



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ
HASTALARINDA KİLO KAYBINDA
ADİPOKİNLERİN ROLÜ VE SİSTEMİK
İNFLAMASYONLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ŞULE TAŞ GÜLEN

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fisun KARADAĞ

AYDIN-2011

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ
HASTALARINDA KİLO KAYBINDA
ADİPOKİNLERİN ROLÜ VE SİSTEMİK
İNFLAMASYONLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ŞULE TAŞ GÜLEN

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fisun KARADAĞ

AYDIN-2011

Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından **TPF-08020** numaralı proje olarak desteklenmiştir.

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, Göğüs Hastalıkları nosyonumun gelişmesinde büyük payı olan değerli öğretim üyesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Orhan ÇILDAĞ’a,

Tüm eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tez konusu tercihimde sağladığı özgür bilimsel ortam, gösterdiği sabır ve katkılarından dolayı, tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Fisun KARADAĞ’a,

Uzmanlık eğitimim süresince enerjisini kendime örnek aldığım, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof.Dr. Mehmet POLATLI, Doç.Dr.Emel CEYLAN ve Yrd.Doç.Dr.Osman ELBEK’e,

Labaratuvar çalışmalarımda yardımlarından dolayı değerli öğretim üyesi Prof. Dr. Aslıhan KARUL ve Dr. Naciye KILIÇARSLAN’a,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum başta Dr.Pakize ÖZÇİFTÇİ olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, bölüm hemşirelerimize,

Her zaman yanımda olan sevgili eşim ve aileme,

En içten teşekkürler.

Dr. Şule TAŞ GÜLEN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	
2.1. AKCİĞER KANSERİ.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji.....	3
2.1.2. Klinik Özellikler.....	3
2.1.3. Patolojik Sınıflama.....	5
2.1.4. Evreleme	6
2.1.5. KHDAK’da Prognostik Faktörler.....	8
2.2. KHDAK’DA KİLO KAYBI.....	10
2.2.1. Tanım.....	10
2.2.2. Kaşeksinin Belirlenmesi.....	11
2.2.3. Kaşeksi Patogenezi.....	12
2.2.4. KHDAK’da Kilo Kaybında Sistemik İnflamasyonun Rolü.....	14
2.3. YAĞ DOKUSU VE ADİPOKİNLER.....	17
2.3.1. Leptin.....	19
2.3.2. Adiponektin.....	20
GEREÇ VE YÖNTEM	21
BULGULAR	23
TARTIŞMA	30
SONUÇ.....	36
ÖZET	37
SUMMARY	39

KAYNAKLAR	41
-----------------	----

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo I- Akciğer kanserleri ile ilişkili paraneoplastik sendromlar	5
Tablo II. KHDak'da TNM Evrelemesi	8
Tablo III. Karnofsky Performans Skorlaması	9
Tablo IV. ECOG Performans Skalası	9
Tablo V. KHDak'da Prognostik Faktörler	10
Tablo VI. Kaşekside Tanı Kriterleri	11
Tablo VII. Ulusal Kanser Enstitüsü'nün toksisite kriterlerine göre kilo kaybının derecelendirilmesi.....	12
Tablo VIII. Leptinin Etkileri.....	19
Tablo IX. KHDak hastaları ile kontrol grubunun demografik verileri.....	23
Tablo X. KHDak hastalarında kilo kaybı olan ve olmayan grupların demografik verileri.....	24
Tablo XI. Kilo kaybı olan ve olmayan hastaların TNM evrelemesi.....	25
Tablo XII. KHDak hastaları ve kontrol grubunun beslenme parametrelerinin karşılaştırılması.....	25
Tablo XIII. Kilo kaybı olan ve olmayan KHDak olgularının beslenme parametrelerinin karşılaştırılması.....	25
Tablo XIV. KHDak hastaları ve kontrol grubunda akut faz reaktanlarının karşılaştırılması.....	26
Tablo XV. KHDak hastalarında kilo kaybı olan ve olmayan gruplarda akut faz reaktanlarının karşılaştırılması	27
Tablo XVI. KHDak hastaları ve kontrol grubunda sistemik inflamasyon belirteçleri ile adipokinlerin karşılaştırılması.....	27
Tablo XVII. Kilo kaybı olan ve olmayan hasta grubunda sistemik inflamasyon belirteçleri ile adipokinlerin karşılaştırılması.....	28
Tablo XVIII. KHDak hastalarında CRP değerlerine göre sistemik inflamasyon belirteçleri ile adipokin düzeyleri	28

Tablo XIX. KHDAK grubunda CRP ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar.....	28
---	----

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Adipoz dokunun endokrin fonksiyonları.....	18
---	----

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADH:	Antidiüretik hormon
AFY:	Akut faz yanıtı
BEİ:	Biyoelektrik impedans
CRP:	C-reaktif protein
DEXA:	Dual enerji X-Ray absorbsiyometri
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
FSH:	Folikül Stimulan Hormon
GPS:	Glasgow Prognostik Skoru
IASLC:	International Association for the Study of Lung Cancer
IFN-γ:	Interferon gama
IL-1 :	Interlökin 1
IL-2:	Interlökin 2
IL-6:	Interlökin 6
IL-10:	Interlökin 10
KHAK:	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK:	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
LDH:	Serum laktik dehidrojenaz
LH:	Luteinizan hormon
LMF:	Lipid mobilize edici faktör
LPL:	Lipoprotein lipaz
Ob:	Obese
PİF:	Proteolysis-inducing factor
TNF-α:	Tümör nekrozis faktör alfa
vb.:	ve benzeri
ve ark:	ve arkadaşları
VKI:	Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artan ve dünya da en sık görülen kanser türüdür (1). Tüm dünya da kanser olgularının %12,8'inden ve kanser ölümlerinin %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur (2).

Akciğer kanserinin mortalitesi tedaviye rağmen yüksektir. Kötü prognoz tanı konulduğunda hastaların büyük kısmının ileri evrede olması ile ilişkilidir (3). Akciğer kanserli hastalarda önce anoreksi başlar ve sıklıkla kilo kaybına neden olur (4). Kanser hastalarında altı aylık bir dönemde premorbid ağırlığın %5'inden daha fazla istemsiz kilo kaybının olması kaşeksi olarak tanımlanır (5). Anoreksi ve kaşeksi akciğer kanserinin en sık komplikasyonlarından olup hastaların yaklaşık %60'ında tanı anında ciddi düzeyde kilo kaybı mevcuttur. Kaşeksi prevalansı ölüm öncesinde %80'e ulaşabilir ve hastaların %20'den fazlasında asıl ölüm sebebidir (5).

