

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER KANSERİ OLGULARINDA C-REAKTİF PROTEİN
YÜKSEKLİĞİ KEMOTERAPİ KÜRÜNÜ ERTELEMESİ İÇİN
DİKKATE ALINMALI MI?**

**SHOULD C-REACTIVE PROTEIN ELEVATIONS BE CONSIDERED
TO POSTPONE CHEMOTHERAPY CURE IN LUNG CANCER CASES?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine Sevil AYAYDIN MÜRTEZAOĞLU

Trabzon 2021

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER KANSERİ OLGULARINDA C-REAKTİF PROTEİN
YÜKSEKLİĞİ KEMOTERAPİ KÜRÜNÜ ERTELEMELİK İÇİN
DİKKATE ALINMALI MI?**

**SHOULD C-REACTIVE PROTEIN ELEVATIONS BE CONSIDERED
TO POSTPONE CHEMOTHERAPY CURE IN LUNG CANCER CASES?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine Sevil AYAYDIN MÜRTEZAOĞLU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tefik ÖZLÜ

Trabzon 2021

ÖNSÖZ

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım süreçte tecrübelerinden yararlandığım ve her türlü desteğini benden esirgemeyen başta Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Tevfik Özlü olmak üzere Prof. Dr. Yılmaz Bülbül, Prof. Dr. Funda Öztuna, Dr. Öğretim Üyesi Olcay Ayçiçek ve Dr. Öğretim Üyesi Mehtap Pehlivanlar Küçük'e, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimiz ve personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan eşim ve aileme uzmanlık eğitimim ve tezimin hazırlanma süreci boyunca gösterdikleri hoşgörü ve tüm desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Dr. Emine Sevil AYAYDIN MÜRTEZAOĞLU

ÖZET

Akciğer kanseri olgularında C-Reaktif Protein yüksekliği kemoterapi kürünü ertelemek için dikkate alınmalı mı?

AMAÇ: Akciğer kanseri hastaları, morbidite ve mortalite nedeni olan enfeksiyonla sıklıkla karşı karşıya kalırlar. Bu hastalarda zaten var olan klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular nedeniyle yeni bir enfeksiyonun ayırt edilmesi zordur. C-reaktif protein (CRP) yüksekliği, enfeksiyon göstergesi olarak kabul edildiğinde, akciğer kanserli hastalarda kemoterapi kürlerinin aksamasına ve hastalığın kontrolünün bozulmasına yol açabilmektedir. Çünkü bu hastalarda CRP değeri genellikle yüksektir ve CRP'yi yükseltebilecek başka patolojiler de sıklıkla eşlik edebilmektedir. CRP yüksekliğinin kemoterapiye engel bir enfeksiyonu gösterip göstermediğinin kesin olarak bilinebilmesi, kemoterapi kürünün planlandığı zamanda yapılması veya ertelenmesi kararı için gereklidir. Bu çalışmada CRP yüksekliğinin hangi durumlarda kemoterapi uygulanmasına engel teşkil eden bir enfeksiyon bulgusu olarak kabul edileceği ya da edilmeyeceği araştırılmış ve enfeksiyonu öngörebilecek bir cut-off değer bulunması amaçlanmıştır.

METOT: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Mayıs 2018 ile Aralık 2019 tarihleri arasındaki akciğer kanserli, CRP değeri yüksek olan hastalar prospektif olarak çalışmaya alındı. Hastaların klinik özellikleri, laboratuvar ve radyolojik bulguları değerlendirildi. Takip eden hekiminin nihayi kararı ile hastalar enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grup arasında klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikler açısından karşılaştırma yapıldı. Enfeksiyonu öngörebilecek CRP cut-off değeri hesaplandı.

BULGULAR: Çalışmadaki 180 hastanın 171'i (%95) erkek, 9'u (%5) kadındı, ortalama yaş 63.3 ± 7.4 olarak saptandı. Hastaların CRP değeri, başvuru anında ortalama 4.5 mg/dL idi. Hekim kararı ile 23 hastada (%12.8) enfeksiyon olduğu kanaatine varıldı. Enfeksiyöz kabul edilen 23 hastanın ortalama başvuru CRP değeri 13.0 mg/dL, non-enfeksiyöz kabul edilen 157 hastanın ise 3.3 mg/dl olarak saptandı. Enfekte kabul edilen hastaların ortalama CRP değeri, enfekte kabul edilmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0.0001$). Prokalsitonin,

lökosit sayısı, PNL/Lökosit oranı, sedimentasyon değerleri enfekte grupta daha yüksek bulundu. Enfekte kabul edilerek antibiyotik verilen 23 hastanın başvuru CRP ortalaması ve tedavi sonrası CRP ortalaması sırası ile 12.79 mg/dl, 5.4 mg/dl olarak saptandı. Aradaki 7.35 birimlik fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.0001$). Enfeksiyon düşünülerek antibiyoterapi verilen hastalarda tedavi sonrası CRP düzeyinde anlamlı düşüş saptandı. Enfeksiyon düşünülmeyerek kemoterapi verilen, sonrasında kontrol amaçlı başvuran hastaların genelinde herhangi bir enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı.

Tüm hastalarda ve özellikle gruplarda enfeksiyonu öngörebilecek cut-off değerleri belirlendi. Tüm hastalarda kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmede başvuru CRP düzeyi için cut-off değeri %91.3 sensitivite, %86.6 spesifite, %50 pozitif prediktif değer ve %98.6 negatif prediktif değer ile ≥ 6.74 mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$). Tüm hastalarda kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmede bir önceki CRP düzeyine göre artış için cut-off değeri %73.6 sensitivite , %94.3 spesifite, %63.6 pozitif prediktif değer ve %96.4 negatif prediktif değer ile ≥ 4.04 mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$).

SONUÇ: Çalışmamızda kemoterapi kürü için başvuran ve CRP değeri yüksek bulunan hastalarda enfeksiyonu, CRP'yi yükseltebilecek diğer nedenlerden ayırtedeabilen cut-off değerleri bulundu. Bulunan cut-off değerlerinin kullanımı ile CRP düzeyi yüksek olan non-enfeksiyöz hastaların enfekte gibi kabul edilerek kemoterapi kürünün gereksiz yere ertelenmesi önlenabilir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, C-Reaktif Protein, Kemoterapi.

ABSTRACT

Should C-reactive protein elevations be considered to postpone chemotherapy cure in lung cancer cases?

OBJECTIVE: Lung cancer patients often face infection, which is the major cause of morbidity and mortality. It is difficult to distinguish a new infection in this patients because of the clinical, laboratory and radiological findings. When C-reactive protein (CRP) elevation is considered as an indicator of infection, it may cause disruption of chemotherapy courses and impairment of disease control in patients with lung cancer. Because the CRP value is generally high in these patients and other pathologies that may increase CRP can often accompany. It is necessary to know precisely whether the CRP elevation indicates an infection that prevents chemotherapy, and to decide whether or to postpone the chemotherapy cure at the scheduled time. In this study, it has been investigated in which cases the CRP elevation will be considered as an infection finding that prevents chemotherapy administration or not, and it is aimed to find a cut-off value that can predict the infection.

METHOD: Patients with lung cancer and high CRP values between May 2018 and December 2019 in the Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, were prospectively studied. Clinical features, laboratory and radiological findings of the patients were evaluated. The patients were divided into two groups as infectious and non-infectious with the final decision of the follow-up physician. A comparison was made between both groups in terms of clinical, laboratory and radiological features. The CRP cut-off value that could predict the infection was calculated.

RESULTS: Of the 180 patients in the study, 171 (95%) were male and 9 (5%) were female, the mean age was 63.3 ± 7.4 . The mean CRP value of the patients was 4.5 mg/dl at the time of admission. With the decision of the physician, it was concluded that 23 patients (12.8%) had infection. The mean CRP value of 23 patients who were accepted as infectious by the physician's decision was 13.0 mg/dl, and 3.3 mg/dl for 157 patients who were considered non-infectious. The mean CRP value of patients accepted as infected was higher than patients who were not considered infected (p

<0.0001). Procalcitonin, leukocyte count, PNL / Leukocyte ratio, sedimentation values were found to be higher in the infected group. The mean CRP at presentation and post-treatment CRP of 23 patients accepted as infected and given antibiotics were found to be 12.79 mg/dl, 5.4 mg/dl, respectively. The difference of 7.35 units was statistically significant ($p < 0.0001$). Significant decrease in CRP level was found after treatment in patients who received antibiotherapy for infection.

Cut-off values that could predict infection were determined in all patients and specific groups. The cut-off value for the admission CRP level was 6.74 mg/dl with 91.3% sensitivity, 86.6% specificity, 50% positive predictive value and 98.6% negative predictive value in predicting infection that would prevent chemotherapy in all patients ($p < 0.001$). The cut-off value was 4.04 mg/dl with 73.6% sensitivity, 94.3% specificity, 63.6% positive predictive value and 96.4% negative predictive value for predicting the infection that would prevent chemotherapy in all patients ($p < 0.001$).

CONCLUSION: In our study, cut-off values were found in patients who applied chemotherapy cure and had high CRP values, which could differentiate infection from other reasons that may increase CRP. With the use of the cut-off values found, unnecessary postponement of the chemotherapy treatment can be prevented by accepting non-infectious patients with high CRP levels as infected.

Key Words: Lung Cancer, C-Reactive Protein, Chemotherapy.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
GRAFİKLER DİZİNİ.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akciğer Kanseri.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etyoloji.....	4
2.1.3. Histopatoloji.....	5
2.1.4. Semptom ve Bulgular	8
2.1.5. Akciğer Kanseri Tanı Yöntemleri.....	8
2.1.6. Akciğer Kanseri Evreleme.....	9
2.1.7. Akciğer Kanseri Tedavi ve Prognoz.....	11
2.2. Biyobelirteçler.....	12
2.2.1. C Reaktif Protein ve Kanser.....	12
2.2.2 Prokalsitonin ve Kanser.....	14
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	15
3.1. Çalışma Dizaynı.....	15
3.2. Olgular.....	15
3.3. Serum C-Reaktif Protein Düzeyi Ölçümleri.....	16
3.4. Serum Prokalsitonin Düzeyi Ölçümleri.....	16
3.5. Çalışmanın Sınırlılıkları.....	16
3.6. İstatistiksel Analiz.....	16
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇLAR.....	44
7. KAYNAKLAR.....	47

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

TTF-1: Tiroid transkripsiyon faktör-1

EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü

ALK: Anaplastik lenfoma kinaz

NCCN: National comprehensive cancer network (Ulusal kapsamlı kanser ağı)

ROS-1: Reseptör tyrosine kinase c-ros cyncogene 1

BRAF: v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B

PD-1: Programlanmış hücre ölüm protein-1

NTRK: Nötrofilik reseptör tirozin kinaz gen füzyonları

MET: Mezenkimal epitelyal geçiş geni

ERBB2 (HER2): Epidermal büyüme faktör reseptörü 2

DIPNECH: Yaygın idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi

ADH: Antidiüretik hormon

BT: Bilgisayarlı tomografi

PET: Pozisyon emisyon tomografisi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

EBUS: Endobronşiyal ultrasonografi

TBİA: Transbronşial ince iğne aspirasyonu

CRP: C-reaktif protein

PCT: Prokalsitonin

FMF: Ailevi akdeniz ateşi

HT: Hipertansiyon

DM: Diyabetes mellitus

SVO: Serebrovasküler olay

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

KAH: Koroner arter hastalığı

ROC: Receiver operating characteristics

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Tüm hastalarda enfeksiyonu öngörebilecek başvuru CRP değerine ait ROC eğrisi

Şekil 2: Tüm hastalarda enfeksiyonu öngörebilecek CRP düzeyindeki artışa ait ROC eğrisi

Şekil 3: Komorbiditesi olmayan hastalarda enfeksiyonu öngörebilecek başvuru CRP değerine ait ROC eğrisi

Şekil 4: Komorbiditesi olan hastalarda enfeksiyonu öngörebilecek başvuru CRP değerine ait ROC eğrisi

Şekil 5: 65 yaş altı hastalarda enfeksiyonu öngörebilecek başvuru CRP değerine ait ROC eğrisi

Şekil 6: 65 yaş ve üstündeki hastalarda enfeksiyonu öngörebilecek başvuru CRP değerine ait ROC eğrisi

Şekil 7: KHDAK tanılı hastalarda enfeksiyonu öngörebilecek başvuru CRP ve birim farkı CRP değerine ait ROC eğrilerinin ikili karşılaştırılması

Şekil 8: KHAK tanılı hastalarda enfeksiyonu öngörebilecek başvuru CRP ve birim farkı CRP değerine ait ROC eğrilerinin ikili karşılaştırılması

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Akciğer Kanseri Evrelemede T Faktörü Tanımlayıcıları

Tablo 2: Akciğer Kanseri Evrelemede N Faktörü Tanımlayıcıları

Tablo 3: Akciğer Kanseri Evrelemede M Faktörü Tanımlayıcıları

Tablo 4: Hastaların klinik özellikleri

Tablo 5: Hastaların vital bulguları ve laboratuvar değerleri

Tablo 6: İlaç alımı, tanı, evre, öncesinde kemoterapi alımı ve radyoterapi alımı durumlarında başvuru CRP değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 7: Hekim kararı ile ortalama CRP değerinin karşılaştırılması

Tablo 8: Enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların cinsiyet, sigara içme durumu ve komorbiditelerine göre karşılaştırılması

Tablo 9: Enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların ilaç kullanımı, semptomları, muayene bulguları ve yeni radyolojik infiltrasyon durumuna göre karşılaştırılması

Tablo 10: Enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların tanı, evre ve daha önce kemoterapi alma durumuna göre karşılaştırılması

Tablo 11: Enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların prokalsitonin, lökosit sayısı, PNL/Lökosit oranı, sedimentasyon değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 12: Antibiyoterapi sonrası laboratuvar değerleri ve radyolojik bulgulardaki değişiklikler

Tablo 13: Tüm hastalarda başvuru CRP değerinin hekim kararı ile karşılaştırılması

Tablo 14: Tüm hastalarda CRP düzeyindeki artışın hekim kararı ile karşılaştırılması

Tablo 15: Komorbiditesi olmayan hastalarda başvuru CRP değerinin hekim kararı ile karşılaştırılması

Tablo 16: Komorbiditesi olan hastalarda başvuru CRP değerinin hekim kararı ile karşılaştırılması

Tablo 17: 65 yaşı altındaki hastalarda başvuru CRP değerinin hekim kararı ile karşılaştırılması

Tablo 18: 65 yaşı ve üstündeki hastalarda başvuru CRP değerinin hekim kararı ile karşılaştırılması



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Komorbid hastalıkların dağılımı

Grafik 2: Hastaların semptomlarının dağılımı

Grafik 3: Hastaların akciğer kanseri subtip dağılımı

Grafik 4: Hastaların evrelerinin dağılımı



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğer kanseri, kanserden ölümün başlıca nedeni olarak görülmektedir (1). Akciğer kanseri için ortalama yaşam süresi genel olarak 12 ay, 5 yıl sağ kalım yaklaşık %19 olarak bildirilmiştir. Bu noktada akciğer kanseri dünyanın en önemli kanser sorununu oluşturmaktadır (2). Akciğer kanserleri prognoz, tedavi ve takip açısından Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK), Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) olarak sınıflandırılır (3). Akciğer kanseri hastaları, hastalığın seyrinde sıklıkla enfeksiyonla karşı karşıya kalırlar; bu hastalar için enfeksiyon morbidite ve mortalitenin başlıca nedenleri arasındadır (4). Akciğer kanseri hastalarında kemoterapi sırasında enfeksiyöz bir hastalığın teşhis edilmesi zordur, zira akciğer kanseri hastalarında enfeksiyona ilişkin epidemiyolojik araştırmalar kısıtlıdır.

C-reaktif protein (CRP), enflamasyona sistemik yanıtın bir parçasıdır. CRP, enfeksiyonun, travmanın, malign ve enflamatuvar hastalıkların yol açtığı enflamasyonu en iyi gösteren test olarak bilinmektedir (5).

Kanser hastalarında enfeksiyon teşhisinde CRP'nin kullanılması, altta yatan malignite nedeni ile oldukça karmaşıktır. Malignite nedeni ile hepatositlerden CRP salınımı artmaktadır, özellikle malign tümörlerin hemen hepsinde CRP yükselmektedir (6). Malign hastalarda CRP yüksekliğinin bir enfeksiyon belirtici olabileceği konusunda yeterince çalışma bulunmamaktadır. Özellikle araya giren enfeksiyonların teşhisinde CRP'nin yeri, altta yatan malignite nedeni ile tam aydınlatılamamıştır. CRP ve kanser arasındaki ilişkiyi açıklamak için bir takım mekanizmalar ileri sürülmüştür (7). Yapılan çalışmalar neticesinde kanser hastalarında CRP yükselmesi ile ilgili iki hipotez öne sürülmüştür. İlk hipotez yüksek CRP seviyelerinin kanser ve premalign bir durumdan kaynaklanacağı yönünde iken; diğer hipotez ise kronik enflamasyonun ve buna bağlı CRP yüksekliğinin kanser oluşumunda rol aldığıdır (8). Bu nedenle, enfeksiyondan şüphelenildiğinde ampirik antibiyotik tedavisine mümkün olan en kısa sürede başlanması, bu hastalar için hayati önem taşır. Böyle bir durumda hassas teşhis belirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Akciğer kanseri vakalarında CRP'nin zaten yüksek seviyelere ulaşması tanısal özgüllüğünü sınırlasa da, akciğer kanseri olan hastalarda prediktif ve prognostik önemi son birkaç yıldır giderek daha fazla kanıtlanmıştır (9). CRP

yüksekliği kemoterapi alması gereken akciğer kanserli hastalarda kemoterapi kürlerinin aksamasına, gecikmesine ve hastalığın kontrolünün bozulmasına yol açabilmektedir. Bu olgularda CRP yüksekliğinin ne zaman, hangi durumlarda, ne düzeyde kemoterapiye engel bir enfeksiyonu gösterip göstermediği ortaya konulabilirse; bu durum klinisyeni rahatlatacak ve hastanın da kemoterapisinin aksamasını engelleyecektir.

