoptizi

Hemoptizi; tümör nekrozu, mukozal ülserasyon, pulmoner emboli veya obstrüktif pnömoni gibi nedenlerle hastaların önemli bir kısmında gelişebilen bir semptomdur (13).

2.3.1.5. Ses Kısıklığı

Laringeal sinirin (nervus recurrens) tümör tarafından tutulması sonucu akciğer kanserli bireylerde ses kısıklığı meydana gelebilir (39).

2.3.1.6. Plevral Tutulum

Plevral metastaz, plevral efüzyon olmaksızın yalnızca plevral kalınlaşma şeklinde veya malign plevral efüzyonla kendini gösterebilir. Bu durum, nefes darlığı ve öksürük gibi semptomlara yol açabilir; ancak plevral tutulumlu hastaların yaklaşık dörtte biri asemptomatik kalabilir (40). Öte yandan, plevral efüzyonlar her zaman maligniteye bağlı olmayıp; lenfatik tıkanıklık, atelektazi veya postobstrüktif pnömoni sonucunda benign özellik gösterebilir (35).

2.3.1.7. Superior Vena Cava (SVC) Sendromu

Mediastinal tümör kitlelerinin baskısı nedeniyle gelişen superior vena cava (SVC) sendromu tipik olarak dispne ile ortaya çıkar. Öksürük, disfaji ve göğüs ağrısı gibi semptomlar eşlik edebilir. Fizik muayenede yüz ödemi, boyun venlerinde dolgunluk ve toraksın üst bölgesinde belirgin yüzeyel venler izlenebilir. SVC sendromu özellikle KHAK olgularında sık görülür ve tümörün uygun tedavisi sonrasında semptomlarda gerileme gözlenebilir (41).

2.3.1.8. Pancoast Tümörü (Pancoast Sendromu)

Akciğerin üst sulkusundan kaynaklanan tümörlerin neden olduğu bu klinik tablo, sıklıkla omuzda başlayan ve kol, skapula veya el parmaklarına yayılan ağrı ile

karakterizedir. Ayrıca Horner sendromu, kostal hasar ve el kaslarında atrofi gibi bulgular da eşlik edebilir. Pancoast tümörleri en sık skuamöz hücreli karsinom alt tipinde görülmektedir (35).

2.3.2. Ekstratorasik Yayılıma Bağlı Semptomlar

Akciğer kanseri, sıklıkla uzak metastaz yapma eğilimindedir. En yaygın metastaz bölgeleri karaciğer, adrenal (sürrenal) bezler, kemikler, beyin ve karşı akciğerdir. Kadınlarda plasenta dışında hemen her organa yayılım gösterebilen bu kanser türü, erkeklerde testis dışında tüm organlara metastaz yapabilmektedir (42).

2.3.3 Paraneoplastik Sendromlar

Paraneoplastik sendromlar, akciğer kanserinin doğrudan tümör dokusunun veya metastatik lezyonların oluşturduğu fiziksel etkilerden bağımsız olarak, diğer organ ve sistemlerde ortaya çıkan bozukluklardır. Bu sendromlar özellikle küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) daha sık görülmektedir (43; 44).

2.4. Akciğer Kanserinin Histolojik Sınıflandırılması

DSÖ, akciğer tümörlerini köken aldıkları hücre tiplerine ve histolojik alt türlerine göre Tablo 3.1’de sınıflandırmıştır: (45)

Tablo 3.1. Akciğerin Histolojik Tümör Sınıflaması (45)

Tümör Grubu	Alt Tipler ve Özellikler
Epitelyal Tümörler	Adenokarsinomlar Lepidik, Asiner, Papiller, Mikropapiller, Solid tip Müköz ve miks varyantlar Fetal, enterik, kolloid alt tipler Preinvaziv lezyonlar: Atipik adenomatöz hiperplazi, Adenokarsinoma in situ (müköz / nonmüköz)
	Skuamöz Hücreli Karsinomlar Keratinize, non-keratinize, bazaloid alt tipler Preinvaziv: Skuamöz hücreli karsinoma in situ

Tümör Grubu	Alt Tipler ve Özellikler
Nöroendokrin Tümörler	-Küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK), kombine KHAK -Büyük hücreli nöroendokrin karsinom -Tipik ve atipik karsinoid tümörler -Preinvaziv: Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi
Diğer Karsinomlar	- Büyük hücreli karsinom - Adenoskuamöz karsinom - Skuamöz-bazaloid ve sarkomatoid varyantlar - Karsinosarkom, pulmoner blastoma - NUT karsinomu, lenfoepitelyoma benzeri karsinom
Tükürük Bezi Tipi Tümörler	- Mukoepidermoid karsinom - Adenoid kistik karsinom - Pleomorfik adenom
Papillomlar ve Adenomlar	- Skuamöz papillom (ekzofitik / invert tip) - Glandüler / miks papillom - Sklerozan pnömositom - Mukoza gland adenomları
Mezenkimal Tümörler	- Hamartom, kondroma - PEComa (benign / malign), lenfanjiyomyomatozis - İnflamatuvar miyofibroblastik tümör - Pulmoner blastoma - Epiteloid hemanjiyotelyoma - Myoepitelyal tümörler
Lenfoid ve Histiositik Tümörler	- MALT lenfoma - Diffüz büyük B hücreli lenfoma - Lenfomatooid granülomatozis - Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz - Erdheim–Chester hastalığı
Ektopik Kökenli Tümörler	- Germ hücreli tümörler (matür / immatür teratom) - İntrapulmoner timoma - Pulmoner menenjiyoma - Melanoma
Metastatik Tümörler	-Akciğere sekonder olarak gelişen metastatik tümörler

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %95'i, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ya da küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak sınıflandırılmaktadır. Bu ayırım, hastalığın evrenmesi, tedavi planlaması ve prognozun belirlenmesi açısından klinik olarak büyük önem taşır. (35) Diğer daha nadir histolojik tipler, akciğer malignitelerinin yalnızca %5'ini oluşturmaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) ise Tablo 3.2'de sınıflandırılmıştır (46).

Tablo 3.2. Akciğer Kanseri Histolojik Alt Tipleri

Alt Tip	Tanım / Özellik	Görülme Sıklığı
Adenokarsinom	Periferik, sigarayla zayıf ilişkili	%40–50
Skuamöz Hücreli	Santral yerleşimli, sigarayla güçlü ilişkili	%25–30
Küçük Hücreli Kanser	Agresif, erken yayılım gösterir	%15
Büyük Hücreli	Ayırt edici özelliği az, hızlı büyüyen	%5–10

2.4.1. Adenokarsinom

Akciğer kanseri olgularının önemli bir bölümünü adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Tüm akciğer karsinomlarının yaklaşık %30–50'sini temsil eden bu tümörler, özellikle periferik yerleşim gösterme eğilimindedir ve olguların %75'inde akciğerin dış bölgelerinde saptanır. Adenokarsinomlar sigara içen bireylerde görülebilse de, sigara kullanmayanlarda en sık karşılaşılan akciğer kanseri alt tipidir. Klinik ve radyolojik olarak genellikle akciğerin periferik ve subplevral bölgelerinde lokalize olur (46; 47).

2.4.2. Skuamöz Hücreli Karsinom

Adenokarsinomdan sonra en sık görülen akciğer kanseri alt tipi olan skuamöz hücreli karsinom, akciğer karsinomlarının yaklaşık %25–40'ını oluşturur. Bu tümörler genellikle santral yerleşimli olup bronşların yakınında ortaya çıkar; ancak nadiren periferik yerleşimli formları da görülebilir. Akciğer kanseri alt tipleri arasında kaviteasyon yapma olasılığı en yüksek olan tümörlerdir. Sigara ile olan ilişkileri oldukça güçlüdür ve vakaların %90'ından fazlasında sigara kullanımı ile bağlantı kurulmuştur. Tümörlerin santral yerleşimi nedeniyle sıklıkla bronş lümenine

doğru büyüyerek obstrüktif pnömoni, atelektazi gibi komplikasyonlara yol açabilirler. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Klinik seyri genellikle diğer akciğer kanserlerine göre daha yavaştır ve uzak metastaz yapma eğilimi daha düşüktür. Bu nedenle lokal invazyon bulgularına daha sık rastlanır (48; 49; 50).

2.4.3. Büyük Hücreli Karsinom

Büyük hücreli karsinom (BHK), akciğer kanserlerinin yaklaşık %9'unu oluşturan nadir ancak önemli bir alt tiptir. Histolojik olarak büyük çekirdekli, belirgin nükleoluslu ve orta derecede sitoplazmalı tümör hücrelerinden oluşur. Genellikle akciğerin periferik bölgelerinde lokalize olur. Diğer küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinden (KHDAK) klinik, radyolojik veya sitolojik açıdan belirgin şekilde ayırt edilebilecek özgün bir özellik göstermemektedir (51). Ancak, plevra, göğüs duvarı ve çevresindeki yumuşak dokulara invazyon gösterme potansiyeli bulunmaktadır (52).

2.4.4. Küçük Hücreli Karsinom

Küçük hücreli akciğer karsinoması, tüm bronkojenik karsinomların yaklaşık yüzde 15'ini oluşturur. Bu tip karsinom, sigara içimi ile güçlü bir korelasyon gösterir ve asla sigara içmeyen kişilerde son derece nadirdir. Ortalama sağkalım oldukça kötüdür (53).

2.5. Akciğer Kanseri Evreleme

Akciğer kanserinde tümör, nodül ve metastaz (TNM) evreleme sistemi, hastalığın yayılım derecesini belirlemek için uluslararası kabul gören standart bir sınıflama yöntemidir (54).

- **T sınıflaması**, primer tümörün boyutunu, lokal invazyon düzeyini ve anatomik yayılımını tanımlar; ayrıntılı sınıflama Tablo 4'te sunulmuştur.
- **N sınıflaması**, toraks içerisindeki bölgesel lenf nodlarının metastatik tutulum durumunu değerlendirir ve Tablo 5'te detaylandırılmıştır.
- **M sınıflaması**, toraks içi veya dışındaki uzak metastatik hastalık varlığını ve yayılımını gösterir; ilgili bilgiler Tablo 6'da yer almaktadır (55).

Tablo 4. Akciğer Kanserinde T Sınıflaması (55)

T evresi	Tanım
Tx	Primer tümörün saptanamaması veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin varlığı ile doğrulanan ancak görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile saptanamayan tümör
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	En geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer veya viseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşunda daha proksimal invazyon bulgusu olmayan tümör (örneğin ana bronşa ulaşmamış)
T1mi	Minimal invaziv (≤ 1 mm) adenokarsinom
T1a	En geniş çapı ≤ 1 cm olan tümör
T1b	En geniş çapı >1 cm ancak ≤ 2 cm olan tümör
T1c	En geniş çapı >2 cm ancak ≤ 3 cm olan tümör
T2	En geniş çapı >3 cm ancak ≤ 5 cm olan tümör veya aşağıdaki özelliklerden en az biri ile birlikte olan tümör:– Kariniaya olan uzaklıktan bağımsız olarak ana bronş tutulumu– Viseral plevra invazyonu– Hiler bölgede atelektazi veya obstrüktif pnömoni oluşturan, akciğerin tümünü kapsamayan tutulum
T2a	En geniş çapı >3 cm ancak ≤ 4 cm olan tümör
T2b	En geniş çapı >4 cm ancak ≤ 5 cm olan tümör
T3	En geniş çapı >5 cm ancak ≤ 7 cm olan tümör veya aynı lob içinde ayrı bir nodül(ler) varlığı veya tümörün göğüs duvarı (superfisyal tümör hariç), frenik sinir, parietal plevra gibi yapıları invaze etmesi
T4	En geniş çapı >7 cm olan tümör veya aynı akciğer lobu dışında farklı loblarda tümör nodülü(leri) varlığı veya tümörün diyafragma, mediastin, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra cismi veya karina gibi yapılara invazyonu olması

Tablo 5. Bölgesel Lenf Nodu (N) Sınıflaması (55)

N evresi	Tanım
Nx	Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi
N0	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok
N1	Aynı taraf peribronşial, hiler lenf nodları veya doğrudan tümöre bitişik intrapulmoner nodlarda metastaz varlığı
N2	Aynı taraf mediastinal veya subkarinal lenf nodlarında metastaz varlığı
N3	Karşı taraf mediastinal, karşı taraf hiler, supraklaviküler (ipsilateral veya kontralateral) lenf nodlarında metastaz varlığı

Tablo 6. Uzak Metastaz (M) Sınıflaması (55)

M evresi	Tanım
M0	Uzak metastaz yok
M1a	Karşı akciğerde ayrı bir tümör nodülü, plevral veya perikardiyal nodül varlığı veya malign plevral/perikardiyal efüzyon
M1b	Tek ekstratorasik metastatik odak (tek organ veya tek bölge)
M1c	Birden fazla ekstratorasik metastatik odak veya çoklu metastatik bölgeler varlığı

Tablo 7. TNM Sınıflamasına Göre Klinik Evrelemeye Bağlı Sağkalım Oranları (56)

Evre	24. Ay Sağkalım (%)	48. Ay Sağkalım (%)
IA1	97%	92%
IA2	94%	83%
IA3	90%	77%
IB	87%	68%
IIA	79%	60%
IIB	72%	53%
IIIA	55%	39%
IIIB	44%	26%
IIIC	41%	16%
IVA	23%	10%
IVB	12%	0%

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hastalarının evrelendirilmesinde TNM sınıflaması, cerrahi tedavi uygulanabilen hastalarda kullanılmakla birlikte; çoğu hastanın cerrahi için uygun olmaması, basitliği ve klinik faydası nedeniyle iki aşamalı bir evreleme sistemi daha yaygın şekilde tercih edilmektedir (57).