Kaşeksi yeterli beslenememe sonucu meydana gelebilir. Bu durum gastrointestinal sistemde obstrüksiyon sonucu olabileceği gibi malabsorbsiyon gibi mekanik bozukluklar, cerrahi girişimler veya tedavi toksisitesiyle ilişkili olabilir. Kemoterapi veya radyasyon tedavisi gören hastalarda bulantı, kusma, tat değişiklikleri, stomatit ve diyare kilo kaybına katkıda bulunabilir (5,6)

Esasında kilo kaybı çok iyi düzeyde açıklığa kavuşturulamamış olan karmaşık bir metabolik durumdur. İskelet kası ve yağ dokusu kaybı, hiperkatabolizma, anoreksi ve akut faz proteinlerinin senteziyle karakterize olan sistemik inflamasyon da kanser hastalarında kilo kaybına neden olur (7). Sistemik inflamatuvar yanıt vücudun enfeksiyonlara, cerrahiye veya travmaya karşı zorunlu bir yanıtıdır ve TNF- α , IL-1 ve IL-6 da dahil olmak üzere çeşitli pro-inflamatuvar sitokinlerle sürdürülmektedir. Bu sitokinlerin etkisiyle kan lipidleri yükselmekte, katabolik hormon üretimi, glukoneogenez ve akut faz proteini üretimi artmakta, kas proteinleri kaybolmakta ve insülin duyarlılığı azalmaktadır (8,9). Sistemik inflamatuvar yanıt başlangıçta faydalı bir etki sağlamakla beraber kronik hastalık durumlarında kaşeksi gibi istenmeyen sonuçları olabilmektedir. Günümüzde ilerlemiş kanserlerde de sistemik bir inflamatuvar yanıtın oluştuğu ve bunun klinik evreden, performans durumundan ve tedaviden bağımsız olarak kötü prognozla ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (7,9).

Sistemik inflamatuvar yanıtın başlıca mediyatörleri IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6 ve IFN- γ gibi sitokinlerdir. Bu sitokinler akut faz yanıtını (AFY) tetiklerler. IL-6 karaciğerde C-

reaktif protein (CRP) ve α -1 antitripsin gibi akut faz proteinlerinin (APP) sentezinin başlıca indükleyicisidir (10). IL-1, TNF- α ve IL-6 anoreksiyi indükler, istirahatte enerji harcanmasını artırır, serum albümin ve transferrinini azaltır, kaslarda protein yıkımını, enerjiye transformasyonu ve karaciğerde sentezlenen akut faz proteinlerini indükler. TNF- α ve IL-6 lipoprotein lipaz aktivitesini, yağ asitlerinin sentezini ve yağ depolarını azaltır. Tüm bunlar stresle ilişkili malnutrisyona sebep olurlar (10,11).

Adipoz doku bir enerji deposu olarak sergilediği ana işlevin yanı sıra kendi ürettiği çeşitli sitokinleri salgılayan bir endokrin organ olarak da kabul edilmektedir (12,13). Adipokin adı verilen bu sitokinler parakrin, otokrin ve endokrin fonksiyona sahip proteinlerdir. En iyi şekilde araştırılmış olan üç adipokin leptin, adiponektin ve rezistindir (12,13).

Adipokinlerin metabolizma ve lipogenezin yanı sıra insanlardaki inflamatuvar yanıt üzerinde de önemli etkileri vardır. Leptin besin alımını baskılar ve enerji harcamasını stimüle ederken, serum adiponektin ve rezistin seviyeleri vücut kitle endeksi (VKİ) ve insülin direnciyle ilişkilidir. Ek olarak adipokinler sistemik inflamatuvar yanıtta rol oynamakta, TNF- α , IL-6 ve IL-10 gibi diğer sitokinler üzerinde güçlü etkiler oluşturmakta ve bu yolla sistemik inflamatuvar yanıtı, anjiyogenezi, hücre proliferasyonunu, farklılaşmayı, migrasyonu düzenlemektedir (14).

Kanser hastalarında iskelet kası ve yağ dokusu kaybı, hiperkatabolizma, anoreksi ve akut faz proteinlerinin sentezi kilo kaybına neden olan etkenlerdir. Adipokinler VKİ ile güçlü şekilde ilişkili olmasına karşın patogenezdaki rolleri karmaşıktır (7,9). **Çalışmamızın amacı küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kilo kaybında sistemik inflamatuvar yanıtla (TNF- α , CRP) ilişkili olarak adipokinlerin (leptin, adiponektin) rolünü araştırmaktır.**

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKCİĞER KANSERİ

2.1.1.Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Akciğer kanseri, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artan ve dünyada en sık görülen kanser türüdür (1,15). Tüm dünyada kanser olgularının %12,8'inden ve kanser ölümlerinin %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre akciğer kanseri insidansı 11.5/100.000'dir (15). Akciğer kanseri insidansı yaşla birlikte artmakta ve 6.-7. dekadlarda pik yapmaktadır (1).

Akciğer kanseri gelişiminden %94 oranında sigara sorumludur. Sigara içenlerde akciğer kanseri riski, içmeyenlerden 24-36 kat daha fazladır. Pasif sigara maruziyetinde dahi risk faktörü %3,5'dur. Akciğer kanseri gelişiminde etkili olduğu belirtilen sigara dışındaki yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörlerin tümü %6 oranında etkilidir (15).

2.1.2 Klinik Özellikler

Akciğer kanserinin tanısı genellikle geç konulmaktadır. Tanıdaki gecikmeden pulmoner anatomisinin özelliği sorumludur. Semptomlar gelişmeden önce pulmoner nodül önemli ölçüde büyüebilmektedir. Sonuç olarak hastaların çoğu tanı anında ilerlemiş hastalığa sahiptir ve bu hastaların yaklaşık % 80'i inoperabldır. Bu gözlemler akciğer kanserinde 5 yıllık mortalite oranlarının % 85-90 olmasını açıklamaktadır (15,16).

Akciğer kanserli hastaların %90'dan fazlası başvuru sırasında lokal, metastatik ya da tümörün sistemik etkilerine bağlı olarak semptomatiktirler. Başvuru sırasında en sık saptanan semptomlar sıklık sırasına göre öksürük, kilo kaybı, nefes darlığı ve göğüs ağrısıdır. Akciğer kanserinin semptom ve bulguları, primer tümörün lokal, bölgesel, sistemik yayılımı ve paraneoplastik sendromların oluşumu sonucunda ortaya çıkmaktadır (15,16).

2.1.2.1. Primer Tümörle İlgili Semptomlar

Öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hemoptizi primer tümörle ilgili olabilecek semptomlardır. Öksürük akciğer kanserli hastalarda sık görülen bir semptomdur. Santral hava yollarındaki tümörler, postobstrüktif pnömoni, büyümüş lenf nodları öksürüğe neden olabilir. Nefes darlığı özellikle ilerlemiş akciğer kanserli olgularda yaygın görülen bir semptomdur.

Göğüs ağrısı sık görülen bir semptom olup tümörün lokal veya metastatik yayılımına, tanısal işleme ve tedavinin toksik etkilerine bağlı olabilir. Hemoptizi de akciğer kanserinde sıklıkla karşılaşılan bir semptomdur (16,17).