Çalışmamızda, kemoterapi almakta olan KHAK ve KHDAK olguları kemoterapi kürü için başvurduğunda CRP değerlerindeki yüksekliğin, her zaman, her hastada kemoterapi uygulanmasına engel teşkil eden bir enfeksiyon bulgusu olarak kabul edilip edilmeyeceği araştırılmıştır. CRP yüksekliğinin bu hasta popülasyonunda hangi durumlarda/koşullarda/düzeylede enfeksiyonla ilişkili olduğu hangi durumlarda/koşullarda/düzeylede ise enfeksiyonla ilişkisiz olduğunun ortaya konulması ve enfeksiyonu ön görebilecek bir cut-off değeri bulunması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri erkeklerde en sık, kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci en yaygın görülen kanser türüdür (10–12). Dünyada 2018 yılı için 2.09 milyon hastaya akciğer kanseri teşhisi konulmuş olup, aynı yıl akciğer kanseri nedeni 1.76 milyon ölüm gerçekleşmiştir. Tüm dünyada yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı erkekler için 100.000’de 31.5, kadınlar için 100.000’de 14.6’dır. Her iki cinsiyet dikkate alındığında bu oran 100.000’de 22.5, mortalite ise 100.000’de 18.6’dır (10).

Amerika Birleşik Devletleri’nde 2018 yılındaki yeni tanı kanserlerin erkeklerde %14’ü, kadınlarda %13’ü akciğer kanseridir. Yine 2018 yılında erkekler için 121.680, kadınlar için 112.350 kişi akciğer kanseri tanısı almıştır. Aynı yıl içerisinde 83.550 erkek, 70.500 kadın akciğer kanserinden ölmüştür ve bu sayı yıllık kanser ölümlerinin %25’ini oluşturmaktadır (11). Kanser nedeniyle gerçekleşen ölümlerde her iki cinsiyette de ilk sırada akciğer kanseri yer almaktadır (1).

Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan 2017 Yılı Sağlık İstatistikleri Yıllığı’na göre, akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türü olup, yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı 100,000’de 52.5’dir. Tüm yaş grupları için erkeklerde görülen kanserlerin %21’i akciğer kanseridir. Akciğer kanseri kadınlarda en sık görülen beşinci kanser türü olup, yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı 100,000’de 9’dur (13). Akciğer kanseri erkeklerde en sık 70-74, kadınlarda ise 80-84 yaşları arasında görülmektedir (14). Hastaların yalnızca %1’i 40 yaş altındadır (15).

Akciğer kanseri için ortalama yaşam süresi genel olarak 12 ay, 5 yıl sağ kalım yaklaşık %19 olarak bildirilmiştir (2). Bu noktada akciğer kanseri dünyanın en önemli kanser sorununu oluşturmakta, tüm ölümler içinde de sıklık itibarıyla beşinci sıraya yükselmiş bulunmaktadır.

2.1.2. Etyoloji

Akciğer kanseri gelişiminde öncelikle sigara olmak üzere çevresel faktörler, mesleki maruziyet, aile öyküsü, çeşitli akciğer hastalıkları gibi etkenler rol oynamaktadır.

Sigara

Tütün ürünleri kullanımı tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %90'ından sorumlu tutulmaktadır (16). Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riski, hiç sigara içmeyenlere oranla 20 kat fazladır. Sigaranın bırakılması ile akciğer kanseri gelişme riski düşer (17).

Mesleki ve Çevresel Maruziyet

Mesleki ve çevresel karsinojenler akciğer kanseri riskini artırmaktadır, özellikle asbest ve radon üst sıralarda yer almaktadır. Diğer etkenler; arsenik, klorometil eter, krom, formaldehit, sert metal tozu, vinil klorid, nikel, polisiklik hidrokarbonlardır. Bu faktörler sigara ile beraber daha fazla olmak üzere, sigara içmeyenlerde de risk faktörü oluşturur (16).

Radyoterapi

Malignite tedavisinde kullanılan radyoterapi de ikinci primer akciğer kanseri riskini artırabilir (18).

Kronik Akciğer Hastalıkları

Altta yatan akciğer hastalığı, akciğer kanserine duyarlılığı arttırabilir (19). Edinilmiş akciğer hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi hava akımı tıkanıklığı bozuklukları ve akciğer kapasitesini kısıtlayan fibrotik hastalıklar olmak üzere iki ana başlıkta değerlendirilir (20). Sigara içmek KOAH'ın ana nedenidir ancak sigara içmeyi bıraktıktan sonra bile, KOAH ile akciğer kanseri riskindeki artış arasında güçlü bir ilişki vardır (21). Akciğer kanseri ile ilişkilendirilen bir diğer akciğer hastalığı ise idiyopatik pulmoner fibrozistir (19, 22). Pulmoner fibrozis, akciğer kanserinde yaklaşık yedi kat artış yapabilmektedir (23).

İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü

İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü ile enfekte kişilerde akciğer kanseri riski iki ila dört kat arası artmaktadır (24).

Genetik Faktörler

Ailede akciğer kanseri olmasının, akciğer kanseri gelişme riskini artırdığı saptanmıştır (25).

2.1.3. Histopatoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), akciğer kanserini solunum epitelinden (bronşlar, bronşiyoller ve alveoller) kaynaklanan tümörler olarak tanımlar (26).

Akciğer kanseri sınıflandırmasının temelini 2015’de DSÖ tarafından yapılan sınıflandırma oluşturmaktadır (27). Bu sınıflandırma daha çok ışık mikroskopuna ve immunohistokimyasal temele dayanmaktadır. Akciğer kanserleri prognoz, tedavi, takip açısından KHAK ve KHDAK olarak sınıflandırılır (3). Akciğer maligniteleri primer ve metastatik olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar. Primer maligniteler köken aldığı hücre tipine göre epitelyal, mezenkimal, lenfositik ve ektojik kökenli tümörler şeklinde sınıflandırılırlar (27).

Adenokarsinom

Adenokarsinom serilerde en fazla görülen akciğer kanseri türüdür ve akciğer kanseri vakalarının yarısını oluşturmaktadır. Erkeklere kıyasla kadınlarda daha yüksek oranda görülmektedir (28, 29). Adenokarsinom insidansının giderek artması, düşük katranlı filtre sigara içimi ile ilişkilendirilmektedir (30).

Adenokarsinom alt tipleri başlıca preinvaziv, minimal invaziv ve invaziv adenokarsinom olarak sınıflandırılmaktadır. Bunlar da kendi içinde alt tiplere ayrılmaktadır. İnvaziv olanlar; lepidik, asiner, papiller, mikropapiller, solid, invaziv müsinöz, kolloid, fetal ve enterik, minimal invaziv olanlar; müsinöz ve nonmüsinöz, preinvaziv olanlar atipik adenomatöz hiperplazi ve adenokarsinoma in situ şeklindedir.

Adenokarsinom klasik olarak glandüler bir paternde ortaya çıkar. KHDAK türleri arasında ayırım yapabilmek için kullanılan immunohistokimyasal belirteçlerden tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1), Napsin A adenokarsinom belirteçleri olarak bilinmektedir (31). DSÖ'nün 2015 sınıflamasında prognostik önemi olması nedeniyle rezeksiyon yapılan tümörlerin patoloji raporlarında tümörün baskın paterninin de belirtilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Lepidik baskın patern iyi prognoz, asiner ve papiller baskın patern intermediate prognoz, solid ve mikropapiller baskın patern kötü prognoz göstermektedir. Solid ve mikropapiller baskın tiplerin adjuvan kemoterapiden fayda gördükleri belirtilmiştir (3, 26).

DSÖ sınıflandırması, doku örneklerinin yalnızca patolojik tanı için değil belli hastalar için hedeflenmiş tedavilerin, moleküler çalışmaların yapılabilmesi için de önem teşkil ettiğini vurgulamaktadır. İleri evre akciğer kanserli olguların ve diğer KHDAK'li hastaların tümörleri sürücü mutasyon varlığı; EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü), ALK (anaplastik lenfoma kinaz) translokasyonu ve diğer mutasyonlar açısından tetkik edilmelidir (3).

NCCN (ulusal kapsamlı kanser ağı) adenokarsinomlu tüm hastaların EGFR ve ALK analizinin yanı sıra ROS-1 düzenlenmeleri, BRAF mutasyonları, Programlanmış hücre ölüm protein-1 (PD-1) reseptör ekspresyon seviyeleri için rutin testler yapılmasını önermektedir. Ayrıca NCCN, nötrofilik reseptör tirozin kinaz (NTRK) gen füzyonları, RET yeniden düzenlemeleri, mezenkimal epitelyal geçiş geni (MET) genetik değişiklikleri ve insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (ERBB2) (HER2) mutasyonları gibi diğer genetik değişikliklerin de test edilmesini önermektedir (32–34).

Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinom erkeklerde daha sıktır ve sigara öyküsü ile yakından ilişkilidir. Periferik olarak saptansa da, çoğu skuamöz hücreli karsinom, trakeobronşiyal ağacın proksimal kısımlarında metaplazi, displazi sonrasında karsinoma in situ şeklinde ortaya çıkar (35). Santral ve periferik skuamöz hücreli karsinomlar geniş merkezi nekroz ile oluşan kavitasyonlar gösterebilirler (36).

DSÖ sınıflamasına göre, skuamöz hücreli karsinom; keratinize, non-keratinize ve bazaloid alt tiplerini içermektedir. Keratinizasyon göstermeyen skuamöz hücreli karsinom alt tiplerini diğer histolojik tiplerden ayırt etmek için p40 veya p63 gibi skuamöz belirteçlerle immünohistokimyasal inceleme yapılması gerekebilir (3).

Büyük Hücreli Karsinom

Büyük hücreli karsinomlar akciğer kanserinin %10'undan azını oluşturur. Bu tümörler ışık mikroskobu ve immunohistokimyasal boyamada glandüler, skuamöz ve nöroendokrin farklılaşması olmayan ve küçük hücreli karsinomun sitolojik özelliklerini barındırmayan malign epitelyal neoplazmlardır (26). Büyük hücreli karsinom tanısı küçük biyopsiler ve sitolojik örneklerle konulmamalı, sadece rezeke edilen tümörlerde tanı konulması önerilmektedir (3).

Sarkomatoid Karsinom

Sarkomatoid karsinomlar nadir olarak görülmekte, tüm akciğer kanseri vakalarının %1'inden daha azını içermektedir (37).

Adenoskuamöz Karsinom

Adenoskuamöz karsinomlar hem glandüler komponenti hem de skuamöz komponenti malign olan ve her iki komponentin de %10'dan fazla olduğu epitelyal neoplazmlardır (38). İnsidansı bronkojenik karsinomların %0.4 ila 4'ü kadardır. Adenoskuamöz karsinom agresif bir tümör olup, prognozu adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinoma göre daha kötüdür (39, 40).

Nöroendokrin Tümörler

Akciğer nöroendokrin tümörleri akciğer kanserlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır (41). Nöroendokrin tümörler kendi içinde küçük hücreli karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom, tipik ve atipik karsinoid tümörler olarak ayrılmaktadır. Küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom diğer nöroendokrin tümörlere göre daha agresif seyretmektedir. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom sıklıkla akciğer periferinde yeleşim gösterir (3). Ki-67 ile boyanma, küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomları, pulmoner

karsinoidlerden ayırmada kullanılabilir ancak tanı kriteri değildir. Küçük hücreli karsinomlar tüm akciğer karsinomlarının %15'ini oluşturmaktadır. Sigara içimi ile sıklıkla ilişkilidir (10). Kemoterapi ve radyasyon tedavisi duyarlılığı olmasına karşın, yaygın metastazların erken gelişimi ve paraneoplastik sendrom görülmesi ile karakterizedir (42). Yaygın idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi (DIPNECH) ise solunum yolu mukozası ile sınırlı, tümörlet veya invaziv nöroendokrin tümörleri oluşturabilen, pulmoner nöroendokrin hücre proliferasyonudur (43).

2.1.4. Semptom ve Bulgular

Erken evre akciğer kanseri herhangi bir belirti göstermeyebilir (44). Çoğu hastada nonspesifik semptomlar görülür; nefes darlığı, iştahsızlık, öksürük, kilo kaybı, ateş, nöropatik ağrılar bunlardan bir kaçıdır. Bu belirtiler tümörün yerine, boyutuna ve metastaz durumuna göre değişebilmektedir. Tümörün metastaz durumu ve ekstratorasik yayılımına göre tutulan organ ilişkili semptomlar; kemik ağrısı, baş ağrısı, bulantı ve kusma olabilir. Paraneoplastik sendromlara bağlı hiperkalsemi, hiponatremi, Cushing sendromu, uygunsuz ADH (antidiüretik hormon) sendromu gibi elektrolit ve endokrin bozukluklar da görülebilir. Bu semptom ve bulgulardan bir kısmı direkt olarak akciğer kanseri ile ilişkili olabileceği gibi, bu hastalarda gelişen enfeksiyon ile de ilişkili olabilir. Ayırıcı tanıda klinik olarak zorluklar yaşanabilir. (45).

2.1.5. Akciğer Kanseri Tanı Yöntemleri

Akciğer kanserini düşündüren semptom varlığında ilk başvurulacak kolay ve non-invaziv tetkik akciğer grafisidir. Fizik muayene, detaylı anamnez ve akciğer grafisi birlikte değerlendirildiğinde akciğer kanseri şüphesi mevcut ise bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir. Tomografi tanı konulması, evreleme yapılması ve tedavinin değerlendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (46). Ayrıca evreleme için pozitron emisyon tomografisi (PET) BT, beyin BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve kemik sintigrafisi gibi ilave tetkikler gerekmektedir (47).

Kesin tanı konulabilmesi için histopatolojik örnekleme gerekir. Histopatolojik tanı prognozun tayini ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından da çok önemlidir. Primer tümörden örnekleme yapılabileceği gibi metastatik bölgeden yapılan örnekleme ile de tanı konulabilir ve bu durum evreleme açısından yarar sağlayabilir.

Balgam sitolojisi, torasentez, plevra biyopsisi, bronkoskopik biyopsi, endobronşiyal ultrasonografik (EBUS) biyopsi, transtorasik-ekstratorasik iğne aspirasyon biyopsileri ve torakoskopik biyopsiler tanı amacı ile başvurulabilecek örnekleme yöntemleridir.

Balgam sitolojisi, invaziv işlemlerin yapılamayacağı hastalarda tanı açısından fayda sağlayabilir, özellikle santral yerleşimli tümörlerde tanı olasılığı artabilir (48).

Transtorasik iğne biyopsisinin akciğer kanserindeki tanılabilirliği %90 civarındadır. Bronkoskopik biyopsi ve/veya transbronşial ince iğne aspirasyonu (TBİA) %88 oranında tanısaldır (48).

Lenf nodu örnekleme ise, periferik lenf nodu biyopsisi veya iğne aspirasyonu, EBUS, gibi cerrahi olmayan yöntemlerle yapılabildiği gibi; mediastinoskopi, torakoskopi gibi cerrahi yöntemlerle de yapılabilmektedir. Özellikle mediasten evrelemesinde mediastinoskopi yöntemi altın standart olarak kabul edilmesine karşın EBUS da benzer tanılabilirlik özelliğine sahiptir (49).

2.1.6. Akciğer Kanseri Evreleme

Evreleme; hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesi, tedavi planlanması, prognoz değerlendirilmesi açısından önem arz etmektedir. TNM evreleme sistemi, uluslararası kabul gören evreleme sistemi olup, primer tümörün büyüklüğü ve yayılımını (T), bölgesel lenf nodu tutulumunu (N), uzak metastaz varlığını ya da yokluğunu (M) belirler. Kanser yayılımının anatomik olarak değerlendirilebilmesine olanak sağladığı için en çok kullanılan evreleme sistemi TNM sistemidir. Uluslararası Kanser Kontrol Birliği ve Amerikan Kanser Komite Ortaklığı'nın katılımı ile 8. TNM sınıflaması olarak, Ocak 2017'de yürürlüğe girmiştir (50) (Tablo 1,2,3).

Tablo 1: Akciğer Kanseri Evrelemede T Faktörü Tanımlayıcıları

Tx	Primer tümörün değerlendirilemediği veya balgam ya da bronşial yıkama sıvısında malign hücrelerin gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ ¹
T1	Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 cm, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör ²
T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom ³
T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm ²
T1b	Tümörün en geniş çapı >1 cm, ≤ 2 cm
T1c	Tümörün en geniş çapı >2 cm, ≤ 3 cm
T2	Tümörün en geniş çapı >3 cm, ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör ⁴ *Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör *Visseral plevra invazyonu *Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (kısmi veya total atelektazi / pnömoni)
T2a	Tümörün en geniş çapı >3 cm, ≤ 4 cm
T2b	Tümörün en geniş çapı >4 cm, ≤ 5 cm
T3	Primer tümörle aynı lobda metastatik nodül/nodüller Tümörün en geniş çapı >5 - ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon varlığı: *Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard
T4	Tümörün en geniş çapı >7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon varlığı: *Diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karina Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül / nodüller

¹ Tis adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situyu kapsar.

² Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşial duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır.

³ Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), lepidik baskın paternli ve herhangi bir odakta 5mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan

⁴ Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer >4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.

Tablo 2: Akciğer Kanseri Evrelemede N Faktörü Tanımlayıcıları

Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

Tablo 3: Akciğer Kanseri Evrelemede M Faktörü Tanımlayıcıları

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül-nodüller, plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardial efüzyon ¹
M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz ²
M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

¹ Akciğer kanseriyle birlikte olan plevral-perikardial efüzyonlar genellikle tümöre bağlı gelişir. Ancak bazen patolojik incelemelerde plevral-perikardial sıvıda tümör görülmemektedir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönünde ise efüzyon evreleme belirleyicisi olarak kullanılmamalıdır.

² Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını da kapsamaktadır.

2.1.7. Akciğer Kanseri Tedavi ve Prognoz

Akciğer kanserinde tedavi hastalığın evresi, hastanın ek komorbiditeleri ve performans durumu dikkate alınarak planlanmalıdır.

KHAK de öncelikli tedavi sistemik kemoterapidir. Sınırlı KHAK olguları kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu ile tedavi edilir, çünkü tedaviye radyoterapi eklenmesinin, kemoterapi tedavisine kıyasla sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir (51). KHAK de cerrahi tedavi; TNM evrelemesine göre evre 1-2 de rol oynayabilir (52).

KHDAK de evre 1 ile uyumlu hastalarda öncelikli cerrahi tedavi uygulanır. Evre 2 ve 3a olgularda tamamen rezeksiyon sonrası altın standart olarak sisplatin bazlı kemoterapi önerilmektedir. N2 lenf nodu pozitifliği saptanması durumunda radyoterapi gündeme gelmektedir. Evre 3b ve 4 olgularda dört kür sisplatin bazlı kemoterapi ve yeni nesil ilaçları da kapsayan multidisipliner tedavi önerilmektedir (53).