Bu sınıflamaya göre, **sınırlı hastalık** tümörün aynı taraf hemitoraks ve bölgesel lenf nodları ile sınırlı olduğu (yaklaşık TNM evreleri I–IIIB), **yaygın hastalık** ise karşı hemitoraks tutulumu, uzak organ metastazları veya malign perikardiyal/plevral efüzyonların varlığı ile tanımlanır.

2.6. Akciğer Kanseri Girişimsiz Tanı Yöntemleri

2.6.1. Akciğer Radyografisi

Akciğer radyografisi, akciğer kanserinde tanı ve evreleme sürecinde tek başına yeterli bir yöntem olmamakla birlikte; kolay ulaşılabilirliği, düşük maliyeti ve minimum radyasyon dozu ile olası malignite hakkında ön bilgi sağlaması açısından değerlidir (58). Bu nedenle, akciğer kanserinden şüphelenildiğinde sıklıkla ilk başvuru olan görüntüleme yöntemidir.

2.6.2. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT), hastalığın derecesinin değerlendirilmesi, KHDAK'lı hastalarda uygun girişimsel yöntemlerin seçimi ve biyopsi alanlarının belirlenmesi açısından önemli avantajlar sunar. Göğüs ve adrenalleri de kapsayan üst abdomen BT'si, tümör boyutunun ve potansiyel lenf nodu metastazlarının karakterizasyonunda kullanılır. Ayrıca, abdomen veya beyine yönelik yapılan BT incelemeleri, potansiyel ekstratorasik metastazların tespit edilmesine yardımcı olur (58).

2.6.3. Pozitron Emisyon Tomografisi

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), anatomik değil, metabolik bilgi sağlayarak malign ve benign lezyonları ayırt etmede önemli rol oynar (58). Malign dokular, artmış glukoz metabolizması gösterdiğinden PET taramalarında hipermetabolik odaklar olarak belirginleşir (46). PET, BT'ye kıyasla malign

lezyonları benign lezyonlardan daha doğru bir şekilde ayırt edebilir; ancak tümörlerin lokal boyutunun değerlendirilmesinde yetersiz kalabilir (59). Akciğer kanserinde özellikle KHDAK olgularında tercih edilmektedir. Mediastinal lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde PET'in tanısal duyarlılığı yüksektir. (46). Ancak, inflamatuvar lezyonlara bağlı sahte pozitif sonuçlar oluşabileceği unutulmamalıdır (58).

2.6.4. Manyetik Rezonans (MR)

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme; semptomlar veya BT bulgularına dayanarak beyin metastazı, adrenal metastaz, mediastinal invazyon, göğüs duvarı invazyonu veya spinal kord invazyonu şüphesi varlığında en faydalı görüntüleme yöntemlerinden biridir (58).

2.6.5. Balgam Sitolojisi

Balgam sitolojisi, uygun hastalarda tanı koymak amacıyla başvuru alan non-invaziv bir yöntemdir (60). Bu yöntem, santral yerleşimli bronş kanserlerinde periferik bronş kanserlerine kıyasla daha yüksek oranda pozitif sonuç vermektedir (61).

2.7. Akciğer Kanserinde Girişimsel Tanı Yöntemleri

2.7.1. Bronkoskopi

Bronkoskopi, akciğer kanserinde tümörün tanısı, evrelemesi ve tedavi planlaması amacıyla yaygın olarak kullanılan temel girişimsel yöntemlerden biridir (61). İşlem sırasında sitolojik veya histolojik örnek elde etmek için bronş lavajı, bronş fırçalama, biyopsi ve transbronşiyal iğne aspirasyonu gibi teknikler tek başına veya kombinasyon halinde uygulanabilir (62).

2.7.2. Transtorasik İğne Aspirasyonu

Periferik akciğer lezyonlarında floroskopi veya bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde transtorasik iğne aspirasyonu yapılabilir. Bu yöntem, yüksek doğruluk oranları ile tanı koydurabilmekle birlikte; pnömotoraks en sık görülen komplikasyondur ve işlem sonrası olguların yaklaşık %30'unda gelişir. Ancak, bu

pnömotoraksların yalnızca %15'inden daha azında toraks tüpü yerleştirilmesi gerekliliği doğar (38).

2.7.3. Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi

Video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS); kesin tanı konulamayan periferik nodüller, plevral kalınlaşmalar ve efüzyonlar ile mediastinal veya hiler lenf nodlarının örneklenmesi amacıyla kullanılan, minimal invaziv bir cerrahi tekniktir (38). Hem tanı hem de bazı sınırlı rezeksiyon işlemleri için güvenli ve etkili bir alternatiftir.

2.8. Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları

2.8.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları

KHDAK tedavisi, hastalığın evresi ve bireyin performans durumu temel alınarak planlanmalıdır. Tanı konulan KHDAK hastalarının yalnızca küçük bir bölümü patolojik evre I veya II aşamasında saptanmaktadır (59).

Tablo 8. Akciğer kanserinde tedavi yaklaşımı (35; 59)

Akciğer kanser evresi	Tedavi yaklaşımı
Evre I	Hastalarda, en etkili tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Bu amaçla genellikle lobektomi veya pnömonektomi uygulanır. Cerrahi sonrası bazı olgularda adjuvan kemoterapi de gerekli olabilir.
Evre II	Evresinde yine cerrahi rezeksiyon temel tedavi seçeneğidir; ancak bu evrede genellikle cerrahiye ek olarak adjuvan kemoterapi uygulanması önerilir. Bazı hastalarda ayrıca radyoterapi de tedaviye eklenebilir.
Evre III	Hastalarda genellikle konkomitan (eş zamanlı) kemoradyoterapi tercih edilir. Alternatif olarak sekansiyel (ardışık) kemoterapi ve radyoterapi uygulanabilir. Cerrahi, yalnızca uygun seçilmiş vakalarda değerlendirilmektedir.
Evre IV	Hastalarda ise küratif tedavi mümkün değildir. Bu grupta sistemik tedavi (kemoterapi, immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler) temel yaklaşımı oluşturur. Ayrıca palyatif destek tedavileri de hastanın yaşam kalitesini artırmak amacıyla uygulanır.

2.8.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavi Yaklaşımı

KHAK, kemoterapiye yüksek düzeyde duyarlıdır ve bu nedenle sistemik kemoterapi tedavinin temelini oluşturur.

Tablo 9. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Evrelerine Göre Tedavi Yaklaşımı (35)

KHAK Evresi	Tedavi Yaklaşımı
Sınırlı Evre	Kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu tercih edilmektedir; bu kombinasyonun tek başına kemoterapiye göre sağkalımı anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiştir.
Yaygın Evre	Başlangıç tedavisi genellikle sistemik kemoterapiden oluşur. Tam veya kısmi yanıt veren yaygın evre hastalarda, ek radyoterapi uygulanması sağkalım ve hastalık kontrolünde fayda sağlayabilir.

2.9. Kanserlerde Skoring Sistemleri

Kanser hastalarında prognozun belirlenmesi, tedavi planlarının şekillendirilmesi ve risk sınıflaması yapılması amacıyla birçok skoring sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlar genellikle hastanın sistemik inflamasyon durumu, beslenme düzeyi, immün yanıt kapasitesi ve tümör özelliklerine göre değerlendirme yapmayı amaçlamaktadır. Aşağıda en sık kullanılan skoring sistemlerinden bazıları özetlenmiştir:

2.9.1. TNM Sınıflaması

TNM sistemi, tümörlerin anatomik yayılımını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş evrensel bir sınıflama sistemidir. "T" tümörün boyutunu ve çevre dokulara invazyonunu, "N" bölgesel lenf nodu metastazlarını ve "M" ise uzak metastaz varlığını ifade eder. TNM sınıflaması, akciğer kanseri dahil olmak üzere pek çok solid tümörde tedavi planlaması ve sağkalım öngörüsü açısından temel bir yapı sunar (56).

2.9.2. ECOG Performans Skoru

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu, kanser hastalarının genel fonksiyonel durumunu değerlendiren 0 ile 5 arasında değişen bir skoring sistemidir. Skor 0 olan birey tamamen bağımsızdır, skor 5 ise yaşamını

kaybetmiş hasta anlamına gelir. Tedaviye uygunluk, kemoterapi toleransı ve prognoz değerlendirmelerinde kullanılır (63).

2.9.3. Karnofsky Performans Skoru

Bu skarlama sistemi hastanın fiziksel fonksiyonlarını 0 ile 100 arasında derecelendirir. 100 tam fonksiyonel kapasiteyi, 0 ise ölümü temsil eder. Klinik araştırmalarda, özellikle ileri evre kanser hastalarının tedaviye uygunluğunu değerlendirmek amacıyla sıklıkla tercih edilir (64).

2.9.4. Prognostic Nutritional Index (PNI)

Prognostic Nutritional Index, hastanın beslenme ve immün durumunu değerlendiren bir skordur. Aşağıdaki formülle hesaplanır: $PNI = (10 \times \text{serum albümin [g/dL]}) + (0.005 \times \text{lenfosit sayısı [mm}^3\text{]})$ Düşük PNI değerleri, yetersiz beslenme ve bağışıklık sisteminin zayıf olduğunu gösterir ve genellikle kötü prognoz ile ilişkilidir. PNI, akciğer, gastrointestinal ve hepatobiliyer sistem kanserlerinde prognostik bir belirteç olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (65).

2.9.5. HALP Skoru

Hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit düzeylerine dayalı olarak hesaplanan entegre bir hematolojik ve nutrisyonel skarlama sistemidir. Formülü: $HALP = \text{Hemoglobin} \times \text{Albümin} \times \text{Lenfosit} / \text{Platelet}$ Sistemik inflamasyonun, immün yanıtın ve beslenme durumunun birlikte değerlendirilmesini sağlar. Özellikle gastrointestinal, renal ve solunum sistemi malignitelerinde araştırılmıştır. Düşük HALP skorları artmış mortalite ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (66; 67).

2.9.6. Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS)

Modified Glasgow Prognostic Score, sistemik inflamasyonu değerlendiren bir skarlama sistemidir. C-reaktif protein (CRP) ve serum albümin düzeylerine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılır: Modifiye Glasgow Prognostik Skoru (mGPS); CRP normal (<10 mg/L) ve albümin ≥ 35 g/L ise 0, CRP yüksek ve albümin ≥ 35 g/L ise 1, CRP yüksek ve albümin <35 g/L ise 2 olarak değerlendirilir ve özellikle akciğer ile gastrointestinal sistem malignitelerinde sağkalımı öngörmede kullanılır (68).

2.9.7. Nötrofil/Lenfosit ve Trombosit/Lenfosit Oranı (NLR ve PLR)

Bu oranlar, periferik kan sayımından elde edilen inflamasyon göstergeleridir. $NLR = \text{Nötrofil} / \text{Lenfosit}$, $PLR = \text{Platelet} / \text{Lenfosit}$ olarak hesaplanır. Artmış NLR ve PLR değerleri, immün supresyon ve inflamasyon göstergesi olarak kabul edilir ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Basit, ucuz ve yaygın olarak erişilebilir biyobelirteçlerdir (69).

2.9.8. Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII)

Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi, trombosit, nötrofil ve lenfosit değerlerinden elde edilen bir skor olup, şu şekilde hesaplanır: $SII = \text{Platelet} \times \text{Nötrofil} / \text{Lenfosit}$ Daha kompleks bir inflamatuvar değerlendirme sunar. Hepatosellüler karsinom, kolorektal ve akciğer kanserlerinde prognoz belirteci olarak çalışılmıştır. Yüksek SII, zayıf immün yanıt ve kötü prognoz ile ilişkilidir (70).

2.9.9. Glasgow Prognostic Score (GPS)

Klasik GPS sistemi yalnızca iki biyobelirteç olan CRP ve albümin düzeylerine dayanır. mGPS'nin öncülü olarak kabul edilir. Yüksek CRP ($>10 \text{ mg/L}$) ve düşük albümin ($<35 \text{ g/L}$) düzeyleri GPS 2 ile puanlanır. Sistemik inflamasyonun ve malnütrisyonun basit bir göstergesidir (71).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Evreni

Bu çalışma, retrospektif ve tanımlayıcı kesitsel bir araştırma olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yetişkin Acil Servisine 01.01.2018 ile 31.12.2023 tarihleri arasında başvuran hastalar dâhil edildi. Hasta verileri, hastane bilgi yönetim sistemi olan “Probel” programı üzerinden ICD-10 kodlamasına göre geriye dönük olarak tarandı.

3.2. Hasta Seçimi

İlk aşamada toplam 630 hastanın tıbbi kayıtları incelendi. Belirlenen dâhil edilme ve dışlanma kriterlerine göre uygun olmayan hastalar elendikten sonra çalışmaya dâhil edilen nihai örneklem sayısı 465 olarak belirlendi.

3.2.1. Dâhil edilme kriterleri:

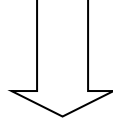
Çalışmaya dâhil edilme kriterleri; 18 yaş ve üzeri olmak, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yetişkin Acil Servisi’ne başvurmuş olmak, patolojik olarak doğrulanmış akciğer kanseri tanısına sahip olmak, hastaneye yatışı yapılmış ve klinik tedavi süreci tamamlanmış olmak ile tıbbi kayıtlarda eksiksiz klinik ve laboratuvar verilerinin bulunması şeklinde belirlenmiştir.

3.2.2. Dışlanma kriterleri:

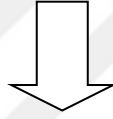
Dışlanma kriterleri; yetersiz klinik veri (eksik laboratuvar sonuçları), 18 yaşın altında olmak, metastatik akciğer kanseri dışında başka bir malignite tanısının bulunması ve akut enfeksiyon ya da immünosupresif tedavi gerektiren hastalıkların varlığı olarak tanımlanmıştır.