2.1.2.2. Akciğer Kanserinin İntratorasik Yayılımına Bağlı Semptomlar

Akciğer kanseri direkt genişleme ya da lenfatikler yoluyla sinir, organ, diyafragma ve göğüs duvarı tutulumu ile intratorasik yayılım gösterebilir. Bu da çeşitli semptom ve bulgulara neden olmaktadır. Rekürren laringeal sinir felci nedeniyle oluşan ses kısıklığı genellikle sol üst lob tümörlerinde görülmektedir. Frenik sinir felcinde tutulan hemidiyafragmada yükseklik gözlenebilir ve nefes darlığı oluşumuna katkıda bulunabilir. Apikal bölgede görülen Pancoast tümörü Horner sendromuna yol açabilmekte ve en sık epidermoid karsinomda görülmektedir. Süperior vena cava obstrüksiyonunda yüz, boyun, göz kapaklarında ödem, ekstremiteler ve göğüsün üst bölümleri, omuz ve boyunda genişlemiş venler izlenir. Göğüs duvarı ve plevral invazyon genellikle künt vasıflı göğüs ağrısına neden olmaktadır. Retrosternal ağrı hiler ve mediastinal nodların tutulumuyla olabilmektedir. Plevral sıvı birikimi göğüs ağrısı ve nefes darlığına neden olabilir (15-17).

2.1.2.3. Akciğer Kanserinin Ekstratorasik Yayılımına Bağlı Semptomlar

Yaklaşık 1/3 hastada uzak metastaz ile ilişkili semptomlar vardır. Akciğer kanserinin sık uzak metastaz yaptığı yerler kemik, karaciğer, adrenal bezler, intraabdominal lenf nodları, beyin, spinal kord, skalen lenf nodları ve deridir (16).

2.1.2.4. Paraneoplastik Sendromlar

Paraneoplastik sendromlar, tümörün kendisi ve metastazlarının dışında, kansere bağlı olarak gelişen bir grup belirti ve bulgudan oluşmaktadır. Polipeptid hormonlar, hormona benzer peptidler, antikorlar, immün kompleksler, prostoglandinler ya da sitokinler gibi tümör hücrelerinden salınan ürünlerle oluşur. Paraneoplastik sendromlar akciğer kanserli hastalarda %10 oranında görülebilir. Bu sendromların tanınması altta yatan akciğer kanserinin erken tanı ve tedavisine olanak sağlayabilir (15,16). (Tablo I)

Tablo I. Akciğer kanserleri ile ilişkili paraneoplastik sendromlar (15).

Endokrin	Cushing sendromu, Nonmetastatik hiperkalsemi, Uygunsuz ADH sendromu, Jinekomasti, Hiperkalsitoninemi, FSH, LH artışları, Hipoglisemi, Hipertiroidi, Karsinoid sendrom
Nörolojik	Subakut duyuşsal noropati, Mononoritis multipleks, İntestinal psödo-obstrüksiyon, Lambert-Eaton Sendromu, Kanserle ilişkili retinopati, Ensefalomyelit, Nekrotizan myelopati
Metabolik	Laktik asidoz, Hipoürisemi, Hiperamilazemi
İskelet	Parmaklarda çomaklaşma, Hipertrofik osteoartropati
Renal	Glomerülonefrit, Nefrotik sendrom
Cilde ait	Hipertrikoz, Lanuginosa, Eritema gyratum repens, Paraneoplastik akrokeratoz, Eritrodermi, Akantozis nigrikans, İktiyozis, Palmoplanter keratodermi, Leser-Trelat bulgusu, Sweet sendromu, Prurit, Ürtiker
Hematolojik	Anemi, Lökositoz, Eozinofili, Lökomoid reaksiyon, Trombositoz, Trombositopenik purpura
Koagülopatiler	Dissemine intravasküler koagülasyon, Tromboflebit, Trombotik non-bakteriyel endokardit
Sistemik	Ateş, Anoreksi, Kaşeksi, Ortostatik hipotansiyon, Hipertansiyon
Kollagen-Vasküler	Dermatomyozit, Polimyozit, Sistemik lupus eritematozus, Vaskülit

2.1.3. Patolojik Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) akciğer tümörleri sınıflaması ilk olarak 1981 yılında yapılmıştır. Bu tarihten sonra patolojik tanı yöntemleri ve kriterlerinde belirgin değişiklikler gerçekleşmiş ve sınıflama DSÖ tarafından ve 1999 ve 2004 yılında yeniden düzenlemiştir. 1999'da yapılan yeni sınıflamada 1981 sınıflamasına göre önemli değişiklikler yapılmış, küçük hücreli akciğer kanserinin alt grupları sınırlandırılırken, diğerlerinin alt grupları genişletilmiş, ayrıca pleomorfik karsinomlar ilave edilmiştir (18).

Akciğer kanserleri International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)'in 2009 yılında yayınlanan son evrelemesinde gerek tedavi yaklaşımları gerekse sağkalım sonuçlarının farklı olması nedeniyle histolojik olarak küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki ana grup altında

incelenmiştir. Buna göre vakaların %16'sını KHAK, %84'ünü ise KHDAK oluşturmaktadır (19).

2.1.4. Evreleme

Akciğer kanseri tanısı konduktan sonra, hastaların prognozları hakkında sağlıklı bir yaklaşımda bulunmak, en etkili tedavi yöntemini belirleyebilmek ve alınan tedavi sonuçlarının bilimsel kıyaslamasını yapabilmek için, hastalığın anatomik yaygınlığının saptanması ve evrelendirilmesi gerekir. Akciğer kanseri için primer tümörün büyüklüğü ve yayılımına (T), bölgesel lenf bezi tutulumuna (N), uzak metastaz varlığına (M) dayanan TNM evrelendirmesi kullanılmaktadır (19).

2009 yılında Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği (IASLC) tarafından önerilen TNM evrelendirmesinde T, N ve M tanımlayıcıları aşağıda belirtilmiştir (19).

Primer Tümör (T):

Tx Primer tümörün belirlenmemesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip, görüntüleme yöntemleri veya bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.

T0 Primer tümör belirtisi yok.

T1 Tümörün en geniş çapı 3 cm veya daha az, tümör akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon göstermeyen tümör

- **T1a** en geniş çapı 2 cm veya daha az olan tümör
- **T1b** en geniş çapı 2 cm ile 3 cm arasında olan tümör

T2 Tümörün en büyük çapı >3 cm ancak ≤ 7 cm olmalı veya tümör aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olmalı:

- Ana bronş tutulmuş, ancak karinaya uzaklık ≥ 2 cm
- Visseral plevra invazyonu
- Tümörün hiler bölgeye yayılarak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye neden olması
- **T2a** en geniş çapı 3cm ile ve 5 cm arasında olan T2 tümör
- **T2b** en geniş çapı 5 cm ile 7 cm arasında olan T2 tümör

T3 Tümörün en büyük çapı >7 cm veya

_ Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direk invazyon göstermesi veya

- _ Karinaya 2 cm'den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör veya
- _ Bütün akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör veya
- _ Tümörle aynı lobda farklı bir tümöral nodül(ler) bulunması

T4 Tümör herhangi bir büyüklükte olup,

- _ Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, reküran larengeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi
- _ Tümörle aynı akciğerde farklı bir lob içinde farklı tümöral nodül(ler) varlığı

Bölgesel Lenf Nodları (N):

Nx Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi

N0 Bölgesel lenf bezi metastazı yok

N1 Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner lenf bezlerin tutulması