2.2. Biyobelirteçler

Enfeksiyon hastalıklarının tanı, tedavi ve izleminde önemli bir yer tutarlar. Biyobelirteçler, kolay kullanılabilen, hızlı, ucuz ve objektif olmalıdır. Enfeksiyonu ön görmede kullanılan başlıca biyobelirteçler CRP ve prokalsitonindir (PCT).

2.2.1. C-Reaktif Protein (CRP) ve Kanser

CRP, enflamasyona sistemik yanıtın bir parçasıdır. CRP, enfeksiyonun, travmanın, malign ve enflamatuvar hastalıkların yol açtığı enflamasyonu en iyi gösteren test olarak bilinmektedir. CRP, enflamasyon olan dokudan salgılanan bir takım sitokinlerin (interlökin-1/IL-1, interlökin-6/IL-6, tümör nekrozis faktör-alfa/TNF-alfa) etkisi ile karaciğerde sentez edilmektedir (5). CRP'nin normal düzeyi halen bilinmemektedir, çeşitli durumlara (yaş, cinsiyet, etnik köken vb.) göre değişiklik gösterdiği saptanmıştır (54). CRP düzeyi kadınlarda (yaş/50)+0,6; erkeklerde (yaş/50) formülüyle hesaplanabilir (55). CRP seviyelerini tayin etmek için kullanılan birimler laboratuvarlar arasında değişiklik göstermektedir, bazı laboratuvarlar mg/dL, diğerleri mg/L cinsinden rapor etmektedir. Sağlıklı bireylerin %70 ila %90'ında CRP 0.3 mg/dL altındadır, bazı bireylerde 1 mg/dL'ye kadar yükselebildiği görülmüştür. CRP için kullanılan normal aralıklar bir laboratuvaradan diğerine teknik ve biyolojik nedenlerden ötürü değişiklik gösterebilir (56). Serum düzeyi enflamasyonun başlamasından 3-6 saat sonra yükselmeye başlar. Yarılanma ömrü yaklaşık 18-19 saat arasında olup enflamasyon sonlandıktan sonra ortalama 3-5 gün içinde normale döner (57).

CRP, karaciğerde hepatositler tarafından üretilen; enfeksiyon, miyokard enfarktüsü, travma ve kanser gibi doku hasarına neden olan durumlarda konağın

yanıtına bağılı olarak artan akut faz proteinidir (58). Hem genetik hem de çevresel faktörler bireyin bazal CRP değerini etkiler (59).

Kanser hastalarında enfeksiyon teşhisinde CRP'nin kullanılması, altta yatan malignite nedeni ile oldukça karmaşıktır. Malignite nedeni ile hepatositlerden CRP salınımı artmaktadır, özellikle malign tümörlerin hemen hepsinde CRP yükselmektedir (6).

Malign hastalarda CRP yüksekliğinin bir enfeksiyon belirtici olabileceği konusunda yeterince çalışma bulunmamaktadır. Özellikle araya giren enfeksiyonların teşhisinde CRP'nin yeri, altta yatan malignite nedeni ile tam aydınlatılamamıştır. CRP ve kanser arasındaki ilişkiyi açıklamak için birtakım mekanizmalar ileri sürülmüştür. İlk mekanizma; tümör büyümesi doku iltihabına neden olarak serum CRP düzeyini artırabilir (7). İkinci mekanizma ise; tümör antijenlerine karşı bağışıklık yanıtı olarak CRP düzeyindeki artış olarak değerlendirilmiştir (60, 61). Diğer mekanizma ise; kanserli hücrelerin enflamatuar proteinlerde artışa neden olarak CRP'yi artırabilmesidir (59, 62). Son olarak CRP nin önemli bir belirteç olduğu kronik iltihaplanma sürecinin, kanser etyolojisinde yer almasıdır; bunu da kronik iltihabi hücrelerden salınan reaktif oksijen türlerinin, malign yönde DNA değişimine sebep olması ile açıklamaktadırlar (63, 64). Retrospektif çalışmalar, yüksek CRP düzeylerinin sadece yaygın kanserin belirtici olmadığı, aynı zamanda kanser oluşumu ile de ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (65, 66).

Yapılan çalışmalar neticesinde kanser hastalarında CRP yükselmesi ile ilgili iki hipotez öne sürülmüştür. İlk hipotez yüksek CRP seviyelerinin kanser ve premalign bir durumdan kaynaklanacağı yönünde iken diğer hipotez ise kronik enflamasyonun ve buna bağılı CRP yüksekliğinin kanser oluşumunda rol aldığıdır (8).

Akciğer kanseri hastaları, hastalıklarının seyri sırasında sıklıkla enfeksiyonla karşılaşır; bu hastalar için enfeksiyon morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasındadır (4). Bu nedenle, enfeksiyondan şüphelenildiğinde ampirik antibiyotik tedavisine mümkün olan en kısa sürede başlanması bu hastalar için hayati önem taşır. Böyle bir durum da hassas teşhis belirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Akciğer kanseri vakalarında CRP'nin zaten yüksek seviyelere

ulaşması tanısal özğüllüğünü sınırlasa da, akciğer kanseri olan hastalarda prediktif ve prognostik önemi son birkaç yıldır giderek daha fazla kanıtlanmıştır (9).

2.2.2. Prokalsitonin (PCT) ve Kanser

PCT, hiperkalsemiye yanıt olarak tiroid C hücrelerinden salınan, kalsitonin prekürsörü bir hormondur. Normal bireylerde PCT değeri 0.1 ng/ml'nin altındadır, yarı ömrü ise 24 saattir (67). PCT'nin seviyesi , enfeksiyon esnasında 0.5 ng/ml'nin üzerine çıkmaktadır (68). Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklarda hafif bir artış görülebilmesine karşın, PCT üzerine belirgin bir etkileri yoktur. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, enflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT seviyelerinde önemli bir artış görülmemektedir (67). Dolayısıyla PCT artışı, bakteriyel enfeksiyonun güçlü bir göstergesidir (68).

PCT bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar sırasında oluşan endotoksin ve sitokinlere yanıt olarak kanda seviyesi artan bir hormondur (69). Plazmadaki düzeylerinin enfeksiyonun şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir (70, 71). PCT' nin ateşli ve yüksek CRP düzeyleri olan kanser hastalarının ayırıcı tanısında önemli olduğu gösterilmiştir (72, 73).

Diğer yandan, yakın zamanda yapılan bir çalışmada ileri evre kanser hastalarında sepsis ile uyumlu düzeylerde PCT konsantrasyonları bulunmuştur bu, kanser hastalarında enfeksiyon tanısında PCT'nin rolü ile ilgili soru işareti oluşturmaktadır (74).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Dizayını

Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Mayıs 2018 ile Aralık 2019 tarihleri arasında prospektif olarak yürütüldü ve çalışmaya Etik Kurul onayı (KTÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu) alındıktan sonra başlandı.

3.2. Olgular

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, tedavi edilen ve kemoterapi almakta olan akciğer kanseri tanılı ve çalışmaya katılmayı kabul eden CRP değeri yüksek olan hastalar, aydınlatılmış onam formunu imzaladıktan sonra ardışık olarak alındı. Akciğer malignitesi ve enfeksiyon dışında CRP yüksekliği yapabilecek bilinen bir ek hastalığı olan (kollajen-vasküler hastalık, sekonder malignite, ilaç reaksiyonu, granülomatöz hastalıklar, enflamatuvar artritler, ailevi akdeniz ateşi (FMF), ülseratif kolit, crohn, trombozis, travma, infarktlar) olgular çalışma dışı bırakıldı. Kemoterapi öncesinde hastalar CRP düzeyine göre değerlendirildi ve CRP değeri yüksek olgularda yapılan etyolojik incelemeler (fizik muayene, rutin kan tetkikleri, kültür, radyolojik tetkikler vb.) ve olası enfeksiyon için uygulanan antibiyoterapi sonuçları gözden geçirildi. Hastaların tüm demografik, klinik bilgileri (sigara öyküsü, ek hastalıklar, kullandığı ilaçlar (non steroid antienflamatuvar, parasetamol ve kortikosterod), semptomları, fizik muayene bulguları, kanser türleri ve evreleri, radyoterapi alma durumları, kemoterapi basamak ve kürleri, laboratuvar bulguları (PCT, sedimentasyon, PNL/lökosit oranı, lökosit sayısı, lökositüri), radyolojik infiltrasyon durumları varlığı, var ise kültür sonuçları (idrар, kan, balgam, boğaz, gaita, torasentez, bronkoalveolar lavaj), başvuru anındaki, bir önceki ve antibiyoterapi aldı ise sonrası CRP değerleri, uzman hekimin nihai kararı, hastaya kemoterapi verilip verilmediği, antibiyoterapi verilme durumu, antibiyoterapi sonrası laboratuvar ve radyolojik değişim durumu, kemoterapisi ertelenen hastaya ileri tarihte kemoterapi verilip verilmediği, kemoterapi sonrası ilk on gün içindeki, klinik, laboratuvar ve radyolojik değişim durumu veri toplama formlarına kaydedildi.

Yapılan değerlendirme sonucuna göre enfeksiyöz hastalığı olduğu kabul edilenler ile non-enfeksiyöz olgular arasında ateş, lökosit sayısı, CRP değeri, nötrofil/lökosit oranı, PCT, sedimentasyon, boğaz, balgam, kan ve idrar kültürü gibi parametrelerin ayırıcı tanıdaki rolü değerlendirildi.

3.3. Serum C-Reaktif Protein Düzeyi lmleri

CRP lm beckman coulter AU-5800 otoanalizöründe, insan CRP'sinin monoklonal CRP antikorları ile kaplı lateks partikülleri ile birleştiiği ve çökeltinin hesaplandığı immnotrbidimetrik yöntemle yapıldı. KTÜ Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarında CRP için referans değeri <0,5 mg/dL'dir.

3.4. Serum Prokalsitonin Düzeyi lmleri

PCT lm cobas e411 otoanalizöründe elektrokemilminesense immunoeseey yöntemiyle analiz edildi. KTÜ Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarında PCT için referans değeri <0.5 uq/L'dir.

3.5. Araştırmamızın Sınırlılıkları

Çalışmamıza yalnızca akciğer kanseri hastaları dahil edilmiştir. Dolayısıyla diğer kanser hastaları için değerlendirme yapılamamıştır. Akciğer kanseri vaka sayılarının sınırlı olması nedeniyle kanser subtipleri ve evreler ile ilgili cut-off değeri elde edilemedi.

Çalışma prospektif, gözlemsel çalışma şeklinde yürütüldüğü için, hastalara hiçbir özel muayene, tetkik, tedavi veya başka bir tıbbi işlem/girişim yapılmamıştır. Bu nedenle bazı hastalarda bazı veri eksiklikleri olmuştur.

3.6. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS (IBM Statistics SPSS 23) programı kullanılarak değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (kolmogorov-smirnov) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. Enfekte kabul edilen ve edilmeyen hasta grupları arasında cinsiyet, ilaç kullanma durumu, semptom varlığı, muayene bulgusu, kanser türleri açısından fark olup olmadığının karşılaştırılması için ki-kare testi

kullanıldı. Enfekte olan ve olmayan grup arasında laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında student t testi kullanıldı, p değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi. Serum CRP değerinin akciğer kanserli hastalardaki enfeksiyonu öngörmede tanısal karar verdirici özellikleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı.



4. BULGULAR

Prospektif-gözlemsel çalışmaya Mayıs 2018 ile Aralık 2019 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na kemoterapi almak üzere başvuran hastalardan başvuru CRP değeri 0,5 mg/dL'nin üzerinde olan ve onam formunu imzalayan 180 hasta dahil edildi.

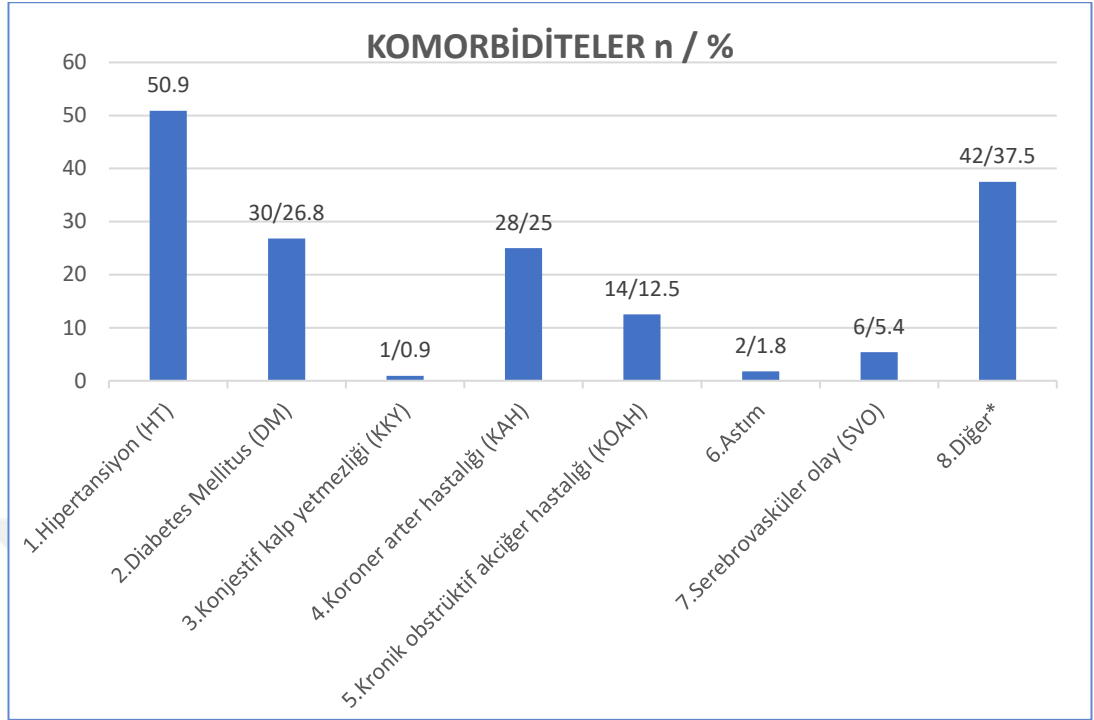
Çalışmaya dahil edilen 180 hastanın 171'i (%95) erkek, 9'u (%5) ise kadındı. Hastaların ortalama yaşı 63.3 ± 7.4 (en düşük: 43, en yüksek: 83) olarak saptandı. Hastaların sigara içme durumu, pasif içicilik, komorbidite varlığı ve ilaç kullanma durumu Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Hastaların klinik özellikleri

		n (%)
Yaş	En düşük	43
	En yüksek	83
	Ortalama	63.3 ± 7.4
Cinsiyet	Kadın	9 (5)
	Erkek	171 (95)
Sigara içme durumu	Hiç içmeyen	8 (4.5)
	Bırakan	157 (87.7)
	Halen içen	14 (7.8)
Pasif içicilik	Var	7 (87.5)
	Yok	1 (12.5)
Komorbidite	Var	112 (62.2)
	Yok	68 (37.8)
İlaç kullanma durumu	Var	25 (14)
	Yok	154 (86)

Komorbiditesi olan 112 (%62.2) hastanın dağılımı Grafik 1'de verilmiştir.

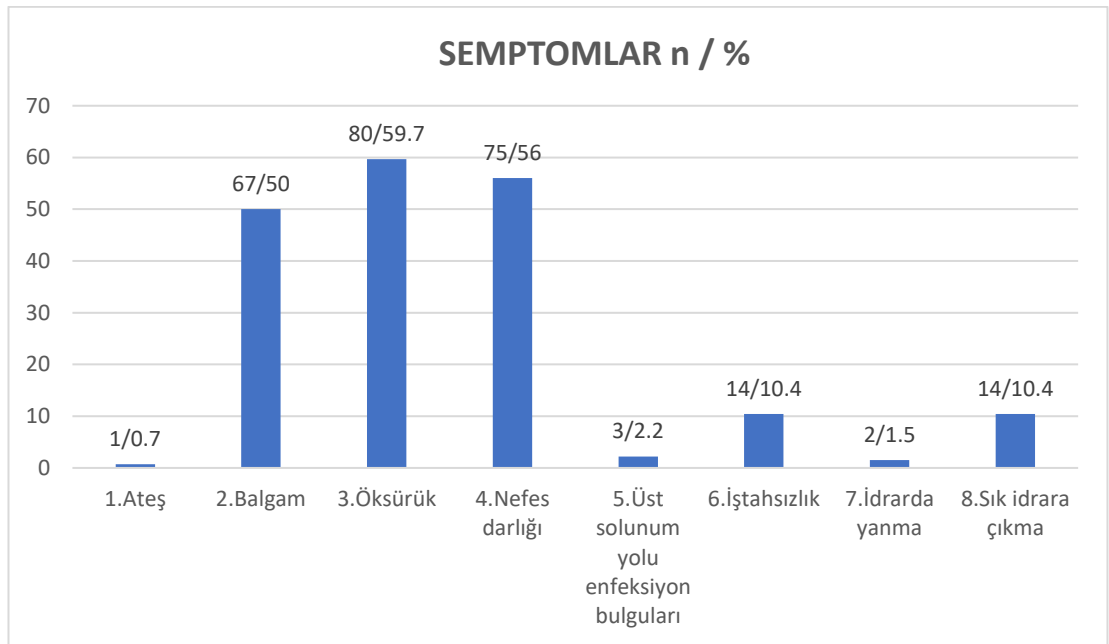
Grafik 1: Komorbid hastalıkların dağılımı



* Benign prostat hipertrofisi, psikiyatrik hastalıklar, geçirilmiş tüberküloz, kardiyak ritim bozuklukları, vasküler hastalıklar, tiroid bezi hastalıkları

Enfeksiyonla ilişkili olabilecek bir yakınması olan 134 hastanın (%74.4) dağılımı Grafik 2’de verilmiştir.

Grafik-2: Hastaların semptomlarının dağılımı



Enfeksiyon ile ilişkili fizik muayene bulgusu 17 hastada (%9.4) saptandı. 17 hastanın 14'ünde (%82.4) lokalize ral, 2'sinde (%11.8) cilt bulgusu (hiperemi, ısı artışı), 1'inde (%5,9) kostolomber açılı hassasiyeti vardı.