Belirlenen kriterler doğrultusunda, patolojik tanısı olmayan 105 hasta, eşzamanlı farklı kanser türü saptanan 21 hasta ve eksik laboratuvar verisi bulunan 39 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Sonuç olarak, toplam 465 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Hasta seçim süreci Şekil 1’de gösterilmiştir.

01.01.2018 - 31.12.2023 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yetişkin Acil Servisine başvuran ve hastane bilgi yönetim sistemi (Probel) ICD-10 kodlamasına göre belirlenen 630 hasta değerlendirildi.



Patolojik tanısı olmayan 105 hasta,
Eşzamanlı farklı kanser türüne sahip 21 hasta,
Eksik laboratuvar verisi bulunan 39 hasta çalışmadan dışlandı.



Dâhil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan
toplam 465 hasta çalışmaya dahil edildi.

Şekil 1. Hasta seçim akış şeması

3.2.3. Verilerin Toplanması

Çalışmada, her hastaya ait demografik özellikler (yaş, cinsiyet), hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit düzeyleri ile hastane içi mortalite durumu (hayatta/exitus) kaydedilmiştir.

Araştırmada iki farklı prognostik skorelama yöntemi kullanıldı:

$HALP = \text{Hemoglobin (g/dL)} \times \text{Albümin (g/dL)} \times \text{Lenfosit (sayı/}\mu\text{L)} / \text{Trombosit (sayı/}\mu\text{L)}$

$PNI = (10 \times \text{Albümin (g/dL)}) + (0,005 \times \text{Lenfosit (sayı/}\mu\text{L)})$

3.3. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 27.0 yazılımı kullanılarak yapıldı.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiş, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde ise non-parametrik testler kullanılmıştır; bu kapsamda iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, çoklu grup karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Nitel bağımsız verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmış olup, $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

Hastane içi mortaliteyi öngörmedeki ayırt edici gücü değerlendirmek amacıyla: hemoglobin, albümin, lenfosit, trombosit, HALP skoru, PNI skoru ve yaş değişkenleri için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi gerçekleştirilmiş, ROC eğrisi altında kalan alan (AUC - Area Under the Curve) değerleri hesaplanmıştır. Değişkenlerin hastane içi mortaliteyi öngörmedeki ayırt edici gücü, AUC değerlerine göre; 0,90–1,00 arası “mükemmel”, 0,80–0,90 arası “çok iyi”, 0,70–0,80 arası “orta” ve 0,50–0,70 arası ise “zayıf” olarak sınıflandırılmıştır. Her bir değişken için en uygun cut-off değeri, Youden İndeksi [Sensitivity + Specificity - 1] esas alınarak belirlenmiş; bu eşik noktalarında duyarlılık (sensitivity) ve özgüllük (specificity) değerleri ayrıca raporlanmıştır. Ayrıca, HALP ve PNI skorlarının hastane içi mortalite üzerindeki bağımsız etkilerini değerlendirmek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulanmıştır.

3.4. Etik Onay

Çalışmaya başlamadan önce, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 19.06.2025 tarihli ve 225 sayılı onay alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Grubu

01.01.2018 - 31.12.2023 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yetişkin Acil Servisi'ne başvuran toplam 630 hasta taranmıştır. Bu hastalardan, patolojik tanısı olmayan 105'i, eşzamanlı farklı kanser türü bulunan 21'i ve eksik laboratuvar sonuçlarına sahip 39'u dışlanmıştır. Belirlenen dâhil edilme ve dışlanma kriterlerine göre, toplam 465 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. (Hasta seçim süreci Şekil 1'de gösterilmiştir.)

4.2. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Bu çalışmaya toplam 465 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması **62,82 ± 11,41 yıl** olup, yaş aralığı **22 ila 91 yıl** arasında değişmekteydi. Cinsiyet dağılımı açısından hastaların **%82,6'sı erkek (n = 384)** ve **%17,4'ü kadın (n = 81)** idi. Erkek hastaların yaş ortalaması **62,60 ± 10,93 yıl**, kadın hastaların ise **63,86 ± 13,45 yıl** olarak hesaplandı.

Laboratuvar parametrelerine göre hastaların ortalama hemoglobin düzeyi **10,48 ± 2,30 g/dL** (3,70–17,50), albümin düzeyi **2,66 ± 0,67 g/dL** (0,80–5,44), lenfosit sayısı **0,96 ± 0,75 x10⁹/L** (0,04–4,98) ve trombosit sayısı **220,54 ± 133,71 x10⁹/L** (5,00–715,00) olarak saptandı.

Prognostik skorlamalar açısından hastaların **HALP skoru** ortalaması **15,33 ± 14,67** (0,71–94,80) ve **PNI değeri** ortalaması **31,41 ± 8,46** (13,05–66,10) olarak bulundu.

Hastaların son durumları değerlendirildiğinde, **345'i (%74,2)** hayatta iken, **120'si (%25,8)** hastane sürecinde yaşamını yitirmişti(exitus) (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Özellik	<i>n</i> = 465
Yaş (yıl, ortalama $\pm$ std, min–maks)	62.82 $\pm$ 11.41 (22.00–91.00) Erkek: 62.60 $\pm$ 10.93 (22.00–89.00) Kadın: 63.86 $\pm$ 13.45 (35.00–91.00)
Cinsiyet (erkek/kadın)	Erkek: 384 (%82.6), Kadın: 81 (%17.4)
Hemoglobin (ortalama $\pm$ standart sapma, min–maks)	10.48 $\pm$ 2.30 (3.70–17.50)
Albümin (ortalama $\pm$ standart, min–maks)	2.66 $\pm$ 0.67 (0.80–5.44)
Lenfosit (ortalama $\pm$ standart sapma, min–maks)	0.96 $\pm$ 0.75 (0.04–4.98)
Trombosit (ortalama $\pm$ standart sapma, min–maks)	220.54 $\pm$ 133.71 (5.00–715.00)
HALP puanı	15.33 $\pm$ 14.67 (0.71–94.80)
PNI değeri	31.41 $\pm$ 8.46(13.05–66.10)
Mortalite	Hayatta: 345 (%74.2), Exitus: 120 (%25.8)

4.3. Verilerin Normal Dağılım Testi

Çalışmada kullanılan **Kolmogorov-Smirnov test** sonuçlarına göre, tüm değişkenlerde **p < 0,05** bulunmuş ve bu bulgular, normal dağılım varsayımının sağlanmadığını gösterildi. Bu nedenle, gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik olmayan test yöntemleri tercih edildi. Kolmogorov-Smirnov testi sonuçları Tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11. Kolmogorov-Smirnov testi sonuçları

Değişken	Ortalama $\pm$ SD	KS Test İstatistiği	p değeri
Yaş	62.82 $\pm$ 11.41	0.051	0.006
Hemoglobin	10.48 $\pm$ 2.30	0.070	<0.001
Albümin	2.66 $\pm$ 0.67	0.064	<0.001
Lenfosit	0.96 $\pm$ 0.75	0.112	<0.001
Trombosit	220.54 $\pm$ 133.71	0.053	0.003
HALP Skoru	15.33 $\pm$ 14.67	0.174	<0.001
PNI Skoru	31.41 $\pm$ 8.46	0.069	<0.001

4.4. Hayatta Olan ve Exitus Olan Hastalarda Değişkenlerin Karşılaştırılması (Mann-Whitney U Testi)

Hayatta olan (n=345) ve exitus olan (n=120) hastalar arasında klinik ve laboratuvar değişkenlerin dağılımı **Mann-Whitney U testi** ile karşılaştırıldı.

- Hayatta olan ve ex olan hastalar arasında **yaş değişkeni** açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,169).
- **Hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit** düzeyleri, hayatta olan hastalarda exitus olanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p<0,001).
- **HALP skoru**, hayatta olan hastalarda exitus olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0,011).
- **Prognostik Nutritional Index (PNI) değeri**, hayatta olan hastalarda exitus olan hastalara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p<0,001).

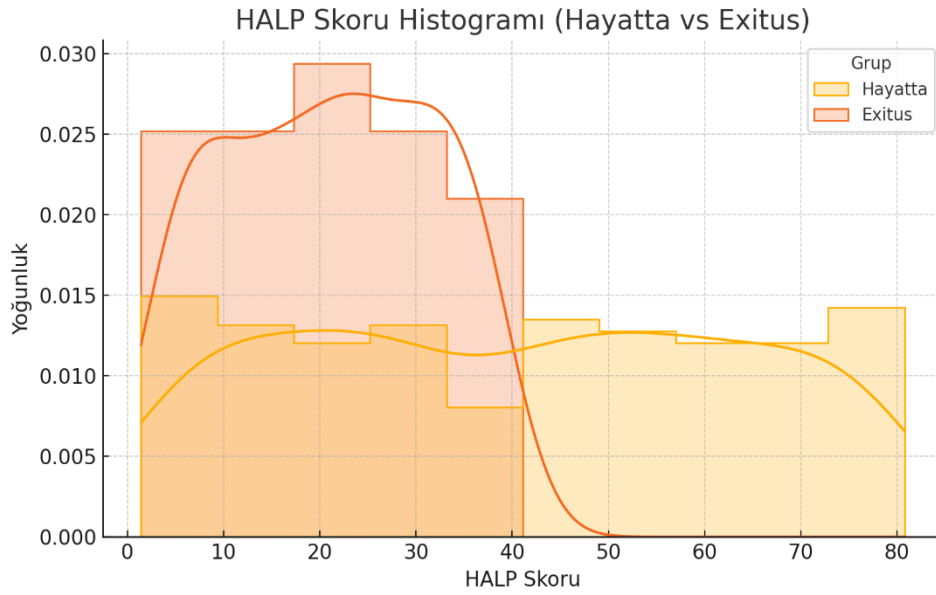
Bu bulgular, düşük hemoglobin, albümin ve lenfosit düzeylerinin yanı sıra düşük HALP ve PNI skorlarının hastane içi mortalite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Karşılaştırma sonuçları **Tablo 12’de** sunulmuştur.

Tablo 12. Mann-Whitney U Testi sonuçları

Değişken	Hayatta(n:345) Medyan(min-max)	Exitus(n:120) Medyan(min-max)	Mann-Whitney U	Z Değeri	p Değeri
Yaş	63,4 (23-91)	61,1 (22-88)	18.955,000	-1,377	0,169
Hemoglobin	10,6 (3,7-17,5)	9,7 (6,2-16,1)	15.457,000	-4,135	<0,001
Albümin	2,7 (0,8-5,44)	2,2 (1,1-4,03)	10.864,500	-7,757	<0,001
Lenfosit	0,9 (0,04-4,64)	0,7 (0,06-3,3)	14.723,000	-4,714	<0,001
Platelet	240,4 (5-715)	170,1 (5-565)	14.388,000	-4,978	<0,001
HALP	14,3 (1,2-81,6)	11,3 (0,71-39,8)	17.472,000	-2,546	0,011
PNI	32,5 (14,7-62,25)	26,1 (13,05-45,8)	10.103,000	-8,358	<0,001

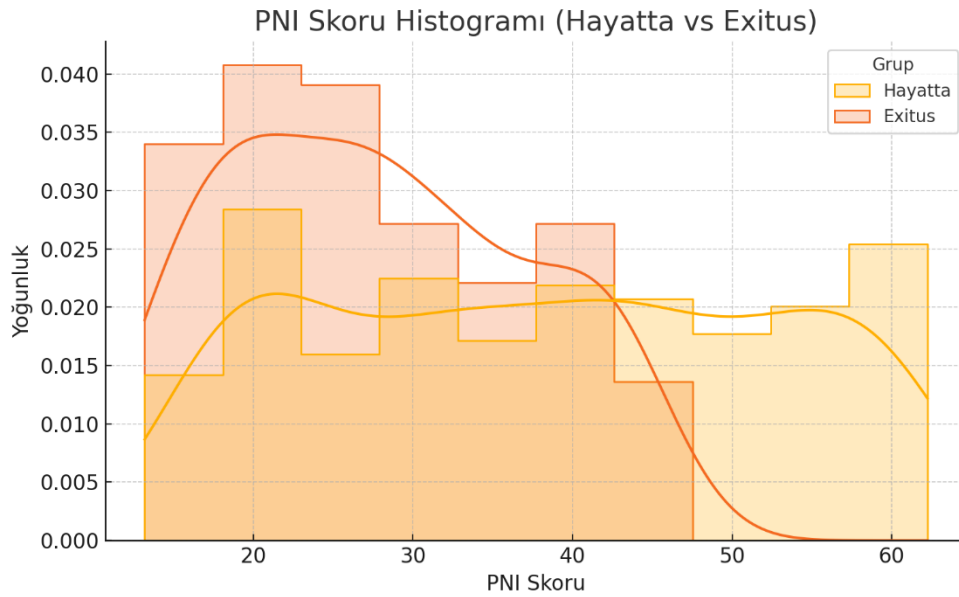
Şekil 2’te görüldüğü üzere, HALP skoru dağılımı hayatta kalan hastalarda daha geniş bir aralıkta ve yüksek değerlere doğru yayılım göstermektedir. Buna karşılık, exitus grubundaki hastalarda HALP skorları daha düşük değerler etrafında

yoğunlaşmıştır. Bu durum, yüksek HALP skorlarının sağkalım ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.



Şekil 2. HALP Skoru Histogramı (Hayatta vs Exitus)

Şekil 3’de gösterildiği gibi, PNI skoru hayatta olan hastalarda daha yüksek düzeylerde yoğunlaşmışken, exitus olan hastalarda PNI değerleri daha düşük aralıklarda toplanmıştır. Bu bulgu, düşük PNI skorlarının hastane içi mortalite ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.