N2 Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz

N3 Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikuler veya skalen lenf bezi metastazı

Uzak metastaz (M):

- Mx uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi

- M0 uzak metastaz yok

- M1 uzak metastaz var

- **M1a:** karşı akciğerde farklı tümöral nodül(ler); plevral nodüller veya malign plevral (veya perikardiyal) efüzyon ile birlikte olan tümör

- **M1b:** uzak metastaz

Bu verilerin ışığı altında, IASLC Uluslar arası Evreleme Komitesi tarafından önerilen küçük hücreli dışı akciğer kanseri TNM evrelendirme sisteminde evreler ve TNM altgrupları aşağıda verilmiştir (19). (TabloII)

Tablo II. KHDAK’de TNM Evrelemesi (19)

Gizli karsinom	Tx N0 M0
Evre 0	Tis N0 M0
Evre IA	T1a N0 M0 T1b N0 M0
Evre IB	T2a N0 M0
Evre IIA	T1a N1 M0 T1b N1 M0 T2a N1 M0 T2b N0 M0
Evre IIB	T2b N1 M0 T3 N0 M0
Evre IIIA	T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0 T4 N0 M0 T4 N1 M0
Evre IIIB	T4 N2 M0 T1-4 N3 M0
Evre IV	Herhangi T Herhangi N M1a Herhangi T Herhangi N M1b

2.1.5. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomunda Prognostik Faktörler

Akciğer kanserinde prognostik faktörler tedavinin planlanmasında, yaşam süresi ve yaşam kalitesini belirlemede ve hastalığın topluma getireceği ekonomik yükü saptamada yararlı olabilir (20).

Hastalık evresi, kilo kaybı ve hastanın performans durumu KHDAK’de tanımlanan en önemli prognostik faktörlerdir. Tedavi öncesi performans durumu, sağkalım ve tedaviye klinik yanıtı elde etmede en önemli belirleyicilerden biridir (21). Performans durumu, Karnofsky ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skalaları ile ölçülür (22,23). (Tablo III, IV)

Tablo III. Karnofsky Performans Skalası (22)

Karnofsky Skoru	Bulgular
100	Şikayeti veya hastalık bulgusu yok
90	Hastalık semptom ve bulguları minimal, normal aktivitesini yapabiliyor
80	Hastalığa ait bazı semptom ve bulgular mevcut, normal aktivitesini yapabiliyor
70	Kendine bakabilir ancak aktif çalışamaz, normal aktivitesi azalmış
60	Arada yardım ihtiyacı olsa da, kendine bakabilir
50	İhtiyaçlarını yardımla ve medikal destekle karşılar
40	Sürekli yardım ve bakım ihtiyacı vardır
30	Ciddi düşkünlüğü vardır ve hastane şartlarında yardım gerekir
20	Kesinlikle hastanede bulunması ve aktif destek verilmesi gerekir
10	Ölüme çok yakın
0	Ölüm

Tablo IV. ECOG Performans Skalası (23)

ECOG skoru	Bulgular
0	Yakınması yok, normal aktivitesini sürdürüyor
1	Tümör bulguları var ancak normal yaşantısını sürdürebiliyor
2	Tümör bulguları rahatsız edici düzeyde ancak günün %50'den fazlasını ayakta geçiriyor
3	Ciddi derecede rahatsızlığı mevcut, günün %50'den fazlasını yatakta geçiriyor
4	İleri derecede rahatsızlığı mevcut, günün tamamını yatakta geçiriyor
5	Ölüm

ECOG 0-2 arasında ve Karnofsky skoru 70'in üzerinde olan hastaların prognozu daha iyidir. Performans durumu ile kilo kaybı arasında kuvvetli bir bağlantı vardır. Tedavi öncesi kilo kaybı ile tedavi sırasında devam eden kilo kaybı kötü prognostik belirteçtir. Evre ve performans dışında literatürde 150'nin üzerinde prognostik faktör tanımlanmıştır (21,24). (Tablo V).

Tablo V. KHDAK’de Prognostik Faktörler (21)

Prognostik Faktörler	Tümör İlişkili	Konak İlişkili
Esas faktörler	Evre (III ve IV) Hiperkalsemi VCSS	Kilo kaybı Performans durumu
Ek faktörler	T faktör N faktör Klinik evre IIIA-B Plevral efüzyon Karaciğer metastazı Hemoglobin, LDH, Albümin	Cinsiyet Yaş
Yeni veya göze çarpan faktörler	Koagülasyon faktörleri Proteinüri	Hayat kalitesi Evlilik durumu Depresif mod
Proliferasyon belirteçleri	DNA ploidy ve/veya % S fazı Ki 67 Replikasyon Hataları 2p/3p, Kras, p53, c-erbB-1, NSE	

Serum laktik dehidrojenaz (LDH) ve albümin düzeyi ile cinsiyet, yaş, histolojik özellikler, moleküler biyolojik faktörler (k ras mutasyonu, c-erbB-1, p53), hemoglobin, trombosit ve lökosit sayısı gibi faktörler ise olası prognostik faktörler olarak değerlendirilebilir (21,25).

Son zamanlarda akciğer kanserinde sistemik inflamatuvar yanıtın bu hastalardaki progresif kilo kaybında önemli bir faktör olduğu ve evreden, performans durumundan ve tedaviden bağımsız prognostik bir faktör olduğu anlaşılmıştır (10,11).

2.2. KHDAK’DE KİLO KAYBI

2.2.1. Tanım

Akciğer kanserine bağlı kilo kaybı ilerleyen dönemde kaşeksiye yol açar (26). Kaşeksi kelimesi eski Yunanca’da “kötü” anlamına gelen “kakos” ve “durum” anlamına gelen

“hexis” kelimesinden köken almaktadır. Tanım olarak kaşeksi kanserli hastalarda altta yatan hastalıkla ilişkili ve yağ kitlesinin kaybıyla birlikte veya yağ kitlesi kaybı olmadan kas kaybı ile karakterize olan karmaşık bir metabolik sendromdur. Kaşeksi ilerlemiş protein kalori malnutrisyonu durumudur ve anoreksi, istemsiz kilo kaybı, inflamasyon, insülin direnci, artmış kas proteini yıkımı, düşük performans ve sonunda ölüm ile karakterizedir. Kaşeksi açlıktan, yaşla ilişkili kas kitlesi kaybından, primer depresyondan, malabsorbsiyondan ve hipertiroididen farklıdır ve artmış bir morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (5,27,28).

Anoreksi ve kaşeksi akciğer kanserinin en sık ve tahrip edici komplikasyonlarından olup hastaların yaklaşık %60’ı tanı anında ciddi düzeyde kilo kaybı yaşamış durumdadır. Kaşeksi prevalansı ölüm öncesinde %80’e çıkar ve hastaların %20’den fazlasında asıl ölüm sebebidir (5). İstemsiz kilo kaybı tedavi yanıtında azalma, infeksiyon ve komplikasyon sıklığında artma, yaşam kalitesinde ve sağkalımda azalma ile sonuçlanmaktadır (29).