Bakılan 180 hastadan 8 hastanın vücut sıcaklığı kaydedilmemişti. Kayıtlı 172 hastanın 3'ünde (%1.7) 38 C° üzeri ateş, 4'ünde (%2.2) 37.5 C° üzerinde ateş mevcut idi. Hastaların vücut sıcaklığı, solunum sayısı, nabız, kan basıncı, başvuru anındaki lökosit sayısı, PNL/lökosit oranı, PCT, sedimentasyon, CRP değerleri ile bir önceki başvurudaki CRP değerleri Tablo 5'te verilmiştir.

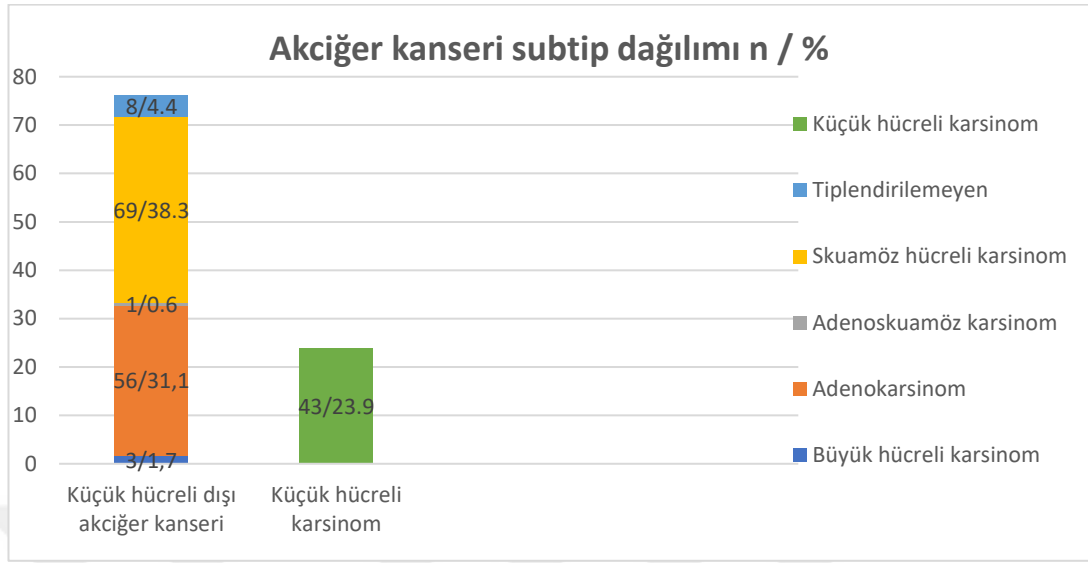
Tablo 5: Hastaların vital bulguları ve laboratuvar değerleri

	En düşük	En yüksek	Ortalama
Ateş (C°)	36.0	38.6	36.3±0.4
Solunum sayısı /dk	14	26	20.4±2.2
Nabız /dk	46	120	84.26±11.5
Sistolik kan basıncı (mmHg)	90	180	118.7±12.4
Diastolik kan basıncı (mmHg)	50	100	73.7±7.9
Prokalsitonin (mg/dl)	0.01	40	0.83
Lökosit sayısı	3670	17920	8714
PNL/Lökosit oranı	41.1	93.1	64.2
Sedimentasyon	4	140	56.2
Başvuru anındaki CRP (mg/dl)	0.51	30.55	4.5
Bir önceki başvurudaki CRP (mg/dl)	0.1	22.30	3.9

Radyolojik olarak yeni infiltrasyon gelişen 10 (%5.5) hasta saptandı. Üç hastada konsolidasyon, 2 hastada atelektazi, 1 hastada plevral sıvı, 2 hastada atelektazi+plevral sıvı, 1 hastada konsolidasyon+atelektazi ve 1 hastada da konsolidasyon+plevral sıvı görüldü. Hastaların 18'inde kültür çalışıldı, bunların 2'si balgam, 1'i idrar kültürü olmak üzere 3'ünde (%16.6) üreme mevcut idi.

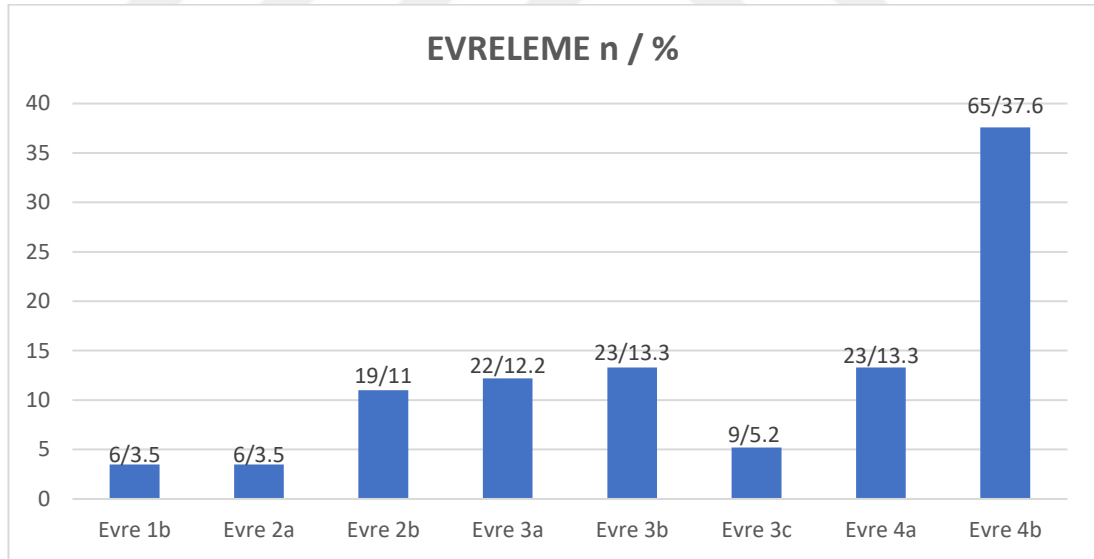
Hastaların 137 si (%76.1) KHDAK tanısına, 43 ü (%23.9) KHAK tanısına sahipti. KHDAK tanısına sahip hastaların subtip dağılımı Grafik 3'te verilmiştir.

Grafik 3: Hastaların akciğer kanseri subtip dağılımı



Evreleri bilinen 173 hastanın dağılımı Grafik 4’te verilmiştir.

Grafik 4: Hastaların evrelerinin dağılımı



Hastaların 126’sı (%70,4) daha önce radyoterapi tedavisi almamış, 46’sı (%25,7) daha önce radyoterapi tedavisi almış, 7’si (%3,9) ise halen radyoterapi tedavisi almakta idi. Radyoterapi alan hastalar %58,7, %30,4, %28,3 oranında sırasıyla toraks, beyin ve kemik radyoterapisi almışlardı.

Başvuran hastalar daha önce kemoterapi alıp almamaları açısından değerlendirildi, 180 hastanın 104'ü (%57.8) daha önce kemoterapi kürü almıştı. En sık verilen kemoterapötik ilaç 64 hastada (%61.5) sisplatindi. Sonrasında 35 hastada (%33.7) navalbine tedavi rejimi verildiği görüldü. Değerlendirilen hastaların 139'u (%77.7) birinci basamak kemoterapi tedavisi, 22'si (%12.3) ikinci basamak tedavi, 16'sı (%8.9) üçüncü basamak tedavi için başvurmuştu.

Tüm hastalar CRP düzeyleri ile değerlendirildi. Tablo 6'da tüm hastaların ilaç alımı, tanısı, evresi, önceden kemoterapi alıp-almaması, radyoterapi alımı durumuna göre başvuru CRP değerleri verilerek istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. İlaç (NSAİİ, parasetamol, kortikosteroid) kullanan 25 hastada başvuru CRP değeri ortalama 4.71 mg/dl (en düşük: 0.57, en yüksek: 19.40), ilaç kullanmayan 154 hastada 4.57 mg/dl (en düşük: 0.51, en yüksek: 30.55) olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.714$).

Daha önce kemoterapi almış 104 hastada ortalama başvuru CRP değeri 4.23 mg/dl (en düşük: 0.51, en yüksek: 30.55) olup kemoterapi almayan 76 hastada ortalama başvuru CRP değeri 5.09 mg/dl (en düşük: 0.53, en yüksek: 25.20) olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0.514$).

Daha önce radyoterapi almış 46 hastada ortalama başvuru CRP değeri 5.52 mg/dl (en düşük: 0.67, en yüksek: 22.10), daha önce radyoterapi almamış 126 hastada 4.29 mg/dl (en düşük: 0.52, en yüksek: 30.55), halen radyoterapisi devam eden 7 hastada 4.40 mg/dl (en düşük: 0.51, en yüksek: 18.80) olarak saptandı. Radyoterapi alan hastaların ortalama CRP değeri almayanlara göre daha yüksek olarak saptandı ($p=0.026$).

KHAK tanısına sahip 43 hastanın, ortalama başvuru CRP değeri 6.06 mg/dl (en düşük: 0.53, en yüksek: 30.55) olup KHDAK tanısına sahip 137 hastanın, ortalama başvuru CRP değeri 4.13 mg/dl (en düşük: 0.51, en yüksek: 25.20) olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0.232$).

Evre 1-2 olan 31 hastada ortalama başvuru CRP değeri 2.77 mg/dl (en düşük: 0.52, en yüksek: 17.95), evre 3-4 olan 142 hastada 5.11 mg/dl (en düşük: 0.51, en

yüksek: 30.55) olarak saptandı. Evre 3-4 olan hastaların ortalama başvuru CRP değerleri evre 1-2 olan hastalara göre daha yüksek saptandı ($p=0.005$) (Tablo 6)

Tablo 6: İlaç alımı, tanı, evre, öncesinde kemoterapi alımı ve radyoterapi alımı durumlarında başvuru CRP değerlerinin karşılaştırılması

		Hasta sayısı	Başvuru CRP (mg/dl)			p değeri
			Ortalama	En düşük	En yüksek	
İlaç alımı	Var	25	4.71	0.57	19.40	0.714
	Yok	154	4.57	0.51	30.55	
Tanı	KHAK	43	6.06	0.53	30.55	0.232
	KHDAK	137	4.13	0.51	25.20	
Evre	Evre1-2	31	2.77	0.52	17.95	0.005
	Evre3-4	142	5.11	0.51	30.55	
Kemoterapi alımı	Var	104	4.23	0.51	30.55	0.514
	Yok	76	5.09	0.53	25.20	
Radyoterapi alımı	Var	46	5.52	0.67	22.10	0.026
	Yok	126	4.29	0.52	30.55	
	Halen alıyor	7	4.40	0.51	18.80	

Hekim kararı ile 23 hastada (%12.8) enfeksiyon olduğu kanaatine varıldı. 5 hastaya radyolojik infiltrasyon + pürülan balgam, 3 hastaya pürülan balgam + lökositoz, 2 hastaya ateş, 2 hastaya radyolojik infiltrasyon + yatışının ertesi günü ateş, 1 hastaya radyolojik infiltrasyon + lökositoz, 1 hastaya radyolojik infiltrasyon + pürülan balgam + ateş, 1 hastaya pürülan balgam + toraks BT’de enfekte bronşektazi, 1 hastaya fizik muayenede ral + yatışının ertesi günü ateş, 1 hastaya lökositoz + yatışının ertesi günü ateş, 1 hastaya pürülan balgam + PCT yüksekliği, 1 hastaya ÜSYE bulguları + PCT yüksekliği, 1 hastaya idrar yaparken yanma + idrar kültüründe üreme, 1 hastaya uylukta açık yara + lökositoz, 1 hastaya genel durum bozukluğu + CRP’de belirgin artış, 1 hastaya dış merkezde idrar yolu enfeksiyonu tanısı konulması ve antibiyotik tedavisi alıyor olması nedeniyle kemoterapi verilmedi ve antibiyoterapi uygulandı. Verilen antibiyoterapi süresi ortalama 9.2 gün (en düşük:7 gün, en yüksek:15 gün) idi.

Hekim kararı ile enfeksiyon olduğu kanaatine varılan ve enfekte kabul edilmeyen hastaların CRP değerleri Tablo 7’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 7: Hekim kararı ile ortalama CRP değerinin karşılaştırılması

		Hasta sayısı (n)	CRP değeri			P değeri
			Ortalama	En düşük	En yüksek	
Hekim kararı	Enfeksiyon var	23	13.0 ± 7.09	0.6	30.55	<0.001
	Enfeksiyon yok	157	3.36 ± 3.70	0.51	19.40	

Enfeksiyonu olan 23 hasta ve enfeksiyonu olmayan 157 hastanın cinsiyet, sigara içme durumu, komorbiditelerine göre karşılaştırılması Tablo 8’de, ilaç kullanma durumu, semptomları, muayene bulguları, yeni radyolojik infiltrasyonlarına göre karşılaştırılması Tablo 9’da, kanser türleri, evreleri, daha önce herhangi bir kemoterapi rejimi almış olmalarına göre karşılaştırılması Tablo 10’da verilmiştir. Evre 2 ve altında başvuran hastaların %3.2 oranında enfekte olduğu görüldü, evre 3 ve üzerinde ise oran %15.5 olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.082).

Tablo 8: Enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların cinsiyet, sigara içme durumu ve komorbiditelerine göre karşılaştırılması

		Cinsiyet		Sigara kullanma durumu			Komorbidite	
		Erkek	Kadın	İçmemiş	Bırakmış	İçiyor	Var	Yok
Hekim kararı	Enfeksiyon var	23 (100)	0	0	19 (82.6)	4 (17.4)	14 (60.9)	9 (39.1)
	Enfeksiyon yok	148 (94.3)	9 (5.7)	8 (5.1)	138 (88.5)	10 (6.4)	98 (62.4)	59 (37.6)
p değeri		0.606					1	

Tablo 9: Enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların ilaç kullanımı, semptomları, muayene bulguları ve yeni radyolojik infiltrasyon durumuna göre karşılaştırılması

		İlaç kullanımı		Semptom		Muayene bulgusu		Yeni radyografik infiltrasyon	
		Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
Hekim kararı	Enfeksiyon var	0	23 (100)	21 (91.3)	2 (8.7)	6 (26.1)	17 (73.9)	8 (36.4)	14 (63.6)
	Enfeksiyon yok	25 (16)	131 (84)	113 (72)	44 (28)	1 (0.7)	148 (99.3)	1 (0.6)	156 (99.4)
<i>p</i> değeri		<0.05		0.084		<0.05		<0.001	

Tablo 10: Enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların tanı, evre ve daha önce kemoterapi alma durumuna göre karşılaştırılması

		Tanı		Evre		Daha önce KT alma durumu	
		KHAK	KHDAK	1-2	3-4	Var	Yok
Hekim kararı	Enfeksiyon var	9(39.1)	14(60.9)	1(4.3)	22(93.7)	14(60.9)	9(39.1)
	Enfeksiyon yok	34(21.7)	123(78.3)	30(20)	120(80)	90(57.3)	67(42.7)
<i>p</i> değeri		0.116				=0.924	

Enfeksiyonu olan ve olmayan iki grup PCT, lökosit sayısı, PNL/Lökosit oranı, sedimentasyon değerleri ile karşılaştırıldı. Bakılan tüm değerler enfekte grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (Tablo 11).

Tablo 11: Enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların prokalsitonin, lökosit sayısı, PNL/Lökosit oranı, sedimentasyon değerlerinin karşılaştırılması

	Hekim kararı Enfeksiyon var			Hekim kararı Enfeksiyon yok			<i>p</i> değeri
	En düşük	En yüksek	Ortalama	En düşük	En yüksek	Ortalama	
Prokalsitonin	0.04	35	2.35	0.01	40	0.60	0.002
Lökosit sayısı	5680	17920	11493	3670	17320	8307	0.001
PNL/Lökosit oranı	57.8	85.7	72.31	41.1	93.1	63.1	<0.001
Sedimentasyon	37	121	81.14	4	140	52.62	<0.001

Kemoterapi alan ve almayan iki grup enfeksiyon açısından değerlendirildi. Daha önce kemoterapi almamış 76 hastanın 67'sinde hekim kararı ile enfeksiyon olmadığı, 9'unda enfeksiyon olduğu kanaatine varıldı. Enfeksiyonu olmayan daha önce kemoterapi almamış hastalarda ortalama başvuru CRP değeri 3.83 mg/dl (en düşük: 0.53, en yüksek: 19.40), enfeksiyonu olan hastalarda ise ortalama 14.47 mg/dl (en düşük: 7.13, en yüksek: 25.20) olarak saptandı. Daha öncesinde kemoterapi almamış olup enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyonu olmayanlara göre ortalama başvuru CRP değeri daha yüksek olarak saptandı ($p<0.001$). Daha önce kemoterapi almış 104 hastanın 90'ında hekim kararı ile enfeksiyon olmadığı kanaatine varıldı. Enfeksiyonu olmayan daha önce kemoterapi almış hastalarda ortalama başvuru CRP değeri 3.01 mg/dL (en düşük: 0.51, en yüksek: 14.21), enfeksiyonu olan 14 hastada ise ortalama 12.06 mg/dL (en düşük: 0.6, en yüksek: 30.55) olarak saptandı. Daha öncesinde kemoterapi almış olup enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyonu olmayanlara göre ortalama başvuru CRP değeri daha yüksek olarak saptandı ($p<0.001$). Kemoterapi alan ve almayan iki grup karşılaştırıldığında saptanan CRP değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.924$)

Tablo 12'de enfekte kabul edilerek antibiyoterapi verilen hastalar antibiyoterapi sonrası laboratuvar sonuçları ve radyolojik bulgulardaki değişiklikler açısından değerlendirildi. İlk başvuru halinde radyolojik bulgusu mevcut olan 10 hastanın 1'inde saptanan atelektazi ve plevral sıvı kanser progresyonu lehine değerlendirildiği için bu hastaya antibiyoterapi verilmeyip kemoterapi verildi. Radyolojik bulgusu mevcut olup antibiyoterapi alan 9 hastanın 6'sında (%66.6) radyolojik regresyon saptandı. Enfekte kabul edilerek antibiyotik verilen 23 hastanın (1 hasta antibiyoterapi sonrası başvurmadığı için verilerine ulaşamadı) başvurularında CRP ortalaması 12.79 mg/dl, tedavi sonrası bakılan CRP ortalaması 5.4 mg/dl (en düşük: 0.3, en yüksek: 23.5) olarak saptandı. Aradaki 7.35 birimlik fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.0001$). Antibiyoterapi sonrası verilerine ulaşılabilen 22 hastanın 14'ünde (%63.6) tedavi öncesi CRP değerine göre %57.5 oranında düşüş gözlemlendi. Tedavi öncesi sedim yüksekliği olan 17 hastanın tedavi sonrası 9'unda (%52.9) sedim düşüşü görüldü. Serum PCT seviyesi enfekte kabul edilen 23 hastanın yalnızca 4'ünde çalışılmış olup antibiyoterapi sonrası 4 hastanın 2'sinde (%50) PCT değerlerinde düşme (<0.25 mg/dl) saptandı. Tedavi öncesi

lökositoz saptanan 13 hastanın 8'inde (%61.5) normal seviyeye düşüş gözlemlendi. Verileri mevcut olan 19 hastanın 7'sinde (%36.8) PNL/Lökosit oranında düzelme gözlemlendi.