Şekil 3. PNI Skoru Histogramı (Hayatta vs Exitus)

4.5. Cinsiyet ve Mortalite Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Erkek hastaların %72,9'u hayatta kalırken %27,1'i exitus, kadın hastaların ise %80,2'si hayatta, %19,8'i exitus olarak kaydedildi (Tablo 13).

Tablo 13. Cinsiyet Gruplarına Göre Mortalite Dağılımı

Cinsiyet	Hayatta (0)	Exitus (1)	Toplam	Beklenen Sayı (Hayatta)	Beklenen Sayı (Exitus)	% içinde (Cinsiyet bazlı)
Erkek	280	104	384	284,9	99,1	72,9% Hayatta 27,1% Exitus
Kadın	65	16	81	60,1	20,9	80,2% Hayatta 19,8% Exitus
Toplam	345	120	465	345,0	120,0	74,2% Hayatta 25,8% Exitus

- Pearson Ki-Kare testi $p = 0,171$ bulundu. Cinsiyet ile hayatta kalma/exitus olma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur sonucuna varıldı.
- Ek olarak uygulanan Continuity Correction, Likelihood Ratio, Linear-by-Linear Association ve Fisher's Exact Test sonuçları da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Cinsiyet ve Mortalite Arasındaki İlişkinin Ki-Kare Testi Sonuçları

Test Türü	Değer (Value)	Serbestlik Derecesi (df)	Anlamlılık (p-değeri)
Pearson Ki-Kare	1,877	1	0,171
Continuity Correction (Yates düzeltmesi)	1,514	1	0,219
Likelihood Ratio (Olasılık oranı testi)	1,966	1	0,161
Fisher's Exact Test	–	–	0,209 (2-tailed)
Linear-by-Linear Association	1,873	1	0,171

4.6. ROC Eğrisi Analizleri ile Mortalitenin Öngörüsü

Çalışmamızda, hastane içi mortaliteyi öngörmede hemoglobın, albümin, lenfosit, trombosit, HALP skoru, PNI ve yaş değişkenlerinin ayırt edici gücü, Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi analizi ile değerlendirildi. Analiz

sonucunda elde edilen AUC (Area Under the Curve), cut-off değerleri, duyarlılık ve özgüllük oranları **Tablo 15'te** özetlenmiştir. ROC eğrilerinin grafiksel gösterimi ise **Şekil 4** ve **Şekil 5'te** sunulmuştur.

Hemoglobin, albümin, lenfosit, trombosit, HALP skoru, PNI ve yaş değişkenlerinin mortaliteyi öngörmedeki ayırt edici güçleri ROC eğrisi analizi ile değerlendirildi. Tüm değişkenlerin AUC değerleri 0,5'in üstünde ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bulundu. En yüksek AUC değeri PNI skorunda saptanmış olup, 0,756 olarak hesaplandı. Test değişkenlerinde pozitif ve negatif gruplar arasında değer eşitlikleri (tie) olması nedeniyle, sonuçlarda hafif sapmalar olabileceği dikkate alınmalıdır.

HALP skoru için yapılan ROC analizinde, AUC değeri 0,578 olarak bulundu. Belirlenen cut-off değeri 19,83 olup, bu değerde duyarlılık %90, özgüllük %73 idi. Bu sonuçlar, HALP skorunun yüksek duyarlılığa rağmen düşük AUC değeri nedeniyle mortalite öngörüsünde sınırlı ayırt edici güce sahip olduğunu göstermektedir.

PNI skoru açısından AUC değeri 0,756 olarak hesaplandı. Mortalite öngörüsü için belirlenen cut-off değeri 31,47 idi. Bu eşik değerde duyarlılık %85, özgüllük %46 olarak bulundu. AUC değerinin orta düzeyde olması, PNI skorunun hastane içi mortaliteyi öngörmede nispeten daha güçlü bir prediktif güce sahip olduğunu düşündürmektedir.

Hemoglobin düzeyi (g/dL) için yapılan analizde, AUC değeri 0,627 idi. Cut-off değeri 10,42 olarak belirlendi. Bu eşikte duyarlılık %70, özgüllük %45 olarak hesaplandı. Hemoglobin düzeyinin mortalite ile ilişkili olabileceği düşünülse de, düşük AUC değeri nedeniyle sınırlı ayırt edici güce sahiptir.

Lenfosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$) için AUC değeri 0,644 olarak hesaplandı. Cut-off değeri 0,48 olup, bu eşikte duyarlılık %47, özgüllük %24 olarak bulundu. Düşük AUC, duyarlılık ve özgüllük değerleri birlikte değerlendirildiğinde, lenfosit sayısının mortalite öngörüsündeki performansı zayıf görünmektedir.

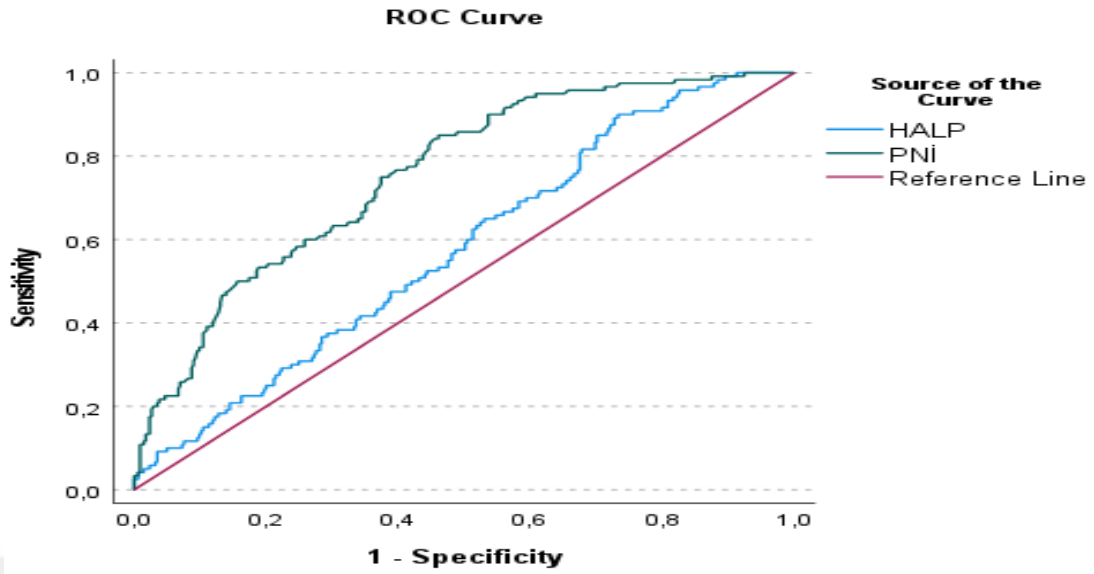
Trombosit (platelet) sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$) açısından AUC değeri 0,652, cut-off değeri ise 129.000 olarak bulundu. Bu değer için duyarlılık %47, özgüllük %23 olarak saptandı. Düşük özgüllük ve orta düzeyde AUC değeri trombosit sayısının prognostik değerini sınırlamaktadır.

Albümin düzeyi (g/dL) yönünden AUC değeri 0,738 olarak bulundu. Cut-off değeri 2,70 olup, bu eşikte duyarlılık %88, özgüllük %48 olarak hesaplandı. Albüminin yüksek duyarlılık göstermesi ve AUC'nin orta-yüksek düzeyde olması, bu parametrenin mortalite öngörüsünde anlamlı olabileceğini düşündürmektedir.

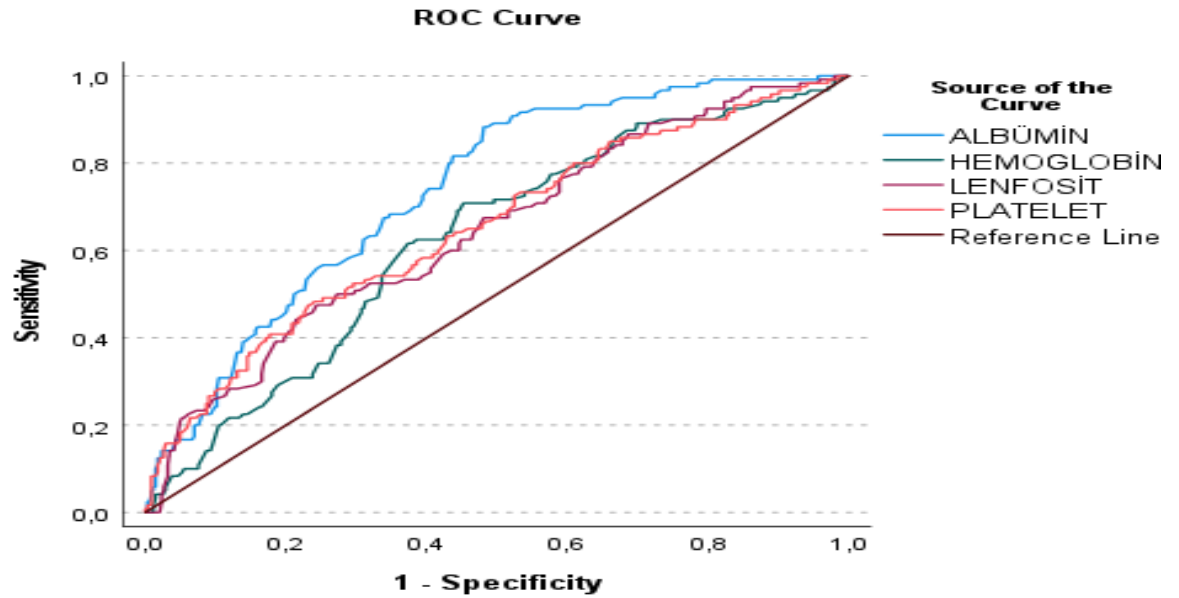
Sonuç olarak; HALP skoru, hemoglobin ve lenfosit düzeylerinin yüksek duyarlılık oranları dikkat çekmekle birlikte, düşük AUC değerleri bu değişkenlerin mortalite öngörüsünde sınırlı ayırt edici güce sahip olduğunu göstermektedir. Buna karşın, PNI ve albümin düzeyi daha yüksek AUC değerleriyle dikkat çekmiş ve bu parametrelerin prognostik değer taşıyabileceği anlaşılmıştır.

Tablo 15. Hemoglobin, albümin, lenfosit, platelet, HALP ve PNI değerlerinin ROC analizi sonuçları

Değişken	AUC	Cut-off Değeri	Anlamlılık (p-değeri)	Duyarlılık (Sensitivity)	Özgüllük (Specificity)
PNI	0,756	31,47	<0,001	85%	46%
HALP	0,578	19,83	0,011	90%	73%
Hemoglobin (g/dL)	0,627	10,42	<0,001	70%	45%
Lenfosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,644	0,48	<0,001	47%	24%
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,652	129,000	<0,001	47%	23%
Albümin (g/dL)	0,738	2,70	<0,001	88%	48%



Şekil 4. HALP ve PNI değerlerinin ROC eğrisinin mortaliteye göre analizi



Şekil 5. Hemoglobin, albümin, lenfosit, platelet değerlerinin ROC eğrisinin mortaliteye göre analizi

4.7. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Bulguları

Bu çalışmada, akciğer kanseri tanılı hastalarda hastane içi mortaliteyi etkileyen bağımsız değişkenleri belirlemek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Modelde bağımlı değişken olarak hastane içi mortalite (0=hayatta,1=exitus), bağımsız değişkenler olarak ise yaş, cinsiyet, hemoglobin,

albümin, lenfosit ve trombosit düzeyleri dahil edilmiştir. Modelin genel uyumu ve sınıflama performansına ilişkin bulgular Tablo 16’da özetlenmiştir.

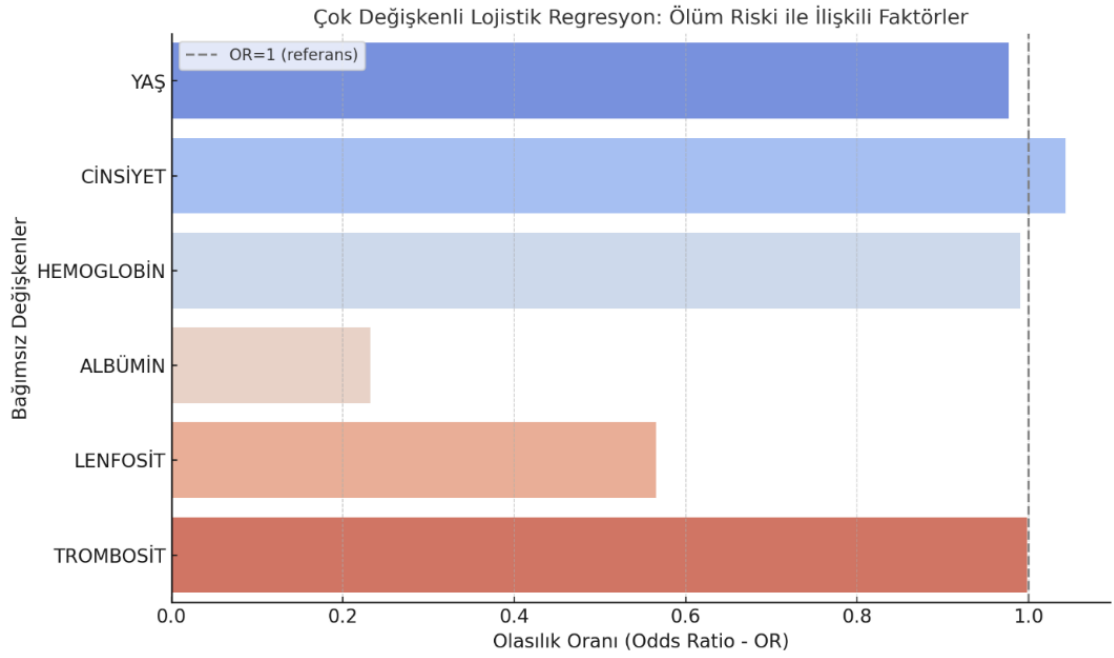
- Omnibus Testi sonuçlarına göre ($\chi^2 = 79,310$, $df = 2$, $p < 0,001$) kurulan model istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
- Nagelkerke R^2 katsayısı 0,230 olarak hesaplanmış olup, modelin mortalite değişkenindeki varyansın yaklaşık %23’ünü açıkladığı anlaşılmaktadır.
- Modelin genel doğru sınıflama oranı %75,7 olarak bulunmuştur.
- Hayatta kalım tahmininde doğruluk oranı %94,2 iken, exitus tahmini doğruluğu %22,5 düzeyinde kalmıştır.