2.2.2. Kaşeksinin Belirlenmesi

Bir hastanın nutrisyonel durumu genellikle klinik değerlendirme ve vücut ağırlığı, cilt kıvrımı kalınlığı ve orta-kol çevresi gibi antropometrik testlerin bir kombinasyonu ile değerlendirilir. Klinik olarak kaşeksinin tanımlanmasında çeşitli parametreler kullanılmaktadır (5,30). (Tablo VI).

Tablo VI. Kaşekside Tanı Kriterleri (30)

• İstemsiz kilo kaybı (> %5)
• Vücut Kitle İndeksi • 65 yaş altında <20 • 65 yaş üstünde <22
• Albümin <35 g/L (3.5 g/dl)
• Yağsız vücut kitlesinde azalma (< %10)
• Serum CRP düzeyinde artış

Klinisyenlerin çoğu nutrisyonel durumun majör ölçümü olarak vücut ağırlığını baz almaktadır. Buna göre altı aylık bir dönemde premorbid vücut ağırlığının %5’inden fazla istemsiz kilo kaybı özellikle kas erimesi ile birlikte meydana gelecek olursa kaşeksi

düşünülmelidir. Ulusal Kanser Enstitüsü'nün toksisite kriterlerine göre kilo kaybının derecelendirilmesi aşağıda verilmiştir (5,28,29,31). (Tablo VII).

Tablo VII. Ulusal Kanser Enstitüsü'nün toksisite kriterlerine göre kilo kaybının derecelendirilmesi (31).

Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
< %5	% 5-10	% 10-20	> %20	Yaşamı tehdit eden

Vücut ağırlığı kabaca kas, yağ ve kemik dokulardan oluşur. Moleküler düzeyde ise vücut ağırlığını yağ ve yağsız vücut kitlesi oluşturur. Kaşeksi yağsız vücut kitlesinde kayıp ile karakterizedir. Klinik olarak stabil hastada yağsız vücut kitlesinin ölçümü vücut hücre kitlesini verir. Vücut hücre kitlesi DEXA (dual enerji X-Ray absorpsiyometri) ve BEİ (Biyoelektrik impedans) ile ölçülebilir. Bunlar rutinde klinik kullanımı zor ve kısıtlı yöntemlerdir (5,28). Bir diğer yöntem antropometrik ölçümlerdir. Triseps, biseps, subskapular, suprailiak gibi sabit bölgelerdeki deri kalınlığı kaliper yardımıyla ölçülerek vücuttaki toplam yağ miktarı tahmin edilmeye çalışılır. Ucuz ve basit bir yöntem olmasına rağmen kişiye bağımlı olması, ödem gibi cilt kalınlığının arttığı durumlarda yanlış sonuç vermesi dezavantajıdır (5).

2.2.3. Kaşeksi Patogenezi

Kanser ilişkili kaşeksi birçok nedene bağlı olarak gelişir. Nedenler üç grup altında incelenebilir (32):

1. Anoreksi
2. Organ disfonksiyonları
3. Biyokimyasal ve metabolik değişiklikler

2.2.3.1. Anoreksi

Açlık duygusunun yok olması veya yemek yeme isteğinin azalması olarak tanımlanabilir. Anoreksi tat alma duygusunun azalması veya bulantı, açlık hissetmeme sonucu gelişebilir. Yemek yemede isteksizlik, beslenme kontrol mekanizmalarının etkilenmesi ile tümör oluşumunun erken dönemlerinden başlayarak kaşektik tablonun meydana gelmesine neden olur. Kanser hastalarında anoreksiye neden olan faktörler gastrointestinal traktüsün

fiziksel obstrüksiyonu, ağrı, depresyon, konstipasyon, malabsorbsiyon, radyoterapi veya kemoterapi gibi tedavilerin yan etkileridir. Kanserle ilişkili hiperkalsemi oldukça sık rastlanan bir tıbbi acil durumdur ve bulantı, kusma ve iştah kaybına yol açabilir (5,32).

2.2.3.2. Organ disfonksiyonları

İleri evre kanser hastalarında gastrik staz ve gecikmiş gastrik boşalma sık olarak izlenmektedir ve bu durum erken doymaya neden olmaktadır (32).

2.2.3.3. Biyokimyasal ve metabolik değişiklikler

Biyokimyasal ve metabolik değişiklikler kanser kaşeksisi için önemli bir nedendir. Protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki anormallikleri içerir, tümü birbiri ile ilişki içindedir (32).

2.2.3.3.1. Bozulmuş Karbonhidrat Metabolizması

Kilo kaybeden kanser hastalarında, aynı zamanda tümörün metabolik ihtiyaçlarının karşılanmasının da bir sonucu olabilen ve dolayısıyla kaşektik sürecin gelişimine katkıda bulunan hepatik glukoz üretiminde bir artış olduğu ve insülin/glukagon oranının azaldığı bilinmektedir. Glukoz intoleransı kanserli hastalarda en sık ortaya çıkan metabolizma bozukluğudur. İnsülin direncindeki artış ve insülin salınımında ortaya çıkan bozukluklar glukoz intoleransı ile sonlanmaktadır (27,32).

Kanserli bir hastada metabolik yollardaki değişim sonucu enerji kaybı yaklaşık 300 kkal/gün'dür. Cori siklusu bu duruma yol açan en önemli faktördür. Tümör dokusu zayıf vaskülarizasyonu nedeniyle temel enerji kaynağı olarak glukozun anaerobik metabolizmasını kullanır. Oluşan laktatın karaciğerde tekrar glukozla çevrilmesi Cori siklusu olarak bilinmektedir. Kanser hastalarında Cori siklusu hızlanmıştır ve bu durum kilo kaybına neden olmaktadır. Normalde Cori siklusu glukoz dönüşümünün %20'sinden sorumluyken, kaşektik hastada %50'sini oluşturur. Yüksek enerji gerektiren bu işlem kanserli hastalarda artmış istirahat enerji tüketiminin en önemli nedenlerindendir (26,32-34).

2.2.3.3.2. Bozulmuş Lipid Metabolizması

Yağlar sağlıklı bir erişkinin yakıt rezervlerinin %90'ını oluşturur ve yağ kaybı açlıkta olduğu gibi kanser kaşeksisinde de kilo kaybının büyük kısmından sorumludur. Kilo

kaybı olan kanser hastalarında, lipid mobilizasyonu artarken, lipogenez ve plazmadan trigliserit klirensinden sorumlu enzim olan lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalır, hiperlipidemi ile sonuçlanır (32-34).

Tümör hücreleri tarafından salgılanan yaklaşık 43 kDa'luk molekül ağırlığına sahip protein yapılı lipid mobilize edici faktörün (LMF), anoreksiden değil ama vücut yağ kaybından ve enerji harcanmasındaki artıştan sorumlu olabileceği gösterilmiştir. LMF, intrasellüler bir mediyatör olan siklik AMP'yi arttırarak gliserol ve serbest yağ asitlerini arttırır (26,33,35).

Yağ metabolizmasındaki bu değişiklikler özellikle azalmış gıda alımı ile kombine olduklarında azalmış yağ depolanmasına ve şiddetli kaşeksiye yol açabilir (35).