Tablo 12: Antibiyoterapi sonrası laboratuvar değerleri ve radyolojik bulgulardaki değişiklikler

	Var n (%)	Yok n (%)
CRP de azalma	14 (63.6)	8 (36.4)
Prokalsitoninde azalma	2 (50)	2 (50)
Sedimentasyonda azalma	9 (52.9)	8 (47.1)
Lökosit sayısında düzelme	8 (61.5)	5 (38.5)
PNL/lökosit oranında düzelme	7 (36.8)	12 (63.2)
Radyolojik regresyon	6 (66.6)	3 (33.4)

Enfekte hastalar antibiyoterapi sonrası kemoterapi alabilirliği açısından incelendi. Antibiyoterapi verilen 23 hastanın 1'i tedavisi tamamlandıktan sonra hastanemize başvurmadı. Kemoterapi alabilirliği açısından 22 hasta tekrar değerlendirildi. İki hastanın enfeksiyonunun devam etmesi, 1 hastanın genel durum bozukluğu ve performans düşüklüğü olması, 1 hastada da radyasyon pnömonisi düşünülmesi nedeniyle kemoterapi almaları uygun görülmedi. Kemoterapi alabilirliği açısından 18 hasta uygun görüldü. Ancak bu hastaların 1'i kemoterapi randevusuna gelmedi, kalan 17 hastaya (%81) kemoterapi kürü verildi.

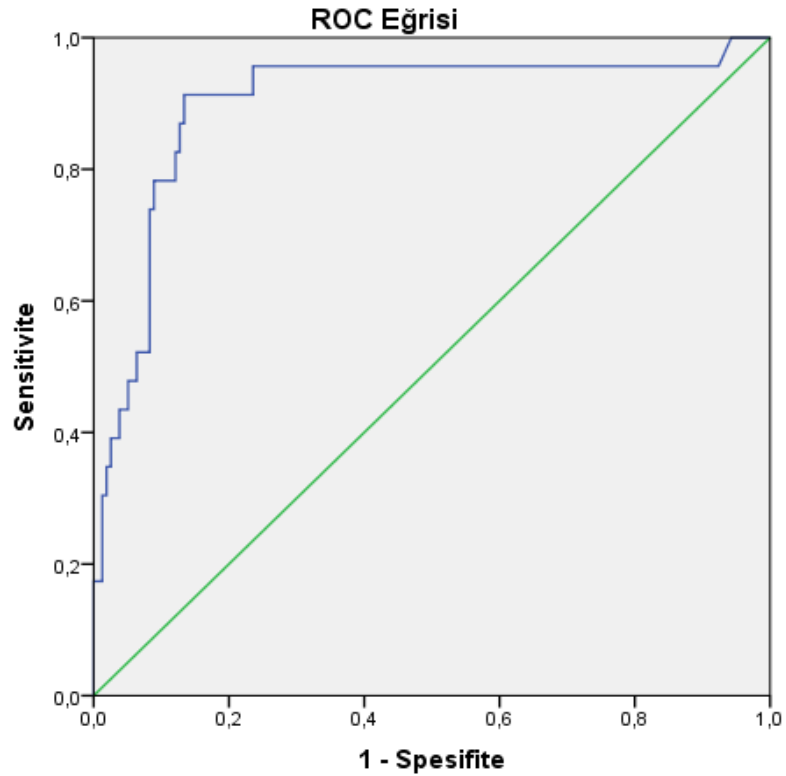
Enfeksiyon düşünülmeyen 157 hastaya kemoterapi kürü verilmesi planlandı, 8 hasta kendi istekleri ile tedaviyi reddettiler, kalan 149 hastaya (%82.8) enfeksiyon düşünülmediği için kemoterapi kürü verildi. Enfekte kabul edilmeyip kemoterapi verilen 149 hastanın 36'sı kemoterapi sonrası 2-10 gün içerisinde kontrol amaçlı polikliniğimize başvurdu. İki hastanın 1'inde ateş+CRP'de yükselme, diğerinde ateş+CRP'de yükselme+PNL/lökosit oranında artış mevcuttu, 34 hastada (%94.4) herhangi bir semptom veya enfeksiyon lehine pozitif olacak laboratuvar bulgusu (ateş, CRP'de yükselme, lökosit sayısında artış, PNL/lökosit oranında artış, akciğerde yeni radyolojik infiltrat) görülmedi.

Tüm hastalarda ve özellikle gruplarda enfeksiyonu ön görebilecek cut-off değerleri belirlendi. Tüm hastalarda kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmeye başvuru CRP düzeyi için cut-off değeri %91.3 sensitivite, %86.6 spesifite, %50 pozitif prediktif değer ve %98.6 negatif prediktif değer ile ≥ 6.74 mg/dl olarak saptandı ($p < 0.001$). Eğri altında kalan alan 0.900 olarak hesaplandı (Tablo 13) (Şekil 1).

Tablo 13: Tüm hastalarda başvuru CRP değerinin hekim kararı ile karşılaştırılması

Başvuru CRP(mg/dl) (cut-off:6.74)	Hekim kararı		Toplam
	Enfeksiyon var	Enfeksiyon yok	
CRP ≥ 6.74	21(50)	21(50)	42(100)
CRP < 6.74	2(1.4)	136(98.6)	138(100)
Toplam	23(12.8)	157(87.2)	180(100)

Şekil 1: Tüm hastalarda enfeksiyonu öngörebilecek başvuru CRP değerine ait ROC eğrisi

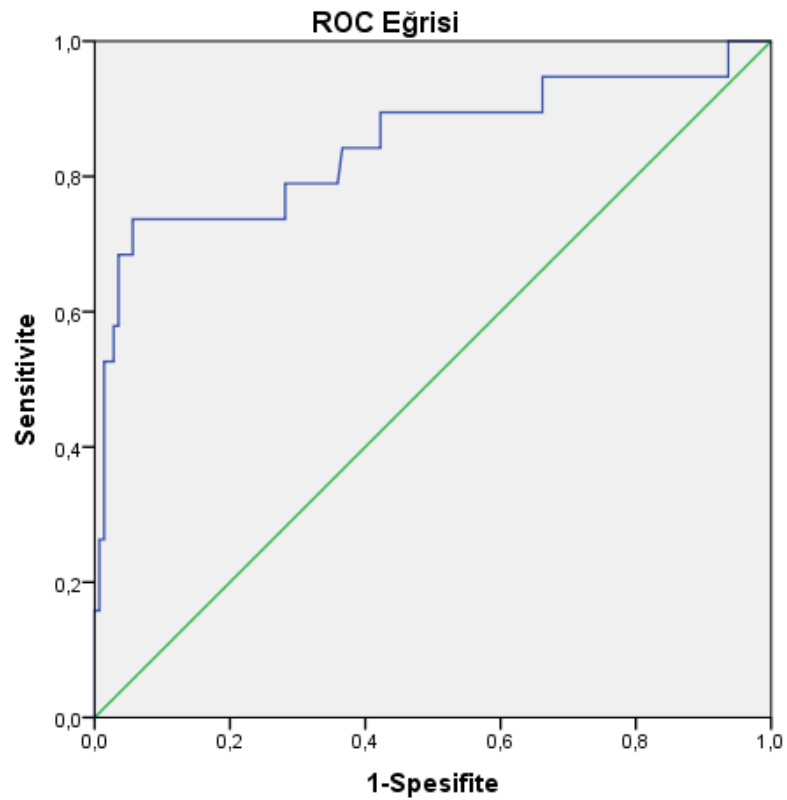


Tüm hastalarda kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmeye bir önceki CRP düzeyine göre artış için cut-off değeri %73.6 sensitivite , %94.3 spesifite, %63.6 pozitif prediktif değer ve %96.4 negatif prediktif değer ile ≥ 4.04 mg/dl olarak saptandı ($p < 0.001$). Eğri altında kalan alan 0.847 olarak hesaplandı (Tablo 14) (Şekil 2).

Tablo 14: Tüm hastalarda CRP düzeyindeki artışın hekim kararı ile karşılaştırılması

Önceki CRP'ye göre artış (cut-off:4.04)	Hekim kararı Enfeksiyon var	Hekim kararı Enfeksiyon yok	Toplam
≥ 4.04	14(63.6)	8(36.4)	22(100)
< 4.04	5(3.6)	134(96.4)	139(100)
Toplam	19(11.8)	142(88.2)	161(100)

Şekil 2: Tüm hastalarda enfeksiyonu öngörebilecek CRP düzeyindeki artışa ait ROC eğrisi

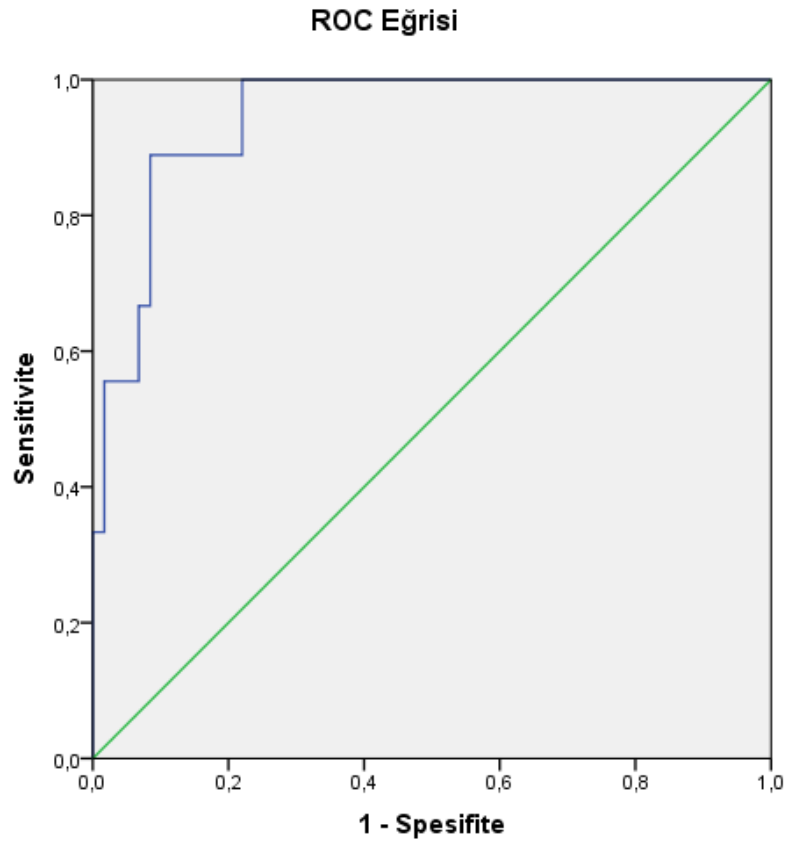


Komorbiditesi olmayan hastalarda kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmeye başvuru CRP düzeyi için cut-off değeri %88.9 sensitivite, %91.5 spesifite, %61.5 pozitif prediktif değer ve %98.2 negatif prediktif değer ile >8.73 mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$). Eğri altında kalan alan 0.945 olarak hesaplandı (Tablo 15) (Şekil 3).

Tablo 15: Komorbiditesi olmayan hastalarda başvuru CRP değerinin hekim kararı ile karşılaştırılması

Başvuru CRP(mg/dl) (cut-off:8.73)	Hekim kararı Enfeksiyon var	Hekim kararı Enfeksiyon yok	Toplam
CRP >8.73	8(61.5)	5(38.5)	13(100)
CRP ≤ 8.73	1(1.8)	54(98.2)	55(100)
Toplam	9(13.2)	59(86.8)	68(100)

Şekil 3: Komorbiditesi olmayan hastalarda enfeksiyonu öngörebilecek başvuru CRP değerine ait ROC eğrisi

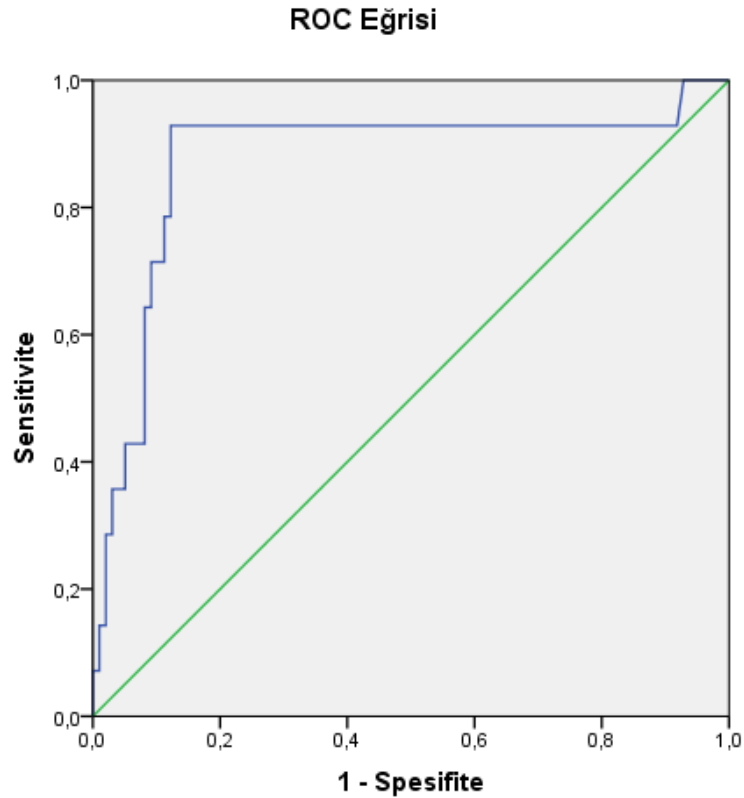


Komorbiditesi olan hastalarda kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmede başvuru CRP düzeyi için cut-off değeri %92.9 sensitivite , %87.8 spesifite, %52 pozitif prediktif değer ve %98.9 negatif prediktif değer ile >6.74 mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$). Eğri altında kalan alan 0.875 olarak hesaplandı (Tablo 16) (Şekil 4).

Tablo 16: Komorbiditesi olan hastalarda başvuru CRP değerinin hekim kararı ile karşılaştırılması

Başvuru CRP(mg/dl) (cut-off:6.74)	Hekim kararı Enfeksiyon var	Hekim kararı Enfeksiyon yok	Toplam
CRP >6.74	13(52)	12(48)	25(100)
CRP ≤6.74	1(1.1)	86(98.9)	87(100)
Toplam	14(12.5)	98(87.5)	112(100)

Şekil 4: Komorbiditesi olan hastalarda enfeksiyonu öngörebilecek başvuru CRP değerine ait ROC eğrisi

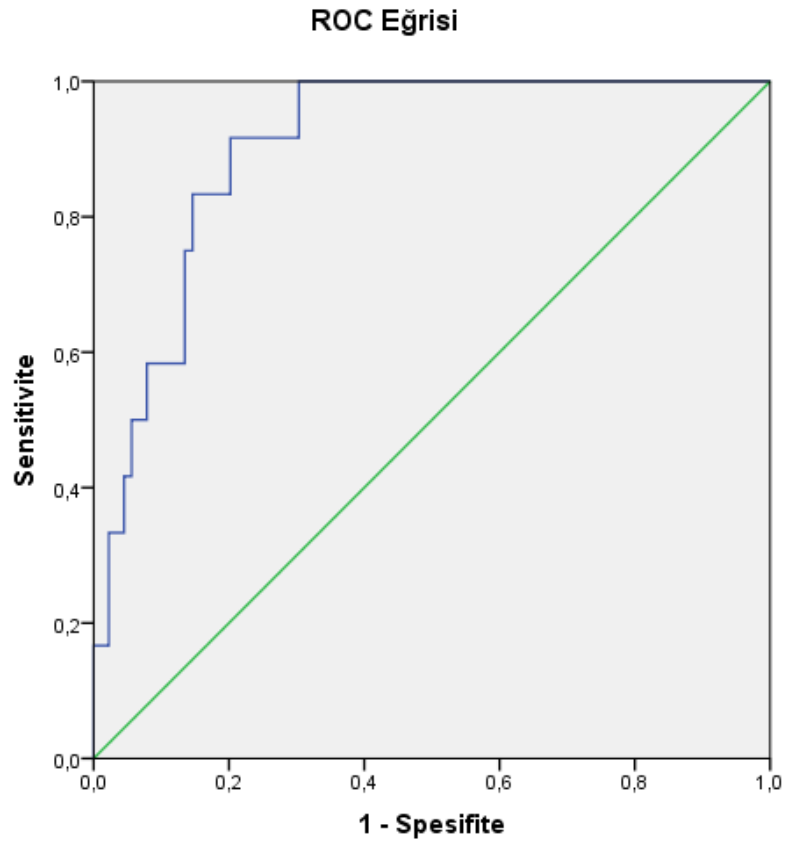


Altmış beş yaş altındaki hastalarda kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmeye başvuru CRP düzeyi için cut-off değeri %91.7 sensitivite , %79.8 spesifite, %37.9 pozitif prediktif değer ve %98.6 negatif prediktif değer ile >6.74 mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$). Eğri altında kalan alan 0.904 olarak hesaplandı (Tablo 17) (Şekil 5).