Tablo 16. Lojistik Regresyon Modeli Analiz Özeti

Analiz Özeti	Değer
Omnibus Test (χ^2 , df , p)	79,310 ($df=2$), $p<0.001$
Nagelkerke R^2	0.230
Genel doğru sınıflama oranı	%75,7
Exitus tahmin doğruluğu	%22,5
Hayatta tahmin doğruluğu	%94,2

Modelde yer alan bağımsız değişkenler incelendiğinde, albümin düzeyindeki her bir birim artışın hastane içi mortalite riskini yaklaşık %77 oranında azalttığı saptanmıştır ($OR = 0,232$; $p < 0,001$). Lenfosit sayısı da anlamlı bir koruyucu etki göstermiştir ($OR = 0,565$; $p = 0,010$). Yaş değişkeni ise anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuş olup, her bir yaş artışı ile mortalite riskinin hafif düzeyde arttığı belirlenmiştir ($p = 0,022$). Cinsiyet, hemoglobin ve trombosit düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre bağımsız değişkenlerin ölüm riski ile ilişkili odds ratio (OR) değerleri Şekil 6’te görsel olarak sunulmuştur. Y ekseninde bağımsız değişkenler, X ekseninde ise OR değerleri yer almakta olup, $OR=1$ çizgisi değişkenin ölüm riskini değiştirmedığı noktayı göstermektedir. $OR < 1$ değeri, değişken arttıkça ölüm riskinin azaldığını; $OR > 1$ ise arttığını ifade etmektedir.



Şekil 6. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizine Göre Ölüm Riski ile İlişkili Faktörlerin Odds Ratio (OR) Dağılımı

4.7.1. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Bulguları: HALP ve PNI

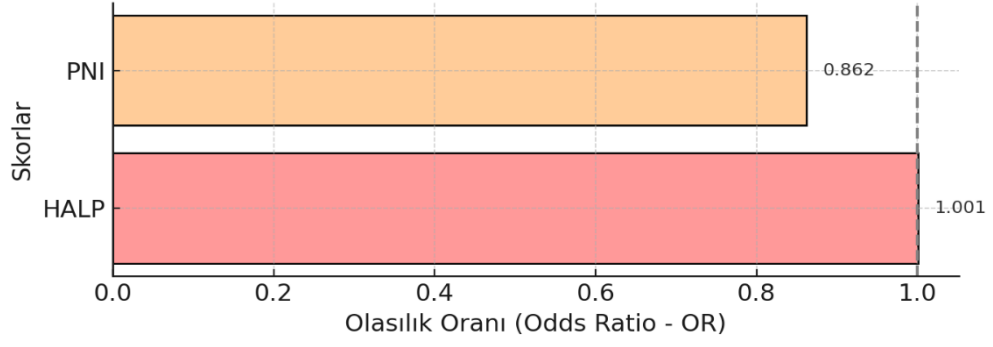
Ayrıca çalışmada, HALP ve PNI skorlarının hastane içi mortalite ile ilişkisini bağımsız olarak değerlendirmek amacıyla ayrı bir lojistik regresyon modeli oluşturulmuştur (Tablo 17, Şekil 7).

HALP skoru için $p = 0,947$ olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir. Bu durum, HALP skorunun bu hasta grubunda hastane içi mortaliteyi bağımsız olarak öngörmeye etkili bir değişken olmadığını göstermektedir.

Buna karşılık, PNI skoru için $p < 0,001$ olarak hesaplanmış ve anlamlı bulunmuştur. Her bir birimlik PNI artışının hastane içi mortalite riskini yaklaşık %13,8 oranında azalttığı ($OR = 0,862$) belirlenmiştir.

Tablo 17. HALP ve PNI Skorlarının Hastane İçi Mortalite ile İlişkisine Ait Lojistik Regresyon Bulguları

Değişken	B	p	Exp(B)
HALP	0.001	0.947	1.001
PNI	-0.148	<0.001	0.862
Sabit katsayı	3.279	<0.001	26.546



Şekil 7. HALP ve PNI Skorlarının Mortalite ile İlişkili OR Dağılımı

5.TARTIŞMA

Akciğer kanseri, dünya genelinde en önemli kanser ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir ve sağkalım oranlarında son yıllarda ancak sınırlı iyileşme sağlanabilmiştir (12). Çalışmamızda acil servise başvuran akciğer kanseri hastalarında HALP ve PNI skorlarının prognostik değerlerini inceledik. Elde ettiğimiz en önemli bulgu, PNI skorunun hastane içi mortaliteyi öngörmeye anlamlı ve bağımsız bir prediktör olduğunun saptanmasıdır. Buna karşın, HALP skorunun aynı hasta grubunda hastane içi mortaliteyi öngörmeye sınırlı olmasına rağmen bağımsız bir prognostik faktör olmadığı görülmüştür. Ayrıca sağ kalan hastaların hemoglobin, albümin ve lenfosit düzeylerinin, eksitus olan hastalara kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, beslenme durumu ve immün yanıt göstergelerinin akut dönemde bile hasta sonuçları üzerindeki etkisini ortaya koymakta ve malnütrisyon ile immünoşüpresyonun kötü prognozla ilişkili olduğuna dair mevcut literatürü desteklemektedir (7; 72).

Yaş faktörü incelendiğinde, çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması ~63 olup bu durum akciğer kanserinin çoğunlukla ileri yaş hastalığı olduğuna dair genel epidemiyolojik veriyle uyumludur (12; 14). Gelişmiş ülkelerde akciğer kanseri tanısı alan hastaların medyan yaşının 60'ların sonu ile 70'lerde olduğu bildirilmektedir (12; 14). Bizim kohortumuzda sağ kalan ve kaybedilen hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,169$). Bu bulgu, akut dönem hastane içi mortalite açısından kronolojik yaşın tek başına belirleyici olmayabileceğine işaret etmektedir. Nitekim geniş serili bazı çalışmalarda da ileri yaş tek başına güçlü bir prognostik faktör olmayabilirken, yaşın prognostik etkisinin daha çok komorbidite yükü ve tedavi kısıtları yoluyla dolaylı gerçekleştiği belirtilmiştir (37). Bununla birlikte, ileri yaş genellikle performans statüsünde bozulma ve tedavi toleransının azalması ile ilişkilidir. Performans durumu, kanser hastalarında prognozu belirlemede yaşın kendisinden daha kritik bir değişken olarak kabul edilmektedir (63; 64). Literatürde performans skalalarının prognostik önemine dair çalışmalar, özellikle zayıf performans skorlarının sağkalımı belirgin şekilde azalttığını ortaya koymuştur (63; 64). Dolayısıyla çalışmamızda yaş tek başına anlamlı bir ayırt edici olmasa da, bunun altında yatan nedenin benzer yaş grubundaki

hastaların genelinin ileri evre hastalık ve benzer performans düzeyine sahip olması olabileceği düşünülmüştür. Bu noktada, daha genç hastalarda dahi ileri evre akciğer kanserinin ciddi mortalite riski taşıdığı; benzer şekilde ileri yaştaki bazı hastaların ise biyolojik olarak daha “sağlıklı yaşlanmış” olmaları nedeniyle kısa vadede daha dirençli olabilecekleri akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızdaki olguların %82,6’sı erkek, %17,4’ü kadın idi ve bu dağılım, akciğer kanserinin uzun yıllar erkeklerde daha yüksek oranda görülmesinin bir yansımasıdır (10; 12). Sigara alışkanlığının erkeklerde tarihsel olarak daha yaygın olması, erkeklerde akciğer kanseri insidansının yüksek olmasının başlıca nedenidir (17; 24). Bununla birlikte, son yıllarda kadınlar arasında sigara kullanımının artmasıyla akciğer kanseri sıklığındaki cinsiyet farkının giderek azaldığı bildirilmiştir (17; 24). Nitekim kadınların tütünün karsinojen etkilerine erkeklere kıyasla daha duyarlı olabileceği, eşit sigara maruziyetinde kadınlarda akciğer kanseri gelişme riskinin daha yüksek seyrettiği bazı çalışmalarda ortaya konmuştur (25). Bu durum, kadın akciğer kanseri olgularının göreceli artışına da yansımıştır. Prognostik açıdan bakıldığında ise, çalışmamızda kadın ve erkek hastalar arasında hastane içi mortalite oranları açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Kısa dönemdeki bu benzerlik, aynı acil durum ile gelen ileri evre hastalarda cinsiyetin belirleyici olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Literatürde de evre ve tedaviye göre eşleştirilmiş analizlerde cinsiyetin tek başına güçlü bir prognostik faktör olmadığı, kadın hastaların daha genç yaşta adenokarsinom histolojisi ile başvurma eğiliminde olmaları gibi farklılıkların uzun dönem sağkalım üzerine bazı etkileri olabileceği ileri sürülmüştür (47). Ancak genel olarak, cinsiyet kaynaklı biyolojik farklılıkların (ör. hormonal faktörler, mutasyon profilleri) prognoza etkisi olsa da, bu etkinin büyüklüğü evre, performans durumu ve tedavi gibi faktörlerin gerisinde kalmaktadır (25; 47).

Çalışmamızın en önemli bulgularından biri, PNI skorunun prognostik değeridir. PNI, serum albümin düzeyi ile lenfosit sayısının bileşimiyle elde edilen bir indeks olup hastanın beslenme durumu ve immün fonksiyonuna dair pratik bir ölçüt sağlar. Bizim analizimizde PNI, hastane içi mortaliteyi öngörmede bağımsız bir belirteç olarak ortaya çıkmıştır. Bu bulgumuz, PNI’nin prognostik önemine işaret eden mevcut literatürle uyumludur. Örneğin, Chen ve arkadaşlarının bir sistematik

derlemesi ve meta-analizinde, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında düşük PNI skorunun daha kötü sağkalımla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (7). Benzer şekilde, ileri evre KHDAK hastalarında immün kontrol noktası inhibitörleriyle tedavi sonuçlarını değerlendiren yakın tarihli bir meta-analizde, düşük PNI düzeylerinin sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir (65). Bu çalışmalar, PNI'nin akciğer kanseri de dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde prognostik değer taşıdığını ortaya koymaktadır (73). PNI'nin güçlü yönü, kolay hesaplanabilir olması ve karmaşık olmayan parametreleri içermesidir; rutin tam kan sayımı ve biyokimya sonuçlarından elde edilebildiği için klinikte pratik bir risk sınıflama aracı olarak kullanılabilir (7). Nitekim çalışmamızda da PNI yüksek olan hastaların akut dönem prognozu daha iyi seyretmiştir. PNI'nin albümin ve lenfosit bileşenleri incelendiğinde, bu iki parametrenin de sağkalım üzerinde belirgin etkisi olduğu görülmüştür. Albümin, hastanın beslenme durumunu ve kronik hastalık yükünü yansıtırken; lenfosit sayısı immün sistemin gücüne işaret etmektedir. Düşük PNI, hipoalbüminemi ve lenfopeni kombinasyonunu gösterir ki bu durum, malnütrisyon ve immün yetmezliğin bir göstergesi olarak kötü prognoza zemin hazırlar (74; 75). Çalışmamızda PNI'nin yüksek prognostik değer göstermesi, esasen bu iki bileşenin (beslenme ve immünite) önemini vurgulamaktadır. Sonuçlarımız, PNI gibi basit bir skorun, acil serviste bile hastanın genel durumu ve kısa vadeli mortalite riski hakkında anlamlı öngörüler sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Diğer taraftan, HALP skoru çalışmamızda beklenenin aksine prognostik bir belirteç olarak öne çıkmamıştır. HALP skoru, hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit değerlerini entegre eden bir indeks olup literatürde çeşitli malignitelerde prognostik değerine dair yayınlar bulunmaktadır. Özellikle çeşitli solid tümörlerde ve bazı akciğer kanseri kohortlarında HALP skorunun sağkalımla ilişkili bulunduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Chen ve arkadaşlarının çok merkezli bir çalışmasında, yüksek HALP skorunun akciğer kanserli hastalarda daha iyi sağkalımla korele olduğu saptanmıştır (76). İmmünoterapi alan ileri evre KHDAK hastalarını inceleyen bir diğer araştırmada da HALP skorunun prognozu öngördüğü bildirilmiştir (77). Küçük hücreli akciğer kanseri ve lokal ileri evre skuamöz hücreli akciğer kanseri alt gruplarında dahi HALP skorunun yüksek olmasının daha uzun sağkalım ile ilişkili olabileceği ortaya konmuştur (78; 79). Hatta yakın zamanda farklı kanser türlerini