2.2.3.3.3. Bozulmuş Protein Metabolizması

Açlıkta beyin tarafından normalde glukoz kullanımının yerini yağdan köken alan keton cisimlerinin kullanımı alır. Bu durum, karaciğer tarafından amino asitlerden glukoneojenezin azalmasına ve kas kitlesinin korunmasına yol açar (35). Ancak kanser kaşeksisinde hipermetabolizma ve katabolik yollarda aktivasyon sonucu amino asitler korunmaz ve yağsız vücut kitlesi azalır. Burada başlıca kayıp kas dokuda olmaktadır. Ayrıca kaşekside artan sistemik inflamatuvar yanıt ile akut faz proteinlerinin üretimi artar. Akut faz proteinlerinin üretilmesi için amino asitlere duyulan ihtiyacın iskelet kasının yıkılması ile karşılanması ve yetersiz protein alımı kaşeksiyi arttırır. Bu karakteristik özelliğin kaşektik kanser hastalarının azalmış yaşam süresinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (5,26,32).

Kaşektik kanser hastalarının idrarlarında tümör hücreleri tarafından üretilen ve iskelet kaslarında proteolizi indükleyen, aynı zamanda protein sentezini inhibe edebilen bir faktör olan “proteolysis-inducing factor” (PIF) saptanmıştır. PIF molekül ağırlığı 24 kDa olan sülfatlanmış bir glikoprotein olup kanserli hastalarda protein katabolizmasının başlıca nedeni olan ubiquitine bağımlı proteolitik yolları aktive ederek etki gösterir (5,26,32,33).

Kanserli hastalarda protein metabolizmasının bozulması ile anemi, hipoalbuminemi ve hepatik katalazın baskılanması gözlenebilir (32).

2.2.4. KHDAK'de Kilo Kaybında Sistemik İnflamasyonun Rolü

Sistemik inflamatuvar yanıt vücudun enfeksiyonlara, cerrahiye veya travmaya karşı zorunlu bir yanıttır ve TNF- α , IL1 ve IL6 da dahil olmak üzere çeşitli proinflamatuvar

sitokinlerle sürdürülmektedir. Bu sitokinlerin etkisi altında kan lipidleri yükselmekte, katabolik hormon üretimi, glukoneogenez ve akut faz proteini üretimi artmakta, kas proteinleri kaybolmakta ve insülin sensitivitesi azalmaktadır (8,9).

Sitokinler, hücreler arasında sinyal ileten peptid veya glikoprotein yapısında, molekül ağırlıkları 20-30 kDa arasında değişen, otokrin, parakrin ve daha az olmak üzere endokrin etkileri olan küçük çözünebilir biyolojik medyatörlerdir (36,37).

TNF- α (kaşektin) ilk olarak 1975 yılında tanımlanmış bir sitokindir. Bu sitokin çeşitli tümörlerde hemorajik nekroza yol açtığından bu ismi almıştır. 17 kD ağırlığında bir proteindir. TNF- α esas olarak makrofajlar olmak üzere diğer hücreler (T lenfosit, proliferen olan B lenfositler, NK hücreleri, mast hücreleri, uyarılmış nötrofiller, endotel hücreleri fibroblastlar) ile nöronal doku, adipoz doku gibi çeşitli dokularda üretilir (38).

TNF- α için reseptörler kas, karaciğer ve adipoz dokuda bulunur. TNF- α kasta protein yıkımını artırır, karaciğer dokusunda protein sentezi ve glukoz üretimini artırır, yağ dokusunda da LPL enzimini inhibe ederek kanser kaşeksisi gelişiminde rol oynar. Genel olarak proinflamatuvar ve prokoagülan etkileri vardır. Karaciğerde akut faz yanıtını uyarır ve CRP ve çeşitli maddelerin üretimini artırır (32,39).

İnterlökin-1 (IL-1), temel olarak monositler, makrofajlar, trombositler ve hasarlanmış endotel tarafından salınan polipeptid yapıda bir sitokindir. IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere 2 izoformu bulunur. İnsanlarda dolaşımdaki başlıca izoform IL-1 β 'dir. IL-1 akut ve kronik inflamasyonu indükleyen proinflamatuvar sitokinlerin prototipi olup, prototipik alarm sitokini olarak da adlandırılır (41). Enfeksiyon, travma, egzersiz, ovulasyon ve kansere bağlı olarak salınımı artar. Prostaglandin E2 sentezini sağlar. Aynı zamanda kas protein yıkımında da rol alır. Çinko düşüklüğü, demir düşüklüğü, hipoalbuminemi, transferin düşüklüğü, bakır artışı, CRP'de artış, seruloplazmin artışı, haptogloblin ve fibrinojen artışına da yol açar. IL-1 bilinen en güçlü anorektik ajanlardan olup kilo kaybının ana mediatörü olan TNF- α 'nın salınımını artırır (41,42).

TNF- α ve IL-1 anorektik etkili sitokinler olup etkilerini santral ve periferik yoldan gösterirler. Santral etki mekanizması vücut ağırlığının düzenlenmesinde etkili olan ventromedial nükleus ve hipotalamik çekirdekler üzerinden olmaktadır. Ventromedial nükleusun uyarılması serotoninerjik aktiviteyi artırarak, erken doyumluk hissi yaratır ve gıda alımını azaltır. Periferik yoldan uygulanan TNF- α üretimi ise metabolik protein kaybına yol

açar. Proinflamatuvar sitokinler kaşekside oluşan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki değişikliklerde anahtar rol oynar (43,44).

Interlökin-6 (IL-6), yaklaşık 26 kD'luk bir sitokin olup, başlıca T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotel, astrositler, kemik iliği stromal hücreleri ve mezenkimal hücreler tarafından sentez edilir. IL-1 ve TNF- α 'nın etkisi ile salgılanır ve bu sitokinlerle sinerjistik etkilere sahiptir. Santral sinir sistemine etki ederek gıda alımını azaltır. IL-6 en uzun yarı ömre sahip sitokin olup, karaciğerde CRP ve α -1 antitripsin gibi akut faz proteinlerinin sentezinde primer rol oynar. IL-6 akciğer kanserli hastalarda akut faz yanıtını artırır. Kötü nutrisyonel durum, bozulmuş performans durumu ve kısalmış yaşam süresi ile korelasyon gösterir (10,43,45).

Kaşeksi yaşamı tehdit eden doku hasarı ile sonlanan bir patolojik süreçtir. Akut faz yanıtı ise vücudun hasarın yerini tespit ederek sınırlandırması, doku debrisini temizlemesi için gerekli bir dizi adaptasyondur. Karaciğerde büyük miktarda protein sentezlenmesini içerir. Akut faz proteinleri arasında opsonin, proteaz inhibitörleri, kompleman faktörleri, apoproteinler, fibrinojen sayılabilir (44).