Tablo 17: 65 yaş altındaki hastalarda başvuru CRP değerinin hekim kararı ile karşılaştırılması

Başvuru CRP(mg/dl) (cut-off:6.74)	Hekim kararı Enfeksiyon var	Hekim kararı Enfeksiyon yok	Toplam
CRP >6.74	11(37.9)	18(62.1)	29(100)
CRP ≤6.74	1(1.4)	71(98.6)	72(100)
Toplam	12(11.9)	89(88.1)	101(100)

Şekil 5: 65 yaş altı hastalarda enfeksiyonu öngörebilecek başvuru CRP değerine ait ROC eğrisi

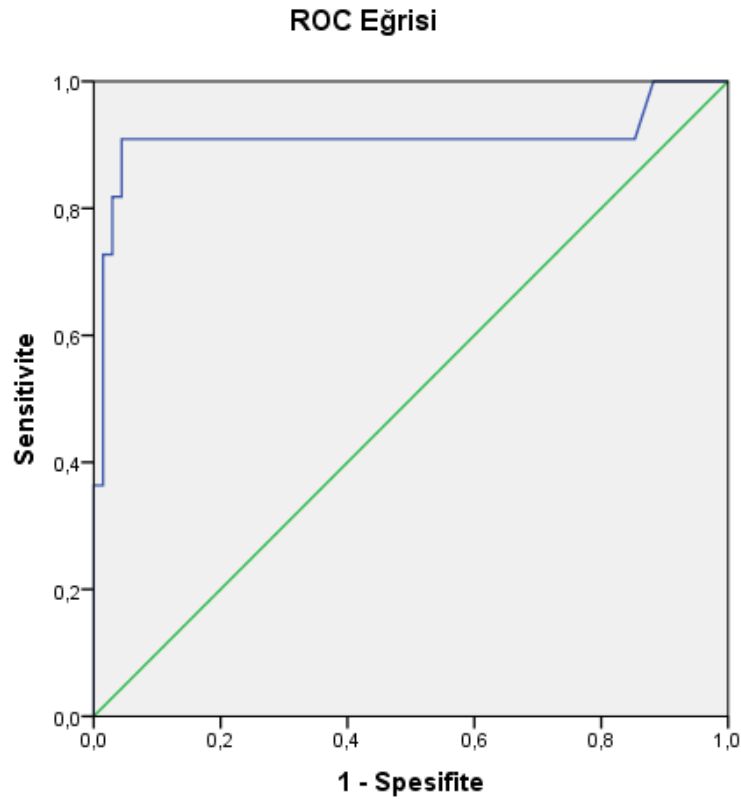


Altmış beş yaş ve üstündeki hastalarda kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmeye başvuru CRP düzeyi için cut-off değeri %90.9 sensitivite, %95.6 spesifite, %76.9 pozitif prediktif değer ve %98.5 negatif prediktif değer ile >6.78 mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$). Eğri altında kalan alan 0.909 olarak hesaplandı (Tablo 18) (Şekil 6).

Tablo 18: 65 yaş ve üstündeki hastalarda başvuru CRP değerinin hekim kararı ile karşılaştırılması

Başvuru CRP(mg/dl) (cut-off:6.78)	Hekim kararı Enfeksiyon var	Hekim kararı Enfeksiyon yok	Toplam
CRP >6.78	10(76.9)	3(23.1)	13(100)
CRP ≤6.78	1(1.5)	65(98.5)	66(100)
Toplam	11(13.9)	68(86.1)	79(100)

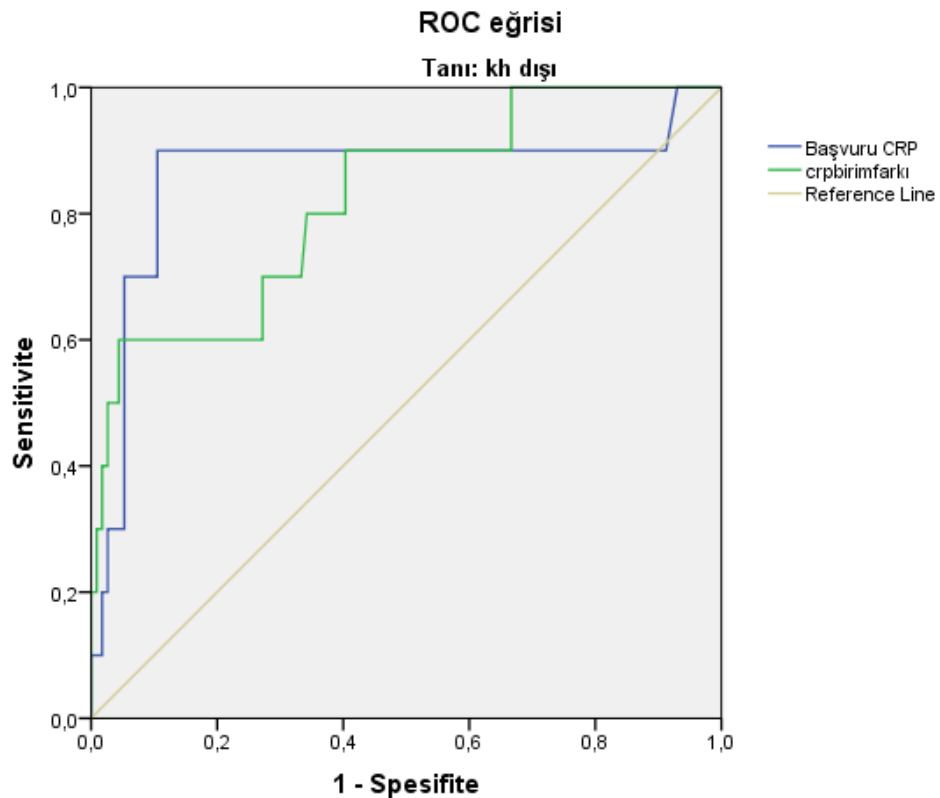
Şekil 6: 65 yaş ve üstündeki hastalarda enfeksiyonu öngörebilecek başvuru CRP değerine ait ROC eğrisi



KHDAK hastalarında kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmde başvuru CRP düzeyi için cut-off değeri %92.9 sensitivite, %90.2 spesifite ile 6.74 mg/dl olarak saptandı ($p<0.0001$). Eğri altında kalan alan 0.861 olarak hesaplandı. (%95 CI, 0.69-1.00). KHDAK hastalarında kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmde başvuru CRP ve bir önceki CRP düzeyi farkı için cut-off değeri %100 sensitivite, %89.4 spesifite ile 4.04 mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$). Eğri altında kalan alan 0.822 olarak hesaplandı (%95 CI, 0.68-0.96) (Şekil 7).

KHDAK hastalarında kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmde başvuru CRP'si, CRP değişimine (başvuru ve bir önceki CRP farkı) göre daha iyi tanı koydurucudur.

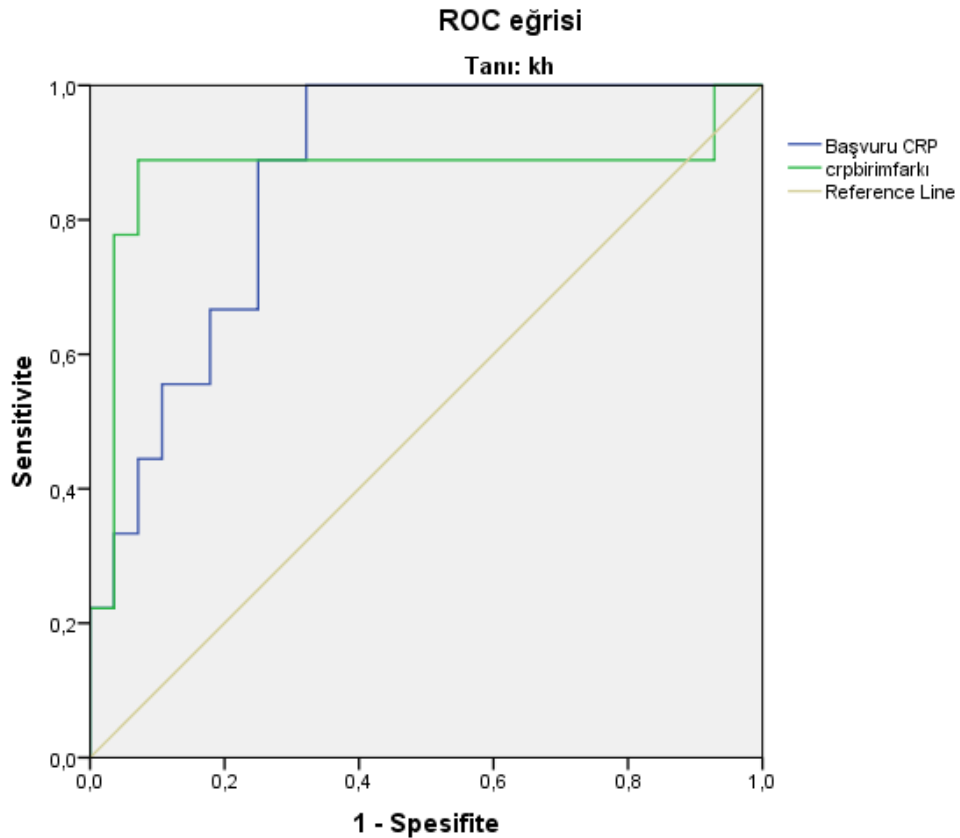
Şekil 7: KHDAK tanılı hastalarda enfeksiyonu öngörebilecek başvuru CRP ve birim farkı CRP değerine ait ROC eğrilerinin ikili karşılaştırılması



KHAK hastalarında kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmede başvuru CRP düzeyi için cut-off değeri %88.9 sensitivite, %75 spesifite ile 7.625 mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$). Eğri altında kalan alan 0.865 olarak hesaplandı (%95 CI,0.749-0.981). KHAK hastalarında kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmede başvuru CRP ve bir önceki CRP düzeyi farkı için cut-off değeri %88.9 sensitivite, %92.9 spesifite ile 5.45 mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$). Eğri altında kalan alan 0.869 olarak hesaplandı (%95 CI, 0.678-1.00) (Şekil 8).

KHAK hastalarında kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmede CRP değişimi (başvuru ve bir önceki CRP farkı), başvuru CRP sine göre daha iyi tanı koydurucudur.

Şekil 8: KHAK tanılı hastalarda enfeksiyonu öngörebilecek başvuru CRP ve birim farkı CRP değerine ait ROC eğrilerinin ikili karşılaştırılması



5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri hastaları, hastalığın seyrinde sıklıkla enfeksiyonla karşı karşıya kalırlar. Bu hastalar için enfeksiyon morbidite ve mortalitenin başlıca nedenleri arasındadır. Akciğer kanseri hastalarında kemoterapi sırasında enfeksiyöz bir hastalığın teşhis edilmesi zordur, zira akciğer kanseri hastalarında enfeksiyona ilişkin epidemiyolojik araştırmalar kısıtlıdır. Aynı zamanda yeni bir enfeksiyon tanısında kullanılan klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular, non-enfeksiyöz nedenlerle (neoplazi, kemoterapi veya radyoterapiye bağlı enflamasyon, tromboz, enfarktüs, vb) ilişkili olarak, bu hastalarda, zaten bulunabilmektedir. Bu nedenle, kanserli hastalardaki ateş yüksekliğinin maligniteye mi yoksa enfeksiyona mı bağlı olduğunu belirlemek zordur (8). CRP yüksekliği akciğer kanserli hastalarda kemoterapi kürlerinin aksamasına, gecikmesine ve hastalığın kontrolünün bozulmasına yol açabilmektedir. Bu olgularda CRP yüksekliğinin enfeksiyonu gösterip göstermediği ortaya konulabilirse, bu durum klinisyeni rahatlatarak ve hastanın da kemoterapisinin aksamasını engelleyecektir.

Bu çalışmada kemoterapi kürü için başvuran akciğer kanserli olgularda CRP yüksekliğinin, kemoterapi kürünü ertelemeye neden olan bir enfeksiyonu gösterecek ölçüde duyarlı ve özgün bir parametre olup olmadığını araştırdık. CRP yüksekliğinin bu hasta popülasyonunda hangi durumlarda/koşullarda/düzeylerde enfeksiyonla ilişkili olduğu hangi durumlarda/koşullarda/düzeylerde ise enfeksiyonla ilişkisiz olduğuna dair birtakım sonuçlar elde ettik.

Enflamatuvar durumlarda akut faz yanıtının bir parçası olarak CRP yükselebilir. Belirgin yükseklik durumları kuvvetli şekilde bakteriyel enfeksiyon lehine yorumlanabilir. 10 mg/dL (100 mg/L) yi bulan değerleri olan hastaların % 80'inde, 50 mg/dL (500 mg/L) yi aşan değerleri olan hastaların %88-94'ünde bakteriyel enfeksiyon görülmüştür (75, 76). Kanser hastalarında enfeksiyon teşhisinde CRP'nin kullanılması, altta yatan malignite nedeni ile oldukça karmaşıktır. Malign hastalarda CRP yüksekliğinin bir enfeksiyon belirteci olabileceği konusunda yeterince çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda KHAK tanılı 43 hastanın ortalama başvuru CRP değeri 6.06 mg/dl, KHDAK tanılı 137 hastanın ortalama başvuru CRP değeri 4.13 mg/dl idi. Kansere türüne göre başvuru CRP değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.232$). Bu durum hasta grupları arasındaki belirgin sayısal farktan kaynaklanabilir. Hastaların evrelerine göre başvuru CRP değerlerine bakıldığında Evre 1-2 olan 31 hastada ortalama 2.77 mg/dl (en düşük: 0.52, en yüksek: 17.95), evre 3-4 olan 142 hastada ortalama 5.11 mg/dl (en düşük: 0.51, en yüksek: 30.55) olarak saptandı. Evre 3-4 olan hastaların ortalama başvuru CRP değerleri, evre 1-2 olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.005$). Daha önce kemoterapi almış 104 hastada ortalama başvuru CRP değeri 4.23 mg/dl (en düşük: 0.51, en yüksek: 30.55) olup kemoterapi almayan 76 hastada ortalama başvuru CRP değeri 5.09 mg/dl (en düşük: 0.53, en yüksek: 25.20) olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0.514$). Zhifang ve arkadaşlarının yaptığı nötropenik olmayan akciğer kanseri hastalarında enfeksiyöz ateş ile tümör ateşini ayırt etmede CRP ve PCT'in rolü adlı çalışmada evre 4 olan hastaların başvuru CRP değerlerinin evre 2-3'e göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (77). Diğer yandan Gürlü ve arkadaşlarının kanser hastalarında kemoterapinin CRP düzeyine ve yaşam kalitesine olan etkilerinin araştırıldığı çalışmalarında ileri evre ve erken evre kanser hastalarının başvuru CRP değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Kemoterapinin CRP üzerine etkisi açısından bakıldığında çalışmamızla benzer sonuca ulaşılmış, daha önce kemoterapi gören enfeksiyonu olmayan hastalar tekrar kemoterapi kürüne geldiğinde bakılan CRP değerinde anlamlı bir düşüş saptanamamıştır (78).

Çalışmamızda enfekte kabul edilen 23 hastanın ortalama başvuru CRP değeri 13.0 ± 7.09 mg/dL, enfeksiyonu olmayan 157 hastanın ortalama başvuru CRP değeri 3.36 ± 3.70 mg/dL olarak bulundu, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Scheinplügel ve arkadaşlarının yaptığı CRP yüksekliği olan enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz KHDAK tanısına sahip 100 hastanın değerlendirildiği çalışmada, 79 hastadan oluşan enfekte olan grupta CRP ortalaması 14.66 mg/dL (146.6 mg/L), 21 hastadan oluşan enfekte olmayan grupta ise CRP ortalaması 10.88 mg/dL (108.8 mg/L) olarak bulunmuştur. Enfekte grupta enfekte olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanamamıştır ($p<0.09$) (79). Schüttrump ve

arkadaşlarının yaptığı yüksek CRP plazma konsantrasyonuna sahip malignitesi olan hastaların değerlendirilmesinde PCT seviyesinin yararı başlıklı çalışmada 111 hasta incelenmiştir. Enfeksiyonu olan malign hastaların serum CRP konsantrasyonları, enfeksiyonu olmayan malign hastaların serum CRP konsantrasyonlarına göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (80). Baylak ve arkadaşlarının KHDAK'li hastalarda serum CRP ve PCT seviyeleri ile ilgili yaptığı çalışmada, enfekte olmayan KHDAK hastalarının CRP değerlerinin sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ve bu yükseklik performans skoru ile ilişkilendirildi (81).

Bizim çalışmamızda enfeksiyonu olan 23 kişi ve enfeksiyonu olmayan 157 kişi karşılaştırıldığında cinsiyet olarak enfekte grubun tamamı erkekti, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Sigara kullanma durumu ve komorbidite varlığı-yokluğu açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. İlaç kullanımı açısından bakıldığında enfekte grup (ilaç kullanımı hiçbir hastada yoktu) ile enfekte olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Mevcut sonuç ile kullanılan (NSAİİ, parasetamol ve steroid) ilaçların enflamasyonu baskıladığı düşünülebilir. Enfekte olan ve olmayan grup akciğer radyolojisi açısından değerlendirildiğinde enfekte grupta radyolojik infiltrasyon oranı anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$). Yine iki grup arasında kanser türleri, evreleri ve daha önce herhangi bir kemoterapi rejimi almış olmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılamadı. Çalışmamızın aksine Kohno ve arkadaşlarının yaptığı akciğer kanserli hastalarda solunum yolu enfeksiyon paterninin araştırıldığı bir çalışmada, büyük ve KHAK'ya sahip hastaların pulmoner enfeksiyon oranları, KHDAK tanımlı hastalara oranla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (82).

Daha önce kemoterapi almamış 76 hastanın 9'unda hekim kararı ile enfeksiyon olduğu kanaatine varıldı. Enfeksiyonu olan hastalarda ortalama başvuru CRP değeri 14.47 mg/dl (en düşük: 7.13, en yüksek: 25.20) enfeksiyonu olmayan ve daha önce kemoterapi almamış hastalarda ortalama başvuru CRP değeri 3.83 mg/dl (en düşük: 0.53, en yüksek: 19.40) olarak saptandı. Daha öncesinde kemoterapi almamış olup enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyonu olmayanlara göre ortalama başvuru CRP değerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$). Daha önce

kemoterapi almış 104 hastanın 14'ünde hekim kararı ile enfeksiyon olduğu kanaatine varıldı. Enfeksiyonu olan hastalarda ortalama başvuru CRP değeri 12.06 mg/dl (en düşük: 0.6, en yüksek: 30.55), enfeksiyonu olmayan ve daha önce kemoterapi almış hastalarda ortalama başvuru CRP değeri 3.01 mg/dl (en düşük: 0.51, en yüksek: 14.21) olarak saptandı. Daha öncesinde kemoterapi almış olup enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyonu olmayanlara göre ortalama başvuru CRP değeri daha yüksek olarak saptandı ($p<0.001$). Daha önce kemoterapi alan ve almayan iki gruptaki enfekte hastaların CRP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.924$). Gürler ve arkadaşlarının yaptığı kanser hastalarında kemoterapinin CRP düzeyine ve yaşam kalitesine olan etkilerinin araştırıldığı çalışmada daha önce kemoterapi gören enfeksiyonu olmayan hastalar tekrar kemoterapi kürüne geldiğinde bakılan CRP değerinde anlamlı bir düşüş saptanmamıştır (78). Bunun aksine Kawasaki ve arkadaşlarının yayınladıkları CRP yüksekliği, ateş ve lökositoz ile başvuran KHDAK'li olguda kemoterapi verilmesini takiben CRP düzeyinde anlamlı bir düşüş görülmüştür (83). Yine benzer sonuçlara ulaşılan Staal-van den Brekel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yeni tanı almış 12 akciğer kanseri hastasının kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası bakılan CRP düzeylerinde anlamlı bir düşüş saptanmıştır (84).