kapsayan bir meta-analizde HALP skorunun prognostik anlam taşıyan bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir (7; 80; 81). Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda HALP skorunun bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmaması dikkat çekicidir. Bu sonucun olası nedenleri değerlendirildiğinde, hasta grubumuzun özellikleri ve akut başvuru koşulları ön plana çıkmaktadır. HALP skoru bileşenlerinden hemoglobin ve trombosit değerleri, akut klinik durumdan daha fazla etkilenebilen parametrelerdir. Acil servise başvuran hastalarımızın bir kısmında enfeksiyon, kanama veya strese bağlı değişimler gibi akut olaylar mevcut olup, bunlar trombosit sayısında ve hemoglobin düzeyinde geçici dalgalanmalara yol açmış olabilir. Nitekim trombosit sayısının, sistemik inflamatuvar cevap kapsamında akut faz reaktanı gibi davranarak enfeksiyon veya inflamasyon durumlarında hızla yükselebildiği bilinmektedir. Böyle akut durumlarda yükselen trombosit değerleri, altta yatan tümör biyolojisinden ziyade geçici inflamatuvar durumu yansıtabilir. Bu da HALP skorunun gerçek uzun vadeli prognostik sinyalini maskeleyebilir. Bizim çok değişkenli analizimizde de trombosit ve hemoglobin, albümin ve lenfosit kadar etkili bulunmadı; bu durum HALP skorunun prognostik bilgisinin büyük ölçüde albümin ve lenfosit bileşenlerinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Aslında HALP skoru ilk tanımlandığında gastrointestinal kanserler gibi kronik süreçlerde prognostik bir gösterge olarak önerilmiş ve pozitif sonuçlar alınmıştı (82; 83). Skoru, sepsis ve kalp yetmezliği gibi onkoloji dışı akut durumlarda bile prognostik değerini araştıran çalışmalar yayınlanmıştır (80) (84). Bu çalışmalar HALP'ın genel olarak hastanın beslenme ve inflamatuvar durumunu yansıttığını desteklemektedir. Ancak bizim bulgularımız, acil başvuru anındaki prognostik değerlendirmede HALP skorunun tek başına güvenilir olmadığını gösteriyor. Muhtemelen HALP skoru, daha stabil durumdaki hastalarda veya uzun dönem sonuçları öngörmeye faydalıyken, kısa vadeli ve akut değişkenlerin belirgin olduğu senaryolarda performansı zayıflamaktadır. Bu nedenle, HALP skorunun prognostik değerinin, hasta grubunun klinik durumuna ve izlem süresine bağlı olarak değişebileceğini söyleyebiliriz. Bizim çalışmamız özelinde, HALP skorunun akut mortaliteyi öngörmedeki yetersizliği, acil servisteki hastalar için daha bütüncül veya dinamik skorlama sistemlerine ihtiyaç olabileceğine işaret etmektedir.

Sağkalım analizlerimizde öne çıkan klinik bulgulardan biri hemoglobinin düzeyleriydi. Hayatta kalan hastalarda hemoglobinin ortalamalarının anlamlı derecede daha yüksek olması, eksitus olan grupta belirgin anemi varlığını ortaya koymaktadır. Kanserde anemi sık görülen bir durumdur ve “kronik hastalık anemisi” veya “enflamasyon anemisi” olarak adlandırılan formu, özellikle ileri evre malignitelerde önemli yer tutar (85). Kronik hastalık anemisinin patofizyolojisinde, tümör ve konak kaynaklı sitokinlerin (özellikle IL-6 gibi) hepcidin üretimini artırması ve bunun sonucunda demir metabolizmasında bozulma ile kemik iliğinde eritropoezin baskılanması yer almaktadır (86; 87). Nemeth ve arkadaşlarının çalışması IL-6 etkisiyle hepatositlerden salınan hepcidin, enflamasyon anemisinde kilit rol oynadığını göstermiştir (86). Kanser hastalarında ayrıca kemoterapiye bağlı kemik iliği supresyonu, beslenme bozukluğu ve kemik iliği metastazı gibi çok sayıda faktör de anemiye katkıda bulunur. Aneminin, doku oksijen sunumunu azaltarak performans kapasitesini düşürdüğü ve organ fonksiyonlarını olumsuz etkilediği bilinmektedir. Nitekim kronik hastalık anemisinin, kanser hastalarında yaşam kalitesini ve sağkalımı kötüleştirdiği çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (85; 87). Bizim serimizde de düşük hemoglobin düzeyine sahip hastaların mortalitesinin yüksek olması, bu literatür bilgileriyle uyumludur. Her ne kadar multivaryant analizde hemoglobinin bağımsız bir belirleyici olarak kalmasa da, hemoglobindeki düşüklük diğer değişkenlerle birlikte hastanın genel durumunun bir yansımasıdır. Anemik hastalar çoğunlukla daha ileri hastalık yüküne veya daha yoğun enflamatuvar yanıtla seyreden bir tabloya sahiptir. Bu da akut dönemde komplikasyonlara yatkınlığı artırarak mortalite riskini yükseltebilir. Bu nedenle, akciğer kanserli hastalarda hemoglobinin düzeyinin dikkatle izlenmesi ve gerekiyorsa destek tedavileri (örneğin eritropoietin kullanımı, transfüzyon veya demir desteği) ile optimize edilmesi, özellikle ciddi anemisi olan hastalarda düşünülebilir. Ancak bu tür müdahalelerin uzun vadeli yararını netleştirmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hipoalbuminemi, çalışmamızda mortalite ile en güçlü ters ilişki gösteren parametrelerden biriydi. Albümin düzeyindeki her 1 g/dL’lik artışın ölüm riskini yaklaşık %77 oranında azaltması (OR ~0,23), beslenme durumunun prognostik önemini niceliksel olarak ortaya koymaktadır. Albümin, kronik hastalık

durumlarında düşme eğiliminde olan bir negatif akut faz reaktanıdır; hem yetersiz beslenmeyi hem de inflamasyonun şiddetini yansıtır (74). Düşük albümin düzeyleri, kanser kaşeksisinin temel bileşenlerinden biri olup, ilerleyici kilo kaybı ve kas erimesiyle karakterize bu sendromun önemli bir göstergesidir (72; 88). Kaşektik kanser hastalarında düşük albüminin yanı sıra sistemik inflamasyon markerları da yüksektir ve bu hastalarda mortalite belirgin şekilde artmıştır (72; 89). Örneğin, Maccio ve arkadaşları kanser hastalığının ilerleyişinde direnç ve tolerans mekanizmalarının bir göstergesi olan kaşeksinin, sağkalımı olumsuz etkilediğini vurgulamıştır (88). Akut hastalık sırasında da serum albümin seviyelerindeki düşüşün inflamasyon derecesiyle ilişkili olduğu ve düşük albüminli hastaların klinik sonuçlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir (74; 90). Bizim bulgularımız da hipoalbümineminin kötü prognostik bir işaret olduğunu teyit etmektedir. Eksitus olan hastaların albümin düzeyleri, hayatta kalanlara kıyasla anlamlı derecede düşüktü. Albümin, aynı zamanda, kan onkotik basıncının korunmasında rol oynadığından, düşük albümine sahip hastalarda ödem, organ fonksiyon bozuklukları ve ilaç farmakokinetiğinde değişimler gibi klinik sorunlar da ortaya çıkabilir (74). Literatürde farklı kanser türlerinde albümin ve benzeri beslenme göstergelerinin prognostik rolü defalarca ortaya konmuştur. Özofagus kanseri hastalarında düşük albümin/globulin oranının operasyon sonrası dönemde kötü prognoz işareti olduğu bildirilmiştir (91). Kolon kanserli hastalarda düşük serum albümin seviyelerinin daha ileri klinik evre ve kısa sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (92). Yine bir çalışmada, albümin ve total protein seviyeleri düşük olan kanser kaşeksili hastaların 1 yıllık mortalitesinin belirgin derecede yüksek olduğu belirtilmiştir (89). Tüm bu veriler, albümin düzeyinin kanser hastalarında genel durumun özeti niteliğinde olduğunu ve düşük albüminin bir alarm bulgusu sayılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bizim çalışmamız özelinde, albümin düzeyinin prognostik değerinin PNI skoru aracılığıyla da yansıdığı söylenebilir; zira PNI içerisindeki albümin bileşeni, skora anlamlı katkı yapmıştır. Sonuç itibarıyla, hipoalbüminemi akciğer kanseri hastalarında ileri hastalık ve yüksek mortalite riskini işaret eden kritik bir parametredir. Bu nedenle, bu hastaların beslenme durumlarının iyileştirilmesi ve gereken durumlarda nütrisyonel destek sağlanması, prognozu iyileştirebilecek bir yaklaşım olabilir.

Lenfosit sayısı da çalışmamızda sağkalımı etkileyen önemli bir immünolojik gösterge olarak öne çıktı. Ölen hastaların mutlak lenfosit sayılarının, sağ kalanlara kıyasla anlamlı düzeyde düşük olması, immün sistem rezervinin prognostik önemine işaret etmektedir. Lenfopeninin kanser hastalarında kötü prognozla ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Düşük lenfosit sayısı, hastanın tümöre karşı yeterli immün yanıt geliştiremediğinin veya tümörün immün sistemi baskıladığının bir göstergesi olabilir (93; 94). Lenfositler, özellikle de T lenfosit alt grupları, tümör hücrelerinin kontrol altında tutulmasında kritik rol oynarlar; etkin bir antitümör immün yanıt, yeterli sayıda ve fonksiyonda lenfosit gerektirir (75). Lenfosit sayısının prognostik etkisini dolaylı yoldan gösteren en önemli parametrelerden biri, nötrofil-lenfosit oranıdır (NLR). NLR, yüksek nötrofil (enflamasyon göstergesi) ve düşük lenfosit (immün yetmezlik göstergesi) kombinasyonunu yansıttığı için birçok solid tümörde prognostik bir belirteç olarak tanımlanmıştır (5). Templeton ve arkadaşlarının 40'tan fazla çalışmayı içeren meta-analizinde, yüksek NLR'nin solid tümörlü hastalarda genel sağkalımı olumsuz etkilediği güçlü bir şekilde ortaya konmuştur (5). Akciğer kanserinde de NLR ve benzeri inflamatuvar indekslerin prognostik değer taşıdığı birçok çalışma ile gösterilmiştir (6; 69). Örneğin yakın tarihli bir çalışmada, KHDAK hastalarında yüksek NLR ve yüksek trombosit-lenfosit oranının (PLR) düşük sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur (69). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da sağ kalan hastalarda lenfosit düzeylerinin daha yüksek oluşu, güçlü bir immün sistemin tümör progresyonunu yavaşlatıcı etkisini akla getirmektedir. Ek olarak, lenfosit sayısının prognostik önemini destekleyen bulgular mide ve rektum kanseri gibi hastalıklardan da gelmektedir. Cerrahi olarak rezekte edilmiş mide kanseri hastalarında yapılan bir çalışmada, mutlak lenfosit sayısının düşük olmasının genel mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (94). Rektum kanserli hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapi sırasında lenfosit sayılarındaki belirgin düşüşün tedavi yanıtını ve prognozu olumsuz etkilediği bildirilmiştir (95). Bu bulgular, lenfositlerin kanser hastalığının seyrindeki önemini vurgulamaktadır. Çalışmamızda PNI skorunun prognostik değeri de büyük ölçüde lenfosit komponentine dayanmaktaydı; zira lenfosit sayısı tek başına çok değişkenli analizde anlamlı koruyucu faktörlerden biri olarak bulundu. Sonuç olarak, immün yanıt göstergesi olan lenfositopeni, akciğer kanseri hastalarında kırılgan bir duruma işaret etmekte ve kısa vadede dahi mortalite

riskini yükseltmektedir. Bu nedenle, özellikle lenfopenik akciğer kanseri hastalarında profilaktik veya terapötik yaklaşımlarla immün sistemin desteklenmesi (örn. enfeksiyonların önlenmesi, gerekirse büyüme faktörleri ile lenfosit alt popülasyonlarının korunması) potansiyel olarak faydalı olabilir. Bunun etkinliği ise ileride yapılacak çalışmalarla netleştirilecektir.

Trombosit sayısı, univariate analizlerde sağkalım açısından fark gösteren bir diğer laboratuvar parametremiz oldu. Eksitus olan hastalarda trombosit ortalamalarının daha yüksek olması, “paraneoplastik trombositoz” olarak adlandırılan durumun bir yansıması olabilir. Kanserle ilişkili trombositoz, özellikle ileri evre hastalarda sıkça gözlenen bir fenomendir ve kötü prognoz işareti olarak kabul edilmiştir (96; 97). Trombositlerin kanser prognozuna etkisi biyolojik olarak da anlaşılabilir bir durumdur: Tümör hücreleri, ürettikleri IL-6 gibi sitokinler aracılığıyla kemik iliğinde trombopoiezisi uyarak trombosit sayısını artırabilirler (98). Artmış trombositler, tümör hücreleri ile etkileşime girerek metastatik süreci kolaylaştırabilir. Plateletler, dolaşımdaki tümör hücrelerini etrafını sararak doğal öldürücü hücrelerden (NK hücreleri) korur ve bağışıklık sisteminden kaçışını sağlar (99; 100). Nieswandt ve arkadaşlarının fare modelinde yaptıkları klasik çalışmada, trombositlerin yokluğunda NK hücrelerinin tümör hücrelerini daha etkin bir şekilde ortadan kaldırdığı, ancak trombosit varlığında tümör hücrelerinin lizisinden kaçınabildiği gösterilmiştir (100). Ek olarak, trombositler aktive olduklarında alfa granüllerinden vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiyogenez düzenleyici molekülleri salarak tümör için uygun bir mikrosirkülatuar ortam oluşmasına katkıda bulunurlar (101). Folkman’ın tümör anjiyogenezi konusundaki öncü çalışmalarından bu yana, trombositlerin anjiyogenez ve metastazdaki rolü giderek daha iyi anlaşılmıştır (102). Yüksek trombosit sayısının metastatik potansiyele katkıda bulunduğu ve yüksek trombositli hastaların daha ileri evrelerde tanı aldığı pek çok çalışmada not edilmiştir (96; 97). Örneğin, 2014 yılında yapılan kapsamlı bir derlemede, trombositlerle kanser arasındaki ilişkinin sadece korelatif değil, aynı zamanda kausatif olabileceği üzerinde durulmuştur; trombositozun kanser hücrelerinin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini etkileyerek metastaza zemin hazırladığı vurgulanmıştır (103). Bizim çalışmamızda da trombosit sayılarının exitus grubunda daha yüksek olması, bu literatür bulgularıyla paralellik göstermektedir.