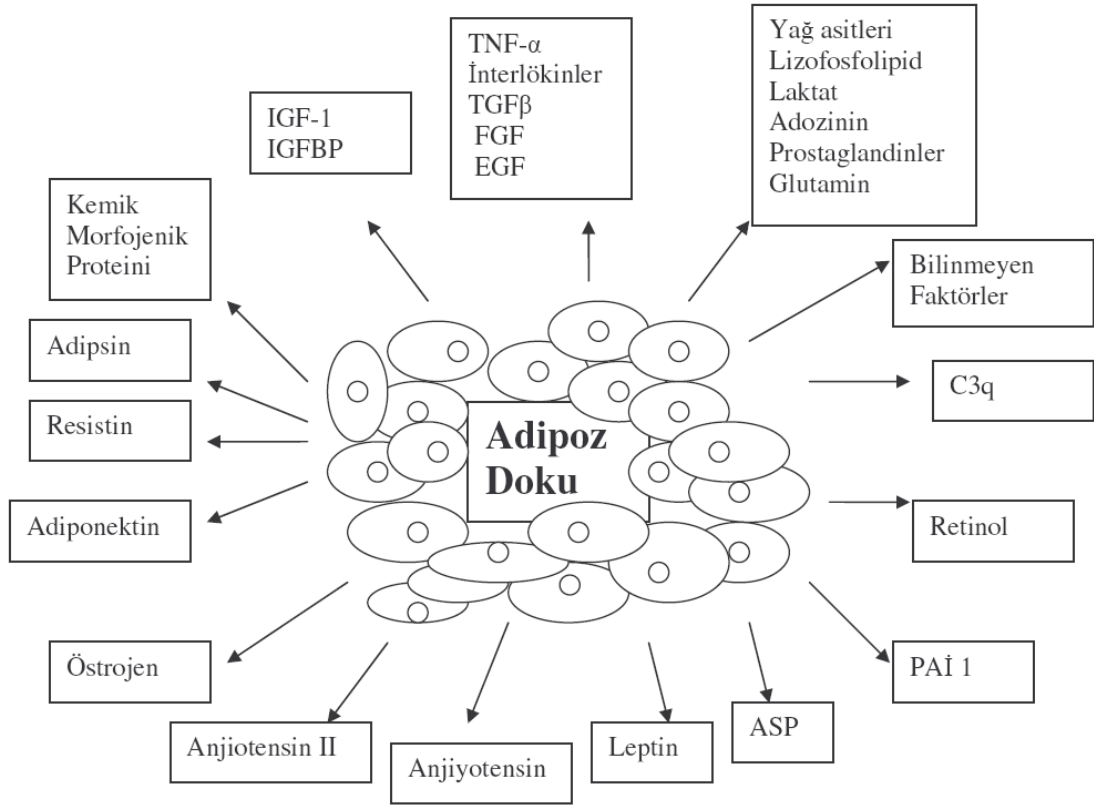
CRP hepatositlerde üretilen ve pek çok stimulustan sorumlu olan akut faz proteinidir. Karaciğer fonksiyonu normal olan kişilerde serum düzeyi inflamatuvar aktivasyonu gösteren iyi bir parametredir ve serumdaki konsantrasyonu, IL-6 ve TNF- α seviyeleri ile ilişkilidir (46). Son zamanlarda serum konsantrasyonunun yağ dokusu IL-6 salgısı ile düzenlendiği düşünülmektedir (44, 47). Sağlıklı kişilerde dolaşımda çok düşük miktarlarda bulunurken, inflamatuvar ya da neoplastik süreçlere yanıt olarak artış gösterir (44). Ayrıca sigara içimi, ileri yaş, obezite plazma trigliserid düzeyi yükselmesi ve çeşitli kardiyovasküler belirteçlerin artışı ile de yükselir (48).

CRP denatüre olmuş proteinlere, lipopolisakkaridlere ve nükleik asitlere bağlanan bir opsonindir. Bağlanma lokal kompleman aktivasyonuna ve makrofajların kompleman reseptörleri yoluyla fagositoz gerçekleştirmesine neden olur. Kompleman bölünme ürünleri makrofajların IL-6 salıvermesini stimüle eder. IL-6 karaciğerde daha fazla CRP sentezlenmesini ve salıverilmesini uyarak pozitif geribildirim döngüsünü tamamlar (44,46).

Akut faz yanıtı nutrisyonel açıdan öneme sahiptir. Akut faz yanıtı yüksek seviyelerde hepatik protein sentezini içerir ve büyük miktarlarda esansiyel aminoasit gerektirir. Esansiyel aminoasitlere olan gereksinim iskelet kasında kayba ve sonuçta kaşeksiye neden olur (44).

2.3. YAĞ DOKUSU VE ADİPOKİNLER

Adipoz doku adiposit prekürsörleri, fibroblastlar, immün hücreler ve diğer hücreleri içeren bağ dokusundan oluşan gevşek bir ağ içinde yer alan adipositlerden oluşur. Adipoz doku geleneksel olarak bir enerji deposu olarak sergilediği ana işlevi yanında, son yıllarda kendi ürettiği sitokinleri salgılayan bir endokrin organ olarak kabul edilmeye başlamıştır (13,49). Adipokinler adı verilen bu sitokinler yalnızca otokrin ve parakrin bir tarzda adiposit fonksiyonunu değil, aynı zamanda kan dolaşımı yoluyla birden fazla metabolik mekanizmayı da etkileyen biyoaktif peptidlerdir. Adipokinler iştah, enerji dengesi, inflamasyon, insülin direnci/duyarlılığı, anjiyogenez, lipid metabolizması, hücre proliferasyonu ve ateroskleroz benzeri durumlarda rol alan sinyal molekülü grubudur. Adipoz doku leptin, adiponektin, rezistin, visfatin, TNF- α , IL-6 ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) -1 gibi karbonhidrat metabolizmasını ve inflamasyonu etkileyen maddeleri salgılar ve bunlara adipositokin adı verilir (Şekil 1). Önemli adipokin molekülleri içinde leptin, adiponektin, TNF- α , rezistin, ghrelin ve visfatin bulunmaktadır (49,50).



Şekil 1. Adipoz doku kompleks bir dokudur ve çeşitli proteinler salgılayarak endokrin bir organ gibi davranır (50 nolu kaynaktan uyarlanmıştır).

Adipokinler kendi aralarında çeşitli şekillerde sınıflandırılabilirler:

- Esas olarak diğer dokularda üretilen fakat adipositlerde de üretilen moleküller (TNF- α)
- Esas olarak yağ dokusunda bulunan fakat yağ dokusunda adipositlerin dışındaki diğer hücrelerin de sentezleyebildiği moleküller (rezistin)
- Esas olarak yağ dokusunda bulunan adipositler tarafından üretilen moleküller (leptin, adiponektin) (49).

Adipositokinlerle ilgili olarak yapılan başka bir sınıflandırma, bunların varsayılan fizyolojik rollerini yansıtmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre, adipositokinler iki gruba ayrılabilir: resistin, TNF- α ve IL-6 gibi "insülin direnci-indükleyen faktörler" ve leptin, adiponektin ve son zamanlarda tanımlanan visfatin gibi "insülin-duyarlılığı olan faktörler" (49).