Radyoterapi açısından bir karşılaştırma yapıldığında radyoterapi tedavisi alan hastaların ortalama başvuru CRP değeri anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.026$). Çalışmamıza benzer olarak Sarıhan ve arkadaşlarının yaptığı radyoterapi ile tedavi edilen KHDAK hastalarında enfeksiyonların değerlendirilmesi adlı çalışmada 181 hastanın 84'ünde (%46) radyoterapi sonrası enfeksiyon geliştiği gözlenmiştir (85). Bu veriler ile hastalarımıza uygulanan radyoterapinin enfeksiyona yatkınlığı artırdığını söyleyebiliriz.

Enfeksiyonu olan ve olmayan grup laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında, PCT enfekte grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.002$). Bakılan lökosit, PNL/lökosit oranı, sedimentasyon açısından da enfekte olan grupta olmayanlara göre anlamlı yükseklik saptandı ($p<0.001$). Çalışmamızla uyumlu olarak Schuttrump ve arkadaşlarının yapmış olduğu hemato-onkolojik hastalarda PCT'nin farklı orijinden kaynaklanan ateşin ayırıcı tanısındaki önemine

dair çalışmasında, enfekte ve enfekte olmayan hemato-onkoloji hastalarında CRP seviyelerinde herhangi bir fark olmamasına rağmen, enfeksiyonu olan malign hastalarda PCT seviyesini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (72). Yine Schütttrump ve arkadaşlarının malign ve CRP değeri yüksek olan 111 hasta üzerinde yaptığı; yüksek CRP plazma konsantrasyonuna sahip malignitesi olan hastalarda PCT seviyesinin yararı adlı çalışmada PCT değerinin kanıtlı enfeksiyonu olan hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (80). Bir diğer çalışmada kanserli hastalarda PCT değerinin medikal tedavi süresince enfeksiyonun tespiti, yönetimi ve operasyon sonrası enfeksiyöz komplikasyonların erken belirlenebilmesi için yararlı olduğu kanıtlanmıştır (86). Diğer taraftan son zamanlarda yapılan çalışmalara bakıldığında farklı kanser türlerinde özellikle ileri evrelerde artmış serum PCT seviyeleri ortaya konulmuştur. Bu hastalarda enfeksiyon belirteci olan PCT'nin rolü sınırlandırılmıştır (74). Bunu destekler nitelikte Scheinpflug ve arkadaşlarının CRP yüksekliği olan enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz KHDAK hastalarının ayırımında PCT'nin faydalı olmadığına dair yaptığı bir çalışmada, 100 hasta (79 enfekte, 21 enfekte olmayan) üzerinde araştırma yapılmış, PCT ve CRP'nin enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz olmak üzere her iki grupta da yükseldiği, enfeksiyonu ayırt etmede PCT tanısal değerinin olmadığı ortaya konmuştur (79).

Akciğer kanserli hastaların 1/3'ü seyri sırasında enfeksiyon ile karşılaşılır. Bu durum sağ kalımı kısaltabilir (87). Bu grup hastalardaki enfeksiyonu teşhis etmedeki zorluklar iyi bilinmektedir. Radyolojik ve mikrobiyolojik tetkikler yetersiz kalabilir. Çalışmamızda tüm hastalarda kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmede başvuru CRP düzeyi için cut-off değeri ≥ 6.74 mg/dl olarak saptandı ($p < 0.001$). Literatür incelemesinde bu konu ile ilgili çalışmaların çok kısıtlı olduğu görüldü. El-maghruby ve arkadaşlarının hematolojik maligniteli febril nötropenik çocukların risk sınıflandırmasında CRP, IL-8 ve monosit kemotaktik proteinin tanısal değeri ile ilgili yaptığı bir çalışmada, CRP değerinin ≥ 9 mg/dL (90 mg/L) olmasının şiddetli bakteriyel enfeksiyon açısından yüksek riskli veya düşük riskli çocukları ayırt etmede yardımcı olduğu gösterilmiştir (88).

Tüm hastalarda kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmede başvuru CRP ve bir önceki CRP düzeyi farkı için cut-off değeri ≥ 4.04 mg/dl olarak

saptandı ($p<0.001$). Çalışmamızda enfeksiyonu öngörme lehine bulduğumuz cut-off değerler; başvuran hastalarda kesin belirteçler ile enfeksiyon ayrımının yapılamıyor olması ve konuyla ilgili yeterince çalışma olmaması nedeni ile umut vaad edicidir.

Komorbiditesi olan hastalarda kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmede başvuru CRP düzeyi için cut-off değeri >6.74 mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$). Komorbiditesi olmayan hastalarda kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmede başvuru CRP düzeyi için cut-off değeri >8.73 mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$). Bu sonuçlara bakıldığında komorbiditesi olan akciğer kanseri hastalarının enfeksiyona daha yatkın olduğu ve bu hastalarda daha düşük CRP düzeylerinin enfeksiyon için uyarıcı olduğu sonucuna varılabilir.

Altmış beş yaş altındaki hastalarda kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmede başvuru CRP düzeyi için cut-off değeri >6.74 mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$). Altmış beş yaş ve üstündeki hastalarda kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmede başvuru CRP düzeyi için cut-off değeri >6.78 mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$). Köylü ve arkadaşlarının yaptığı, KHDAK'lu hastaların serum CRP, PCT ve d-dimer düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada, sağlıklı kişiler ve akciğer kanseri olan hastalar karşılaştırılmış, kanseri olan grupta CRP düzeyleri yüksek tespit edilmiş, fakat 65 yaş üstünde ve altında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.101$) (89). Çalışmamızda altmış beş yaş sınırının altında ve üstünde kalan hastalar için enfeksiyonu öngörmede CRP eşik değerinin benzer olduğu sonucuna ulaştık, çalışmamızın verilerine dayanarak, yaşın enfeksiyon lehine değerlendirebileceğimiz cut-off değeri üzerine etkisinin olmadığını söyleyebiliriz ancak bu konuda daha geniş hasta kitlesi ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KHDAK hastalarında kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmede başvuru CRP düzeyi için cut-off değeri 6.74 mg/dl olarak saptandı ($p<0.0001$). KHDAK hastalarında kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmede başvuru CRP ve bir önceki CRP düzeyi farkı için cut-off değeri 4.04 mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$). KHDAK hastalarında kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmede, başvuru CRP'si, CRP değişimine (başvuru ve bir önceki CRP farkı) göre daha iyi tanı koydurucudur. KHAK hastalarında kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmede başvuru CRP düzeyi için cut-off değeri 7.625

mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$). KHAK hastalarında kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmeye başvuru CRP ve bir önceki CRP düzeyi farkı için cut-off değeri 5.45 mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$). KHAK hastalarında kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmeye CRP değişimi (başvuru ve bir önceki CRP farkı), başvuru CRP sine göre daha iyi tanı koydurucudur.

Bulduğumuz cut-off değerlerine bakarak KHAK hastalarının daha düşük CRP düzeylerinin enfeksiyon için dikkate alınması gerektiği, bu hastaların enfeksiyona daha yatkın olduğu yorumunu yapabiliriz. Benzer sonuca ulaşılan Kohno ve arkadaşlarının yaptığı akciğer kanserli hastalarda solunum yolu enfeksiyon paterninin araştırıldığı bir çalışmada, büyük ve küçük hücreli akciğer kanserine sahip hastaların pulmoner enfeksiyon oranları, KHDAK tanılı hastalara oranla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (82).

Enfekte kabul edilerek antibiyotik verilen 23 hastanın (1 hasta antibiyoterapi sonrası başvurmadığı için verilerine ulaşılamadı) başvurularında bakılan CRP ortalaması 12.79 mg/dl, tedavi sonrası bakılan CRP ortalaması 5.4 mg/dl (en düşük: 0.3, en yüksek: 23.5) olarak saptandı. Aradaki 7.35 birimlik fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.0001$). Antibiyoterapi sonrası verilerine ulaşılabilen 22 hastanın 14'ünde (%63.6) tedavi öncesi CRP değerine göre %57.5 oranında düşüş gözlemlendi. Bu sonuçlar ile doğru hastalara enfeksiyon teşhisi konulduğu ve bunların tedaviye yanıt verdiği yorumunu yapabiliriz. Yine benzer sonuçlara ulaşılan Zhifang ve arkadaşlarının yaptığı nötropenik olmayan akciğer kanserli hastalarda enfeksiyöz ateş ile tümör ateşini ayırt etmede CRP ve PCT'nin rolünün değerlendirildiği çalışmada, çalışmaya katılan 96 hastanın, 21 tanesinde bakteriyemi tespit edilmiş, bu hastaların 16 (%76.2)'sinin antienfektif tedaviye yanıt verdiği görülmüştür (77).

Enfekte kabul edilmeyip kemoterapi verilen 149 (enfeksiyonu olmayan 157 hastanın 8'i kendi isteği ile kemoterapi almayı kabul etmedi) hastanın 36'sı kemoterapi sonrası 2-10 gün içerisinde kontrol amaçlı polikliniğimize başvurdu. İki hastanın 1'inde ateş + CRP'de yükselme, diğerinde ateş + CRP'de yükselme + PNL/lökosit oranında artış mevcuttu. 34 hastada (%94.4) ise herhangi bir semptom veya enfeksiyon lehine pozitif olacak laboratuvar bulgusu (ateş, CRP'de yükselme, lökosit sayısında artış, PNL/lökosit oranında artış, akciğerde yeni radyolojik infiltrat) görülmedi.

Kemoterapinin CRP üzerine etkilerine bakıldığında, Kawasaki ve arkadaşlarının yayınladıkları bir olgu sunumunda akciğer kanserli bir hastanın kemoterapi sonrasında CRP değerinde anlamlı bir düşüş kaydedilmiştir (83). Yine benzer bir çalışma Staal-van-den Brekel ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 12 akciğer kanserli hastanın kemoterapi öncesi ve sonrası CRP düzeyleri karşılaştırılmış ve anlamlı bir düşüş görülmüştür (84).

Sonuç olarak çalışmamızda kemoterapi için başvuran, CRP değeri yüksek hastalarda, enfekte olan ve olmayan gruplar arasındaki belirgin CRP farkı anlamlı olarak ortaya konmuştur. Bulduğumuz enfeksiyon göstergesi olabilecek CRP cut-off değerleri sayesinde, CRP yüksekliği nedeniyle kemoterapinin gecikmesinin, gereksiz ve tehlikeli olduğu hastaları zaman kaybı olmadan, fazla tetkike gerek kalmadan ayırt edebiliriz. Enfeksiyon düşünülerek antibiyoterapi verilen hastalarda tedavi sonrası CRP düzeyindeki anlamlı düşüş doğru hastaları seçtiğimizi düşündürmektedir. Enfeksiyon düşünülmeden kemoterapi verilen, sonrasında kontrol amaçlı başvuran hastaların çok büyük kısmında herhangi bir enfeksiyon bulgusuna rastlanmaması, doğru hastalara doğru zamanda kemoterapinin verildiğini ortaya koymaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen 180 hastanın 171'i (%95) erkek, 9'u (%5) ise kadındı. Hastaların ortalama yaşı 63.3 ± 7.4 (en düşük: 43, en yüksek: 83) olarak saptandı.
2. Komorbiditesi olan 112 (%62.2) hasta saptandı. En sık komorbidite olarak 57 (%50.9) hastada hipertansiyon görüldü.
3. Dahil edilen 180 hastanın 137'si (%76.1) küçük hücreli dışı karsinom tanısına, 43'ü (%23.9) küçük hücreli karsinom tanısına sahipti.
4. Hastaların büyük bir kısmı ileri evrede idi. En fazla sayıda olan evre grubu 65 hasta (%37.6) ile evre 4b idi.
5. Tüm hastaların bakılan CRP değeri, başvuru anında ortalama 4.5 mg/dl (en düşük: 0.51, en yüksek: 30.55) idi.
6. Daha önce kemoterapi almış 104 hastanın ortalama başvuru CRP değeri ile kemoterapi almayan 76 hastanın ortalama başvuru CRP değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0.514$).
7. Daha önce radyoterapi almış 46 hastanın ortalama başvuru CRP değeri daha önce radyoterapi almamış 126 hastanın ortalama başvuru CRP değerine göre daha yüksek olarak saptandı ($p=0.026$).
8. Küçük hücreli akciğer karsinomu tanısına sahip 43 hastanın ortalama başvuru CRP değeri ile küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanısına sahip 137 hastanın ortalama başvuru CRP değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0.232$).
9. Evre 3-4 olan 142 hastanın ortalama başvuru CRP değerleri evre 1-2 olan 31 hastanın ortalama başvuru CRP değerlerine göre daha yüksek saptandı ($p=0.005$).
10. Hekim kararı ile 23 hastada (%12.8) enfeksiyon olduğu kanaatine varıldı. Hekim kararı ile enfeksiyon olduğu kanaatine varılan hastaların ortalama CRP değeri 13.0 mg/dL, enfekte kabul edilmeyen hastaların ortalama CRP değeri 3.3 mg/dL olarak

saptandı. Enfekte kabul edilen hastaların ortalama CRP değeri, enfekte kabul edilmeyen hastalara göre daha yüksekti ($p<0.0001$).

11. Evre 2 ve altında başvuran hastaların %3.2 oranında enfekte olduğu görüldü, evre 3 ve üzerinde ise oran %15.5 olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.082$).

12. Daha öncesinde kemoterapi almamış olup enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyonu olmayanlara göre ortalama başvuru CRP değeri daha yüksek olarak saptandı ($p<0.001$).

13. Daha öncesinde kemoterapi almış olup enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyonu olmayanlara göre ortalama başvuru CRP değeri daha yüksek olarak saptandı ($p<0.001$).

14. Tüm hastalarda kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmeye başvuru CRP düzeyi için cut-off değeri %91.3 sensitivite, %86.6 spesifite, %50 pozitif prediktif değer ve %98.6 negatif prediktif değer ile ≥ 6.74 mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$).

15. Tüm hastalarda kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmeye bir önceki CRP düzeyine göre artış için cut-off değeri %73.6 sensitivite, %94.3 spesifite, %63.6 pozitif prediktif değer ve %96.4 negatif prediktif değer ile ≥ 4.04 mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$).

16. Komorbiditesi olmayan hastalarda kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmeye başvuru CRP düzeyi için cut-off değeri %88.9 sensitivite, %91.5 spesifite, %61.5 pozitif prediktif değer ve %98.2 negatif prediktif değer ile > 8.73 mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$).

17. Komorbiditesi olan hastalarda kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmeye başvuru CRP düzeyi için cut-off değeri %92.9 sensitivite, %87.8 spesifite, %52 pozitif prediktif değer ve %98.9 negatif prediktif değer ile > 6.74 mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$).

18. 65 yaşın altındaki hastalarda kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmde başvuru CRP düzeyi için cut-off değeri %91.7 sensitivite , %79.8 spesifite, %37.9 pozitif prediktif değeri ve %98.6 negatif prediktif değeri ile >6.74 mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$).

19. 65 yaş ve üstündeki hastalarda kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmde başvuru CRP düzeyi için cut-off değeri %90.9 sensitivite , %95.6 spesifite, %76.9 pozitif prediktif değeri ve %98.5 negatif prediktif değeri ile >6.78 mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$).

20. KHD AK hastalarında kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmde başvuru CRP düzeyi için cut-off değeri %92.9 sensitivite, %90.2 spesifite ile 6.74 mg/dl olarak saptandı ($p<0.0001$). KHD AK hastalarında kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmde başvuru CRP ve bir önceki CRP düzeyi farkı için cut-off değeri %100 sensitivite, %89.4 spesifite ile 4.04 mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$). KHD AK hastalarında kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmde başvuru CRP değeri, CRP değışimine (başvuru ve bir önceki CRP farkı) göre daha iyi tanı koydurucudur.

21. KHAK hastalarında kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmde başvuru CRP düzeyi için cut-off değeri %88.9 sensitivite, %75 spesifite ile 7.625 mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$). KHAK hastalarında kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmde başvuru CRP ve bir önceki CRP düzeyi farkı için cut-off değeri %88.9 sensitivite, %92.9 spesifite ile 5.45 mg/dl olarak saptandı ($p<0.001$). KHAK hastalarında kemoterapi almayı engelleyecek enfeksiyonu öngörmde CRP değışimi (başvuru ve bir önceki CRP farkı), başvuru CRP sine göre daha iyi tanı koydurucudur.

22. Enfekte kabul edilerek antibiyotik verilen 23 hastanın (1 hasta antibiyoterapi sonrası başvurmadığı için verilerine ulaşamadı) ikinci başvurularında CRP ortalaması 12.79 mg/dl, tedavi sonrası bakılan CRP ortalaması 5.4 mg/dl (en düşük: 0.3, en yüksek: 23.5) olarak saptandı. Aradaki 7.35 birimlik fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.0001$). Antibiyoterapi sonrası verilerine ulaşılabilen 22 hastanın 14'ünde (%63.6) tedavi öncesi CRP değerine göre %57.5 oranında düşüş gözlemlendi.