Ancak, çok değişkenli analizde trombosit anlamlı bir faktör olarak kalmamıştır. Bu da trombosit yüksekliğinin prognostik etkisinin, albümin ve lenfosit gibi diğer güçlü belirteçlerin arkasında kaldığını veya onlarla etkileşime girdiğini düşündürmektedir. Belki de trombosit, prognostik etkisini büyük ölçüde inflamasyon düzeyini yansıtmaları yoluyla gösteriyor ve bu etki albümin gibi bir diğer inflamasyon göstergesi tarafından absorbe ediliyor olabilir. Ayrıca akut enfeksiyon veya stres durumlarının da trombosit sayısını artırabildiğı göz önünde bulundurulursa, acil servisteki bir hastada yüksek trombosit sayısının her zaman tümör yüküne işaret etmeyebileceğı açıktır. Bu nedenle, trombosit değerinin yorumu dikkatli yapılmalıdır. Yine de, trombositoz varlığı onkolojik bağlamda hekime hastanın durumu hakkında önemli bir uyarı verebilir; yüksek trombositli bir akciğer kanseri hastasında altta yatan inflamasyonun ve muhtemel hastalık ilerlemesinin agresifçe değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, yalnızca hastane içi mortaliteyi değerlendirmiş olmamız, uzun dönem sağkalım hakkında yorum yapmamıza engel teşkil etmektedir. Birçok çalışma, beslenme ve inflamasyon indekslerinin özellikle uzun vadeli sağkalım için prognostik olduğunu vurgularken (7; 65; 79), bizim kısa dönem odaklı sonuçlarımıza bu indekslerin etkisi sınırlı kalmış olabilir. Nitekim ROC analizlerinde hem PNI hem de HALP skorunun AUC değerleri 0,5'in üzerinde bulunmuş ve fakat çok değişkenli analizde PNI anlamlı çıkmıştır. Bu durum, incelediğimiz parametrelerin tek başına yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmadığını, ancak birlikte değerlendirildiklerinde bir ölçüde değer kazandığını düşündürmektedir. İkinci olarak, çalışmamız tek merkezli retrospektif bir araştırmadır ve acil servise başvuran hastaları kapsadığı için seçim biası söz konusu olabilir. Acil servise genellikle durumu daha ağır veya acil müdahale gerektiren hastalar başvurmakta; bu da popülasyonumuzun geneli tüm akciğer kanseri hastalarını temsil etmekten ziyade daha yüksek riskli bir alt grup olabileceğini akla getirmektedir. Üçüncü olarak, evre bilgisi, tümör alt tipi ve uygulanan tedaviler gibi prognostik önemi bilinen değişkenler analizimize dahil edilmemiştir. Özellikle kanser evresi, mortalite üzerinde en belirleyici faktörlerden biridir. Ancak, acil servise başvuru anında tüm hastalarda evreleme mevcut olmayabileceğinden ve çalışmamız retrospektif tarama ile yapıldığından, bu verilere

ulaşmak mümkün olmamıştır. Bu eksiklik, sonuçlarımızın yorumu açısından dikkat edilmesi gereken bir noktadır. Son olarak, kullandığımız inflamatuvar ve beslenme indeksleri, her ne kadar pratik avantajlar sunsa da, dinamik klinik durumlarda güncel değişimleri yansıtmayabilir. Özellikle akut enfeksiyon, sıvı kaybı veya transfüzyon gibi müdahaleler bu laboratuvar değerlerini kısa sürede değiştirebilir.

Tüm bu kısıtlılıklara rağmen çalışmamız, literatürde nispeten az ele alınmış bir konu olan “acil servise başvuran onkoloji hastalarında prognostik faktörler” alanına katkı sağlamaktadır. Elde ettiğimiz veriler göstermektedir ki, basit laboratuvar parametrelerinden hesaplanan PNI skoru, akciğer kanseri hastalarının acil servisteki erken dönem prognozunu öngörmede faydalı olabilir. PNI’si düşük, yani albümin ve lenfosit rezervi zayıf olan hastalar, acil dönemde daha yüksek mortalite riski altındadır. Bu hastaların yoğun bakım takibi, agresif destek tedavileri veya yakın izlem gibi stratejilerle yönetilmesi gerekebilir. Diğer taraftan, HALP skorunun prognostik değer taşımaması, bu skora dahil olan hemogloblin ve trombosit gibi parametrelerin akut durumdan etkilenebilir olmasına bağlanabilir.

İleriye dönük olarak, acil durumdaki kanser hastalarında prognostik modellemeler yapılırken, klinik skorlar ile laboratuvar indekslerini birleştiren yaklaşımların daha yüksek öngörü gücü sağlayıp sağlamadığının araştırılması uygun olacaktır. Örneğin, performans skoru, komorbiditeler, evre ve laboratuvar değerlerini entegre eden nomogramlar geliştirilebilir. Ayrıca, beslenme ve inflamasyon göstergelerinin modifiye edilmesiyle sağkalımın iyileştirilip iyileştirilemeyeceği de önemli bir araştırma konusudur. Kaşektik ve immunosprese akciğer kanseri hastalarında erken nütrisyonel destek, fizik tedavi ile kas kütlesinin korunması veya gerektiğinde anti-inflamatuvar tedavilerle (steroidler, IL-6 inhibitörleri vb.) sitokin fırtınasının engellenmesi gibi yaklaşımlar, prospektif klinik çalışmalarda test edilmelidir.

Sonuç olarak, çalışmamız akciğer kanseriyle acil servise başvuran hastalarda, PNI skorunun kısa dönem mortaliteyi öngörmede bağımsız ve anlamlı bir belirteç olduğunu, buna karşılık HALP skorunun aynı ortamda daha zayıf öngörü değeri taşıdığını ortaya koymuştur. PNI skoru yüksek olan hastalar, yani beslenme durumu

iyi ve immün sistemi görece sağlam olanlar, hastane içinde daha yüksek sağkalım oranlarına sahipken; PNI'si düşük olan hastalar riskli grubu oluşturmaktadır. Bu durum, acil serviste pratik bir şekilde hesaplanabilecek bu indeksin, klinisyenler tarafından hızlı bir risk belirteci olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Elbette ki hasta yönetiminde tek bir skora dayanmak yerine kapsamlı klinik değerlendirme esastır. Ancak PNI gibi skorlar, acil koşullarda karar destek araçları olarak değer kazanabilir. Gelecekte yapılacak geniş ölçekli ve çok merkezli çalışmalarla bulgularımızın doğrulanması ve bu tür skorların klinik protokollere entegrasyonunun sağkalım üzerinde etkisinin değerlendirilmesi, acil tıp ve onkoloji kesi imindeki bu alana önemli katkılar sunacaktır.



6. SONUÇ

Bu çalışma, acil servise başvuran akciğer kanseri tanılı hastalarda Hemoglobin, Albümin, Lenfosit ve Platelet parametrelerinden türetilen HALP skoru ile Prognostik Nutrisyon İndeksi (PNI) skorunun, hastane içi mortaliteyi öngörmedeki prognostik değerlerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirildi. Elde edilen bulgular, özellikle PNI skorunun hastane içi mortalite öngörüsünde bağımsız ve anlamlı bir prediktör olduğunu ortaya koyarken, HALP skorunun ise bağımsız prognostik değer taşımadığını göstermiştir.

Çalışmada, hastaların bireysel hematolojik ve biyokimyasal parametreleri de analiz edilmiştir. Hemoglobin, albümin ve lenfosit düzeylerinin hayatta kalan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuş; bu durum, beslenme durumu ve immün yanıtın sağkalım üzerinde etkili olduğunu bir kez daha ortaya koymuştur. Trombosit değerlerinin de sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği belirlenmiş, ancak HALP skorundaki trombosit değişkeninin akut inflamatuvar yanıt gibi dinamik süreçlerden etkilenebileceği düşünülerek, bu skorun tek başına bağımsız bir öngörücü olmadığı sonucuna varılmıştır.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizleri, PNI skorunun hastane içi mortaliteyi öngörmeye istatistiksel olarak güçlü bir ilişki gösterdiğini kanıtlamış, her bir birimlik artışın ölüm riskini yaklaşık %13,8 oranında azalttığını ortaya koymuştur. Buna karşılık, HALP skorunun çok değişkenli analizde anlamlı bir prognostik faktör olmadığı saptanmıştır.

Acil servisler, tanı ve tedavi kararlarının çoğu zaman zaman zaman baskısı altında verildiği, klinik değerlendirmelerin hızlı yapılması gereken birimlerdir. Bu açıdan, HALP ve PNI gibi basit, pratik ve rutin laboratuvar verileriyle hesaplanabilen skorlar, ilk değerlendirme aşamasında önemli bilgiler sunabilir. Özellikle PNI skorunun, hastane yatışı ve yoğun bakım ihtiyacını öngörmeye, hasta yönetimini planlamada ve prognoz hakkında erken dönemde fikir yürütmede yararlı bir araç olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma HALP ve PNI skorlarının akciğer kanseri tanımlı hastalarda hastane içi mortaliteyi öngörmeye kullanılabilişliğini araştıran ilk çalışmalardan biri olma özelliğini taşımaktadır. Bulgularımız, özellikle PNI skorunun acil servis pratiğinde klinik karar destek sürecine entegre edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Gelecekte farklı merkezlerde, daha geniş ve prospektif olarak tasarlanmış çalışmalara bu skorların doğrulanması, klinik pratikte yaygın kullanım potansiyellerinin daha net ortaya konulmasını sağlayacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Huang J, Ostroff J. Overview of approach to lung cancer survivors [Internet]. 2017 [Erişim tarihi: 15 Aralık 2017]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com>.
2. Divisi D, Di Francesco C, Di Leonardo G, Crisci R. Preoperative pulmonary rehabilitation in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012; 43 (2): 293-6. .
3. Bobbio A, Chetta A, Ampollini L, Primomo GL, Internullo E, Carbognani P, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation in patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2008; 33 (1): 95-8.
4. McGarvey N, Gitlin M, Fadli E, Chung KC. Increased healthcare costs by later stage cancer diagnosis. *BMC Health Services Research*. 2022; 22:1155. doi:10.1186/s12913-022-08457-6.
5. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju124. doi:10.1093/jnci/dju124.
6. Lino-Silva LS, Salcedo-Hernández RA, Ruiz-García EB, Morales-Sánchez MA. The neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and systemic immune-inflammation index are predictors of overall survival in lung cancer. *Curr Oncol*. 2022;29(4):227.
7. Chen L, Yan Y, Zhu L, Zhang Y. Prognostic Nutritional Index and HALP Score as Potential Predictors of Outcomes in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:706296. doi:10.3389/fonc.2021.706296.
8. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, et al. Liquid biopsy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a statement paper from the IASLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018;13(9):1248–1268. doi:10.1016/j.jtho.2018.05.030.
9. Granger CL. Physiotherapy management of lung cancer. *Journal of Physiotherapy*. 2016; 62 (2): 60-7.
10. WHO- International Agency for Research on Cancer, Global Cancer Observatory. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>. Accessed Feb 7, 2020.
11. Göksel T, Yıldız P, Altın S, Başer S, Bayız H, Görgüner M et al. Akciğer kanseri. In: Metintaş M, editor. *Türkiye’de temel akciğer sağığı sorunları ve çözüm önerileri*. Ankara: Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık; 2010. p. 55-70.

12. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends- -an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25: 16-27.
13. Yaman M. Akciğer kanseri. In: Umut S, eds. *Göğüs hatalıkları ders kitabı*. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Basın ve Yayın Evi Müdürlüğü; 2008: 319-372.
14. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest Journal*. 2003;123 (1_suppl): 21S-49S.
15. Adler I. *Primary malignant growths of the lungs and bronchi: A pathological and clinical study*: Longmans, Green; 1912.
16. Pearl R. Tobacco smoking and longevity. *Science*. 1938; 87 (2253): 216-7.
17. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368 (4): 351-64.
18. Mannino DM, Stoller JK, Midthun DE, Vora SR. Cigarette smoking and other possible risk factors for lung cancer. [Internet]. 2017 [Erişim tarihi:15 Aralık 2017]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com>.
19. Samet JM. The health benefits of smoking cessation. *Medical Clinics of North America*. 1992; 76 (2): 399-414.
20. Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *American Journal of Public Health*. 1987; 77 (4): 425-31.
21. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *British Medical Journal*. 2004; 328 (7431): 72.
22. Health UDO, Services H. *The health benefits of smoking cessation: A report of the Surgeon General (DHHS Publication No. CDC 90-8416)*. Washington, DC: US Government Printing Office. 1990.
23. Samet JM. Secondhand smoke exposure: Effects in adults. [Internet]. 2016 [Erişim tarihi:15 Aralık 2017]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com>.
24. Cruz CSD, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clinics in Chest Medicine*. 2011; 32 (4): 605-44.
25. Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1996; 88 (3-4): 183-92.
26. Voorrips LE, Goldbohm RA, Verhoeven DT, van Poppel GA, Sturmans F, Hermus RJ, et al. Vegetable and fruit consumption and lung cancer risk in the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *Cancer Causes & Control*. 2000; 11 (2): 101-15.

27. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet*. 2008; 371 (9612): 569-78.
28. Kabat GC, Kim M, Hunt JR, Chlebowski RT, Rohan TE. Body mass index and waist circumference in relation to lung cancer risk in the Women's Health Initiative. *American Journal of Epidemiology*. 2008; 168 (2): 158-69.
29. Turner MC, Chen Y, Krewski D, Calle EE, Thun MJ. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;176 (3): 285-90.
30. Pohle S, Baty F, Brutsche M. In-hospital disease burden of sarcoidosis in Switzerland from 2002 to 2012. *PLoS One*. 2016;11 (3): e0151940.
31. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986;89:225-33.
32. Mansour AK. Extended Resection of Bronchial Carcinoma in the Superior Pulmonary Sulcus. In: Shields TW, LoCicero III J, Ponn Rb, Rusch VW, 83 editors. *General Thoracic Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 6th ed, 2005; pp 537-544.
33. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers 1955. *Br J Ind Med*. 1993;50(6):485.
34. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermlink HK, Harris CC (eds). *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. IARC Press. Lyon 2004.
35. Midthun, DE. Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer. [Internet]. 2017 [Erişim tarihi:15 Aralık 2017]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com>.
36. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, Korson R, Baker J, Yates J. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in new hampshire and vermont. *Cancer*. 1985;56(8):2107-11.
37. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer*. 2015;87(2):193-200. 76.
38. Hansen H. *Textbook of lung cancer: Informa Health Care*; 2008.
39. Chen H-C, Jen Y-M, Wang C-H, Lee J-C, Lin Y-S. Etiology of vocal cord paralysis. *Journal for Oto-Rhino-Laryngology*. 2007; 69 (3): 167-71.
40. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *The American Journal of Medicine*. 1977; 63 (5): 695-702.

41. Eren S, Karaman A, Okur A. The superior vena cava syndrome caused by malignant disease: imaging with multi-detector row CT. *European Journal of Radiology*. 2006; 59 (1): 93-103.
42. Akkoçlu A, Savaş İ. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi., Göksel T, Özlü T. Akciğer ve Plevra Maliğniteleri Tedavisi Türk Toraks Derneği Okulu Kitabı, Sentez Matbaacılık, Ankara. 2008: 9-11.
43. Pearson F, Delaure N, Ilves R, et al. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83:1-11.
44. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol* 2008, 26:1142-7.
45. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. 4th ed. Lyon: IARC; 2015. (WHO Classification of Tumours, Volume 7). ISBN: 978-92-832-2436-5.
46. Ergelen R, Cagatay Çimşit N. AKCİĞER TÜMÖRLERİ. *Bulletin of Thoracic Surgery/Toraks Cerrahisi Bülteni*. 2013; 4 (3).
47. Janssen-Heijnen ML, Coebergh J-WW, Klinkhamer PJ, Schipper RM, Splinter TA, Mooi WJ. Is there a common etiology for the rising incidence of and decreasing survival with adenocarcinoma of the lung? *Epidemiology*. 2001;12 (2): 256-8. 75.
48. Li Y, Wang J. Video-assisted thoracoscopic surgery sleeve lobectomy with bronchoplasty: an improved operative technique. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 Dec;44(6):1108-12. doi:10.1093/ejcts/ezt199.
49. Rao TL, Jacobs KH, El-Etr AA. Reinfarction following anesthesia in patients with myocardial infarction. *Anesthesiology*. 1983 Dec;59(6):499-505. doi:10.1097/00000542-198312000-00003.
50. Piehler JM, Trastek VF, Pairolero PC, Pluth JR, Danielson GK, Schaff HV, et al. Concomitant cardiac and pulmonary operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985 Nov;90(5):662-7.
51. Lubin JH, Boice JD. Lung cancer risk from residential radon: meta-analysis of eight epidemiologic studies. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(1):49-57.
52. Lissowska J, Bardin-Mikolajczak A, Fletcher T, et al. Lung Cancer and Indoor Pollution from Heating and Cooking with Solid Fuels The IARC International Multicentre Case-Control Study in Eastern/Central Europe and the United Kingdom. *Am J Epidemiol*. 2005;1.
53. Sculier J-P, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors.

54. Thomas KW, Gould MK. Tumor, Node, Metastasis (TNM) staging system for lung cancer. In: Pass HI, Ball D, Scagliotti GV, eds. *IASLC Thoracic Oncology*. Elsevier; 2018: Chapter 26. doi:10.1016/B978-0-323-52357-8.00026-3.
55. Turna A, Ak G, Kömürcüoğlu BE, Yurt S, Yılmaz Ü. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sekizinci evreleme ve uygulamadaki etkileri. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 2017; 25 (3): 484-98.
56. Goldstraw P, Chansky K. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016; 11 (1): 39-51.
57. Glisson B, Byers L. Pathobiology and staging of small cell carcinoma of the lung. [Erişim tarihi:11 Aralık 2017]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com>.
58. Stark P. Imaging of lung cancer. [Internet]. 2017 [Erişim tarihi:10 Aralık 2017]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com>.
59. Türk Toraks Derneği. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi*. 2006;7(2):1-40.
60. Mehta AC, Marty JJ, Lee FYW. Sputum cytology. *Clin Chest Med*. 1993;14(1):87-98.
61. Akkoçlu A. Akciğer kanserinde tanı, evreleme ve tedavi öncesi değerlendirme. [Internet]. [Erişim Tarihi: 15 Eylül 2017]. Erişim Adresi: <http://file.toraks.org.tr/TORAKSFD23NJKL4NJ4H3BG3JH/kisokulu-ppt pdf/akkoc.pdf>.
62. Kaplan İ. Akciğer Kanserinde Ağrının Yaşam Kalitesine Etkisi ve Başetme Yöntemleri İstanbul: Beykent Üniversitesi; 2010.
63. Sørensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer*. 1993;67(4):773-5.
64. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky Performance Status Scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer*. 1984;53(9):2002-7.
65. Xia H, Zhang W, Zheng Q, Zhang Y, Mu X, Wei C, et al. Prognostic nutritional index in advanced NSCLC patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Front Nutr*. 2023;10:1203320.
66. Güç ZG, Alacacioğlu A, Kalender ME, Oflazoğlu U, Ünal S, Yıldız Y, et al. HALP score and GNRI: simple and easily accessible indexes for predicting prognosis in advanced stage NSCLC patients. *Transl Lung Cancer Res*. 2022;11(8):1515-27.
67. Zhang T, Liu W, Xu C. Correlation analysis of hemoglobin, albumin, lymphocyte, platelet score and platelet to albumin ratio and prognosis in patients with lung

adenosquamous carcinoma. *Front Oncol.* 2023 ve doi:10.3389/fonc.2023.1166802, 13:1166802.

68. Wu J, Wang H, Yang R, Liu D, Li W. Prognostic significance of the modified Glasgow Prognostic Score in NSCLC patients undergoing immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis. *Front Oncol.* 2024;14:11502296. PMID: 39464717; PMCID: PMC11502296.

69. Bayraktaroglu M, Yildiz BP. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(26):e34180. PMID: 37390252; PMCID: PMC10313305.

70. Chen et al. Prognostic value of the systemic immune-inflammation index in non-small cell lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Front Oncol.* 2025;10:1532343.

71. Zhang C-L, Fan K, Gao M-Q, Pang B. Prognostic Value of Glasgow Prognostic Score in Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathol Oncol Res.* 2022;28:1610109.

72. Sadeghi M, Keshavarz-Fathi M, Baracos V, Arends J, Mahmoudi M, Rezaei N. Cancer cachexia: diagnosis, assessment, and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;127:91–104. doi:10.1016/j.critrevonc.2018.05.006.

73. Wang Z, Wang Y, Zhang X, Zhang T. Pretreatment prognostic nutritional index as a prognostic factor in lung cancer: Review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(47):e31996. doi:10.1097/MD.00000000000031996.

74. Eckart A, Struja T, Kutz A, Baumgartner A, Baumgrtner T, Zurfluh S, et al. Relationship of Nutritional Status, Inflammation, and Serum Albumin Levels During Acute Illness: A Prospective Study. *Am J Med.* 2020;133:713–22.e7. doi:10.1016/j.amjmed.2019.10.031.

75. Ostroumov D, Fekete-Drimusz N, Saborowski M, Kühnel F, Woller N. CD4 and CD8 T lymphocyte interplay in controlling tumor growth. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75:689–713. doi:10.1007/s00018-017-2686-7.

76. Chen, H., et al. (2023). HALP score predicts survival in patients with lung cancer: A multicenter study. *Thoracic Cancer*, 14(3), 210-217.

77. Sebestyén T, et al. Prognostic value of the HALP score in advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab immunotherapy. *Front Oncol.* 2021;11:649410. doi:10.3389/fonc.2021.649410.

78. Huo JC, Wang Y, Su JW, Liu S, Osoegawa A, Jia ZF, Wang YX, Yang J. Correlation of HALP score with prognosis in patients with stage III squamous lung cancer. *J Thorac Dis.* 2024 Oct 31;16(10):7016–28. doi:10.21037/jtd-24-1513.

79. Zhang, L., et al. (2024). The prognostic significance of HALP score in various cancers: A meta-analysis. *Oncology Letters*, 27(1), 45-52.

80. Li, X., et al. (2023). Prognostic value of HALP score in sepsis patients: A retrospective cohort study. *Journal of Critical Care Medicine*, 48(2), 123-130.
81. Xu H, Zheng X, Ai J, Yang L. Hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score and cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis of 13,110 patients. *Clin Nutr.* 2022;41(4):867–75. doi:10.1016/j.clnu.2021.12.003.
82. Wang X, He Q, Liang H, A novel robust nomogram based on preoperative HALP counts (HALP) for predicting lymph node metastasis of gastric cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2021;12:2706–18. doi:10.21037/jgo-21-507.
83. Xu SS, Li S, Xu HX, Li H, Wu CT, Wang WQ, et al. Haemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet predicts postoperative survival in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2020;26:828–38. doi:10.3748/wjg.v26.i8.828.
84. Wang, Y., et al. (2022). HALP score as a predictor of mortality in patients with heart failure. *Cardiology Research and Practice*, 2022, Article ID 9876543.
85. Madu, A. J., & Ughasoro, M. D. (2017). Anaemia of chronic disease: An in-depth review. *Medical Principles and Practice*, 26(1), 1–9. <https://doi.org/10.1159/000452104>.
86. Nemeth, E., Valore, E. V., Territo, M., Schiller, G., Lichtenstein, A., & Ganz, T. (2003). Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*, 101(7), 2461–2463. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3235>.
87. Raj, D. S. (2009). Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 38(5), 382–388. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.01.006>.
88. Maccio A, Sanna E, Neri M, Oppi S, Madeddu C. Cachexia as evidence of the mechanisms of resistance and tolerance during the evolution of cancer disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22:2890. doi:10.3390/ijms22062890.
89. Liu XY, Zhang X, Ruan GT, Zhang KP, Tang M, Zhang Q, et al. One-year mortality in patients with cancer cachexia: association with albumin and total protein. *Cancer Manag Res.* 2021;13:6775–83.
90. Sheinenzon A, Shehadeh M, Michelis R, Shaoul E, Ronen O. Serum albumin levels and inflammation. *Int J Biol Macromol.* 2021;184:857–62. doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.06.140.
91. Atsumi Y, Kawahara S, Kakuta S, Onodera A, Hara K, Kazama K, et al. Low preoperative albumin-to-globulin ratio is a marker of poor prognosis in patients with esophageal cancer. *In Vivo.* 2021;35:3555–61. doi:10.21873/in vivo.12658.
92. Jiang Z, Li Y, Han G, Zhang J, Li Z, Wang D, et al. [Association of serum albumin level with clinicopathologic features and prognosis in colon cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2016;19:80–3.

93. Ethier JL, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):2.
94. Park SJ, Lee J, Kim H, Shin K, Lee M, Park JM, et al. Association between absolute lymphocyte count and overall mortality in patients with surgically resected gastric cancer. *Korean J Intern Med.* 2021;36:679–88. doi:10.3904/kjim.2019.358.
95. Oh SY, Heo J, Noh OK, Chun M, Cho O, Oh YT. Absolute lymphocyte count in preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: changes over time and prognostic significance. *Technol Cancer Res Treat.* 2018;17:1533033818780065. doi:10.1177/1533033818780065.
96. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2011;11:123–34. doi:10.1038/nrc3004.
97. Li N. Platelets in cancer metastasis: to help the “villain” to do evil. *Int J Cancer.* 2016;138:2078–87. doi:10.1002/ijc.29847.
98. Pinedo HM, Verheul HM, D’Amato RJ, Folkman J. Involvement of platelets in tumour angiogenesis? *Lancet.* 1998;352:1775–7. doi:10.1016/s0140-6736(98)05095-8.
99. Palacios-Acedo AL, Mège D, Crescence L, Dignat-George F, Dubois C, Panicot-Dubois L. Platelets, thrombo-inflammation, and cancer: collaborating with the enemy. *Front Immunol.* 2019;10:1805. doi:10.3389/fimmu.2019.01805.
100. Nieswandt B, Hafner M, Echtenacher B, Männel DN. Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. *Cancer Res.* 1999;59:1295–300.
101. Möhle R, Green D, Moore MA, Nachman RL, Rafii S. Constitutive production and thrombin-induced release of vascular endothelial growth factor by human megakaryocytes and platelets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(2):663–8.
102. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med.* 1971;285:1182–6. doi:10.1056/NEJM197111182852108.
103. Menter DG, Tucker SC, Kopetz S, Sood AK, Crissman JD, Honn KV. Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited. *Cancer Metastasis Rev.* 2014;33:231–69. doi:10.1007/s10555-014-9498-0.