7. KAYNAKLAR

1. Arem H, Loftfield E (2018). Cancer Epidemiology: A Survey of Modifiable Risk Factors for Prevention and Survivorship. *American Journal of Lifestyle Medicine*. doi:10.1177/1559827617700600.
2. Howlander N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis D, *et al.* (2016). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. *National Cancer Institute*.
3. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, *et al.* (2015). WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. *J Thorac Oncol*. doi:10.1097/JTO.0000000000000630.
4. Berghmans T, Sculier JP, Klastersky J (2003). A prospective study of infections in lung cancer patients admitted to the hospital. *Chest*. doi:10.1378/chest.124.1.114.
5. Van Der Meer V, Neven AK, Van Den Broek PJ, Assendelft WJJ (2005). Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: Systematic review. *British Medical Journal*. doi:10.1136/bmj.38483.478183.EB.
6. WEINSTEIN PS, SKINNER M, SIPE JD, LOKICH JJ, ZAMCHECK N, COHEN AS (1984). Acute-Phase Proteins or Tumour Markers: The Role of SAA, SAP, CRP and CEA as Indicators of Metastasis in a Broad Spectrum of Neoplastic Diseases. *Scandinavian Journal of Immunology*. doi:10.1111/j.1365-3083.1984.tb00919.x.
7. Wang CS, Sun CF (2009). C-reactive protein and malignancy: Clinico-pathological association and therapeutic implication. *Chang Gung Medical Journal*.
8. Heikkilä K, Ebrahim S, Lawlor DA (2007). A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *Journal of Epidemiology and Community Health*. doi:10.1136/jech.2006.051292.
9. Jones JM, McGonigle NC, McAnespie M, Cran GW, Graham AN (2006). Plasma fibrinogen and serum C-reactive protein are associated with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. doi:10.1016/j.lungcan.2006.03.012.
10. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. doi:10.3322/caac.21492.
11. de Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF (2018). The epidemiology of

lung cancer. *Translational Lung Cancer Research*.
doi:10.21037/tlcr.2018.05.06.

12. Torre LA, Siegel RL, Jemal A (2016). Lung cancer statistics. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. doi:10.1007/978-3-319-24223-1_1.
13. Durmuş S (2020). *Akciğer Kanseri Hastalarda Pulmoner Tromboemboli Sıklığı, Risk Faktörleri (yaş, cinsiyet, trombosit düzeyleri, D-dimer, kanser tipi) Ve Evre İle İlişkisi* (Uzmanlık tezi). Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi.
14. Özsu S, ÖZLÜ T (2013). *Türkiye’de Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi Epidemiology of Lung Cancer in Turkey. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*.
15. Özen M, Pepedil F, Cengiz M, Kılıçkap S, Aksoy S, Türker A, Kars A (2012). Lung Cancer in Young Patients Under the Age of Thirty-five: Single Center Experience. *Acta Oncologica Turcica*. doi:10.5505/aot.2012.43154.
16. Alberg AJ, Samet JM (2003). Epidemiology of lung cancer. *Chest*. doi:10.1378/chest.123.1_suppl.21S.
17. R. D, R. P, J. B, I. S (2005). Mortality from cancer in relation to smoking: 50 Years observations on British doctors. *British Journal of Cancer*. doi:10.1038/sj.bjc.6602359.
18. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N (2005). Lung cancer after treatment for Hodgkin’s lymphoma: A systematic review. *Lancet Oncology*. doi:10.1016/S1470-2045(05)70387-9.
19. Alberg AJ, Brock M V., Ford JG, Samet JM, Spivack SD (2013). Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. doi:10.1378/chest.12-2345.
20. Cotran R, Kumar V, Robbins S (2010). Robbins And Cotran Pathologic Basis Of Disease [e-book]. *Philadelphia, PA Saunders, Ipswich, MA*.
21. Centers for Disease Control and Prevention (US), U.S. Department of Health and Human Services (2006). *The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Publications and Reports of the Surgeon General*.
22. Daniels CE, Jett JR (2005). Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. doi:10.1097/01.mcp.0000170521.71497.ba.
23. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J (2000). Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis: A population-based cohort study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. doi:10.1164/ajrccm.161.1.9906062.
24. Deeken JF, Tjen-A-Looi A, Rudek MA, Okuliar C, Young M, Little RF, Dezube BJ (2012). The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in

- HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases*. doi:10.1093/cid/cis613.
25. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS (2005). Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *British Journal of Cancer*. doi:10.1038/sj.bjc.6602769.
 26. Horn L, Pao W, Johnson DH (2017). Chapter 89. Neoplasms of the Lung | Harrison's Principles of Internal Medicine, 18e | AccessMedicine | McGraw-Hill Medical. *Principles of INTERNAL MEDICINE*.
 27. Stewart BW, Wild CP (2014). World Cancer Report 2014. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. *World Health Organization*.
 28. Fu JB, Kau TY, Severson RK, Kalemkerian GP (2005). Lung cancer in women: Analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Chest*. doi:10.1378/chest.127.3.768.
 29. De Matteis S, Consonni D, Pesatori AC, Bergen AW, Bertazzi PA, Caporaso NE, Lubin JH, Wacholder S, Landi MT (2013). Are women who smoke at higher risk for lung cancer than men who smoke? *American Journal of Epidemiology*. doi:10.1093/aje/kws445.
 30. Janssen-Heijnen MLG, Coebergh JWW, Klinkhamer PJJM, Schipper RM, Splinter TAW, Mooi WJ (2001). Is there a common etiology for the rising incidence of and decreasing survival with adenocarcinoma of the lung? *Epidemiology*. doi:10.1097/00001648-200103000-00020.
 31. Kashima J, Kitadai R, Okuma Y (2019). Molecular and morphological profiling of lung cancer: A foundation for "next-generation" pathologists and oncologists. *Cancers*. doi:10.3390/cancers11050599.
 32. Dugay F, Llamas-Gutierrez F, Gournay M, Medane S, Mazet F, Chiforeanu DC, Becker E, Lamy R, Léna H, Rioux-Leclercq N, *et al.* (2017). Clinicopathological characteristics of *ROS1*- and *RET*-rearranged NSCLC in caucasian patients: Data from a cohort of 713 non-squamous NSCLC lacking *KRAS/EGFR/HER2/BRAF/PIK3CA/ALK* alterations. *Oncotarget*. doi:10.18632/oncotarget.18408.
 33. Ou SHI, Horn L, Cruz M, Vafai D, Lovly CM, Spradlin A, Williamson MJ, Dagogo-Jack I, Johnson A, Miller VA, *et al.* (2017). Emergence of *FGFR3-TACC3* fusions as a potential by-pass resistance mechanism to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutated NSCLC patients. *Lung Cancer*. doi:10.1016/j.lungcan.2017.07.006.
 34. Hyman DM, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Farago AF, Pappo AS, Demetri GD, El-Deiry WS, Lassen UN, Dowlati A, *et al.* (2017). The efficacy of larotrectinib (LOXO-101), a selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor, in adult and pediatric TRK fusion cancers. *Journal of Clinical Oncology*. doi:10.1200/jco.2017.35.18_suppl.lba2501.
 35. Funai K, Yokose T, Ishii GI, Araki K, Yoshida J, Nishimura M, Nagai K,

- Nishiwaki Y, Ochiai A (2003). Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *American Journal of Surgical Pathology*. doi:10.1097/00000478-200307000-00013.
36. Dulmet-Brender E, Jaubert F, Huchon G (1986). Exophytic endobronchial epidermoid carcinoma. *Cancer*. doi:10.1002/1097-0142(19860401)57:7<1358::AID-CNCR2820570719>3.0.CO;2-B.
 37. Yendamuri S, Caty L, Pine M, Adem S, Bogner P, Miller A, Demmy TL, Groman A, Reid M (2012). Outcomes of sarcomatoid carcinoma of the lung: A Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Surgery (United States)*. doi:10.1016/j.surg.2012.05.007.
 38. Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD, McGavran MH, Spjut HJ, Yesner R (1985). Lung cancer heterogeneity: A blinded and randomized study of 100 consecutive cases. *Human Pathology*. doi:10.1016/S0046-8177(85)80106-4.
 39. Cooke DT, Nguyen D V., Yang Y, Chen SL, Yu C, Calhoun RF (2010). Survival comparison of adenosquamous, squamous cell, and adenocarcinoma of the lung after lobectomy. *Annals of Thoracic Surgery*. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.05.025.
 40. Filosso PL, Ruffini E, Asioli S, Giobbe R, Macri L, Bruna MC, Sandri A, Oliaro A (2011). Adenosquamous lung carcinomas: A histologic subtype with poor prognosis. *Lung Cancer*. doi:10.1016/j.lungcan.2011.01.030.
 41. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AKC, Modlin IM (2008). Neuroendocrine tumor epidemiology: Contrasting Norway and North America. *Cancer*. doi:10.1002/cncr.23883.
 42. Früh M, De Ruysscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E (2013). Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. doi:10.1093/annonc/mdt178.
 43. Koliakos E, Thomopoulos T, Abbassi Z, Duc C, Christodoulou M (2017). Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: A case report and review of the literature. *American Journal of Case Reports*. doi:10.12659/AJCR.904468.
 44. Spiro SG, Porter JC (2002). Lung cancer - Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. doi:10.1164/rccm.200202-070SO.
 45. Spiro SG, Gould MK, Colice GL (2007). Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. doi:10.1378/chest.07-1358.
 46. Latimer KM, Mott TF (2015). Lung cancer: Diagnosis, treatment principles, and screening. *American Family Physician*.

47. Silvestri GA, Gonzalez A V., Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, Harris LJ, Detterbeck FC (2013). Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. doi:10.1378/chest.12-2355.
48. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM (2013). Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. doi:10.1378/chest.12-2353.
49. Chandra S, Nehra M, Agarwal D, Mohan A (2012). Diagnostic accuracy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle biopsy in mediastinal lymphadenopathy: A systematic review and meta-analysis. *Respiratory Care*. doi:10.4187/respcare.01274.
50. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, Nicholson AG, Groome P, Mitchell A, Bolejack V, *et al.* (2016). 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*. doi:10.1016/j.jtho.2015.09.009.
51. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, Brodin O, Joss RA, Kies MS, Lebeau B, *et al.* (1992). A Meta-Analysis of Thoracic Radiotherapy for Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. doi:10.1056/NEJM199212033272302.
52. Bernhardt EB, Jalal SI (2016). Small cell lung cancer. *Cancer Treatment and Research*. doi:10.1007/978-3-319-40389-2_14.
53. Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Darwiche K, Boutsikou E, Machairiotis N, Tsakiridis K, Katsikogiannis N, Kougoumtzi I, Karapantzios I, Huang H, *et al.* (2013). Treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Disease*. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2013.07.10.
54. Woloshin S, Schwartz LM (2005). Distribution of C-reactive protein values in the United States [7]. *New England Journal of Medicine*. doi:10.1056/NEJM200504143521525.
55. Wener MH, Daum PR, McQuillan GM (2000). The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *Journal of Rheumatology*.
56. Kushner I, Antonelli MJ (2015). What should we regard as an elevated c-reactive protein level? *Annals of Internal Medicine*. doi:10.7326/L15-5126.
57. Mahmoud FA, Rivera NI (2002). The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Current oncology reports*. doi:10.1007/s11912-002-0023-1.
58. Gabay C, Kushner I (1999). Acute-phase proteins and other systemic

responses to inflammation. *New England Journal of Medicine*. doi:10.1056/NEJM199902113400607.

59. Greenfield JR, Samaras K, Jenkins AB, Kelly PJ, Spector TD, Gallimore JR, Pepys MB, Campbell L V. (2004). Obesity is an important determinant of baseline serum C-reactive protein concentration in monozygotic twins, independent of genetic influences. *Circulation*. doi:10.1161/01.CIR.0000130640.77501.79.
60. Blann AD, Byrne GJ, Baildam AD (2002). Increased soluble intercellular adhesion molecule-1, breast cancer and the acute phase response. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. doi:10.1097/00001721-200203000-00012.
61. Alexandrakis MG, Passam FH, Moschandrea IA, Christophoridou A V., Pappa CA, Coulocheri SA, Kyriakou DS (2003). Levels of Serum Cytokines and Acute Phase Proteins in Patients With Essential and Cancer-Related Thrombocytosis. *American Journal of Clinical Oncology*. doi:10.1097/01.coc.0000017093.79897.de.
62. Jabs WJ, Busse M, Krüger S, Jocham D, Steinhoff J, Doehn C (2005). Expression of C-reactive protein by renal cell carcinomas and unaffected surrounding renal tissue. *Kidney International*. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00666.x.
63. Zambirinis CP, Pushalkar S, Saxena D, Miller G (2014). Pancreatic cancer, inflammation, and microbiome. *Cancer Journal (United States)*. doi:10.1097/PPO.0000000000000045.
64. Philip M, Rowley DA, Schreiber H (2004). Inflammation as a tumor promoter in cancer induction. *Seminars in Cancer Biology*. doi:10.1016/j.semcancer.2004.06.006.
65. Erlinger TP, Platz EA, Rifai N, Helzlsouer KJ (2004). C-Reactive Protein and the Risk of Incident Colorectal Cancer. *Journal of the American Medical Association*. doi:10.1001/jama.291.5.585.
66. Zhang SM, Lin J, Cook NR, Lee IM, Manson JAE, Buring JE, Ridker PM (2007). C-reactive protein and risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. doi:10.1093/jnci/djk202.
67. Ghillani PP, Monk PD, Troalen F, Jullienne A, Gardet P, Chevalier T Le, Rougier P, Schlumberger M, Bohuon C, Bellet D (1989). Identification and Measurement of Calcitonin Precursors in Serum of Patients with Malignant Diseases. *Cancer Research*.
68. Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S (1998). Procalcitonin: A new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *European Journal of Anaesthesiology*. doi:10.1097/00003643-199803000-00012.
69. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M (1994).

- Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. doi:10.1210/jcem.79.6.7989463.
70. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA (2002). Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. doi:10.1016/S0924-8579(02)00047-X.
 71. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J (1999). Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Critical Care*. doi:10.1186/cc306.
 72. Schüttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, Trümper L, Binder C (2003). Procalcitonin: A useful discriminator between febrile conditions of different origin in hemato-oncological patients? *Annals of Hematology*. doi:10.1007/s00277-002-0584-y.
 73. Schuttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, Trumper L, Binder C (2006). Utility of Procalcitonin Concentration in the Evaluation of Patients with Malignant Diseases and Elevated C-Reactive Protein Plasma Concentrations. *Clinical Infectious Diseases*. doi:10.1086/505394.
 74. Matzaraki V, Alexandraki KI, Venetsanou K, Piperi C, Myrianthefs P, Malamos N, Giannakakis T, Karatzas S, Diamanti-Kandarakis E, Baltopoulos G (2007). Evaluation of serum procalcitonin and interleukin-6 levels as markers of liver metastasis. *Clinical Biochemistry*. doi:10.1016/j.clinbiochem.2006.10.027.
 75. Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, Bobbaers H, Bossuyt X, Peetermans W (2006). Extremely elevated C-reactive protein. *European Journal of Internal Medicine*. doi:10.1016/j.ejim.2006.02.025.
 76. Le Gall C, Désidéri-Vaillant C, Nicolas X (2011). Significations of extremely elevated C-reactive protein: About 91cases in a French hospital center. *Pathologie Biologie*. doi:10.1016/j.patbio.2010.03.003.
 77. Zhao Z, Li X, Zhao Y, Wang D, Li Y, Liu L, Sun T, Chen G (2018). Role of c-reactive protein and procalcitonin in discriminating between infectious fever and tumor fever in non-neutropenic lung cancer patients. *Medicine (United States)*. doi:10.1097/MD.00000000000011930.
 78. Gürler MY, Demir G, Moueminoglou F, Apaydin S, Lüy N (2014). Kanser hastalari{dotless}nda kemoterapinin C-reaktif protein düzeyine ve yaşam kalitesine olan etkileri. *Turk Onkoloji Dergisi*. doi:10.5505/tjoncol.2014.655.
 79. Scheinpflug K, Schalk E, Grabert E, Jost Achenbach H (2015). Procalcitonin is not useful to discriminate between infectious and noninfectious CRP elevation in patients with non–small cell lung cancer. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. doi:10.1017/ice.2015.134.
 80. Schüttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, Trümper L, Binder C

- (2006). Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. *Clinical Infectious Diseases*. doi:10.1086/505394.
81. Tulek B, Koşlu H, Kanat F, Arslan U, Ozer F (2013). Serum C-reactive protein and procalcitonin levels in non-small cell lung cancer patients. *Wspolczesna Onkologia*. doi:10.5114/wo.2013.33777.
 82. Kohno S, Koga H, Oka M, Kadota JI, Kaku M, Soda H, Tomono K, Hara K (1994). The Pattern of Respiratory Infection in Patients with Lung Cancer. *the tohoku journal of experimental medicine*. doi:10.1620/tjem.173.405.
 83. Kawasaki Y, Koshohbu T, Nakatani S, Izawa M, Kikkawa N, Ishikura K, Hosoda C, Shimizu E (2003). Successful treatment with chemotherapy of vinorelbine and gemcitabine for an elderly patient with advanced non-small cell lung cancer. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*.
 84. Staal-Van Den Brekel AJ, Schols AMWJ, Dentener MA, Ten Velde GPM, Buurman WA, Wouters EFM (1997). The effects of treatment with chemotherapy on energy metabolism and inflammatory mediators in small-cell lung carcinoma. *British Journal of Cancer*. doi:10.1038/bjc.1997.608.
 85. Sarihan S, Ercan I, Saran A, Çetintas SK, Akalin H, Engin K (2005). Evaluation of infections in non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy. *Cancer Detection and Prevention*. doi:10.1016/j.cdp.2004.11.001.
 86. Montagnana M, Minicozzi AM, Salvagno GL, Danese E, Cordiano C, De Manzoni G, Guidi GC, Lippi G (2009). Postoperative variation of C-reactive protein and procalcitonin in patients with gastrointestinal cancer. *Clinical Laboratory*.
 87. Perlin E, Bang KM, Shah A, Hursey PD, Whittingham WL, Hashmi K, Campbell L, Kassim OO (1990). The impact of pulmonary infections on the survival of lung cancer patients. *Cancer*. doi:10.1002/1097-0142(19900801)66:3<593::AID-CNCR2820660331>3.0.CO;2-R.
 88. El-Maghraby SM, Moneer MM, Ismail MM, Shalaby LM, El-Mahallawy HA (2007). The diagnostic value of C-reactive protein, interleukin-8, and monocyte chemotactic protein in risk stratification of febrile neutropenic children with hematologic malignancies. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. doi:10.1097/MPH.0b013e3180308770.
 89. Köylü H (2011). *Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında Serum CRP, Prokalsitonin Ve Plazma D-dimer Seviyeleri* (Uzmanlık Tezi). Konya: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi.