2.3.1. Leptin

Leptin (ismini Yunanca leptos -ince- kelimesinden alır), yapısal olarak IL-6 ve IL-12 gibi sitokinlere benzeyen, 167 aminoasidlik, 16 kDa ağırlığında bir polipeptittir (13). İlk defa 1994 yılında bulunmasıyla yağ dokusunun bir endokrin organ olarak görülmesi sürecini başlatan leptin, başlıca adipozitlerden salgılanmakta olup hem dolaşımda hem de serebrospinal sıvıda bulunur. Yedinci kromozomda bulunan obese (Ob) adı verilen bir gen tarafından kodlanır. Hipotalamik-pituiter eksenleri düzenleyen bir hormon olarak kabul edilmektedir (12,13).

Leptin düzeyini belirleyen en önemli faktör yağ dokusu kitlesidir ve vücut kitle indeksindeki artışa paralel olarak leptin düzeyi artar. Yağ dokusu dışında çeşitli faktörler leptin düzeyini etkileyebilir; kadınlarda serum leptin düzeyi yağ dokusu kitlesinden bağımsız olarak daha yüksektir. Bu farklılık büyük ölçüde östrojenin leptin ekspresyonunu arttırması ve testosteronun ise ekspresyonu azaltması ile ilişkili olabilir. Ayrıca aşırı yeme, insülin düzeyi, glukoz düzeyi, glukokortikoidler, akut infeksiyon, proinflamatuvar sitokinler (TNF- α ve IL-1), doku hipoksisi leptin düzeyini arttırırken açlık, soğuk, β -adrenerjik agonistler ve testosteron ise leptin düzeyini azaltır (51,52).

Leptin hipotalamus, damar gelişimi, otonom sinir sistemi, adrenal bez, over, pankreas adacık hücreleri, hipofiz bezi ve kemik iliği üzerinde santral ve periferik etkilere sahiptir (Tablo VIII). Bu etkiler leptinin ilgili organlardaki özgül reseptörlerine bağlanması ile ortaya çıkar (53).

Tablo VIII. Leptinin Etkileri (53)

• Gıda alımını düzenler, iştahı azaltır, metabolizmayı hızlandırır. • Hücre içi yağ girişini artırır. • İmmun sistemi uyarak inflamatuvar faktörleri yükseltir. • Açlık sinyali olarak etki eder, açlıkta düzeyi azalır. • Glukokortikoidleri arttırır, tiroksini azaltır. • İskelet kası, karaciğer ve pankreas β hücrelerini etkileyerek insülin duyarlılığını arttırır.

Leptin, hipotalamusta arkuat nöronlarında besin alımını arttıran NPY mRNA miktarını azaltarak NPY salgılanmasını inhibe ederken, α MSH yapımını stimüle ederek besin

alımını azaltır. İskelet kası, karaciğer ve pankreatik beta hücrelerindeki hücre içi lipid seviyelerini düşürür ve böylece insüline duyarlılıkta iyileşme sağlar (13,54).

Açlık durumunda adipositler tarafından üretilen leptin düzeyi hızla düşer. Ancak leptinin akut inflamasyon fazı esnasında diğer sitokinlerle birlikte hareket ederek anoreksiye ve malnutrisyona mı yol açtığı yoksa sadece kanserle ilişkili kilo ve yağ kaybının bir belirtici mi olduğu bilinmemektedir (43).

2.3.2. Adiponektin

Adipoz dokudan salgılanan ve 30 kDa büyüklüğünde adiponektin (jelatin bağlayan protein-28 (GBP28), AdipoQ, ACRP30, ap M1) ilk olarak 1995 yılında tanımlanmış kollajen benzeri polipeptittir. En fazla miktarda bulunan adipoz doku proteini olup, insan plazma proteinlerinin %0,01 'ini oluşturur. İnsan plazmasında konsantrasyonu 5-30 g/ml arasında değişir (13,55).

Diğer adipokinlerden farklı olarak plazma adiponektin düzeyi obezite ve insüline direnç durumlarında azalır. Plazma adiponektin düzeyi kilo kaybı ile artar. Adiponektin düzeyini etkileyen diğer faktörler arasında testosteron, östrojen, açlık plazma insülin düzeyi ve diyet ile ilgili faktörler bulunmaktadır. Kalori kısıtlaması, kilo kaybı, glisemik yükü düşük beslenme adiponektin düzeyini artırır (13,55).

Artmış adiposit doku bir proinflamatuvar sitokin olan TNF- α 'nın salınımı artırırken, adiponektin düzeylerinin düşmesine sebep olur. Bu iki molekül NF- κ B adlı nükleer transkripsiyon faktörünün stimülasyonunda antagonistik olarak hareket ederler. TNF- α aracılıklı NF- κ B indüksiyonu sonucu oksidatif stres, özellikle de LDL oksidasyonu ve dislipidemi indüklenir. Adiponektin, NF- κ B'nin TNF- α tarafından aktivasyonunu inhibe ederek endotel üzerindeki inflamatuvar etkisini baskılar (13,56).

Adiponektin lipid sentezini ve karaciğerde glukoz üretimini azaltır, kan glukoz ve sebest yağ asidi düzeylerinin düşmesine neden olur. Ayrıca kasta trigliserid üretimini azaltırken yağ oksidasyonu ve enerji harcanmasını artırır. Adiponektinin sentez ve sekresyonu aşırı kalori alımında, örneğin leptin yetmezliğinde azalır. Yapılan çalışmalar adiponektinin insülin duyarlılığını ve glukoz toleransını arttırdığını göstermiştir (55,57).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ekim 2007-Aralık 2009 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde patolojik olarak küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanısı almış, ancak henüz tedavi almamış, çalışma protokolünü kabul eden ardışık 63 erkek hasta ile aynı cinsiyet ve yaş grubundan sağlıklı ve son 6 ayda kilo kaybı tanımlamayan 25 kontrol olmak üzere toplam 88 olgu alındı. Enfeksiyonu olanlar, belirgin kardiyak, renal, hepatik, endokrin, nörolojik hastalık veya metabolik bozukluğu olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Takip formu:

Çalışmaya alınan tüm hasta ve kontroller için demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy) sigara öyküsü, performans durumu, hastalığın tanısı, evresi, laboratuvar parametreleri (tam kan, biyokimyasal parametreler, CRP, TNF- α , leptin, adiponektin) ve onam formlarını içeren takip formları dolduruldu. Tüm olgular çalışma hakkında bilgilendirilerek etik kurul onayı alındı (Ek-1).

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların vücut kitle indeksi (VKİ) ağırlık (kg)/boy² (m²) formülü ile hesaplandı. KHDAK olguları son 6 ayda %5'ten fazla kilo kaybı olanlar ve olmayanlar olarak iki alt gruba ayrıldı. Kilo kaybı olan KHDAK hastaları Grup 1, kilo kaybı olmayan KHDAK hastaları Grup 2 ve sağlıklı kontroller Grup 3 olarak sınıflandırıldı.

Evreleme:

Patolojik tanı konmuş olguların iki yönlü akciğer grafileri, toraks bilgisayarlı tomografileri (BT) ve pozitron emisyon tomografileri (PET) ile beyin MR'ları incelenerek TNM sınıflamasına göre klinik evrelemesi olgu takip formuna kaydedildi.

Performans değerlendirmesi:

Karnofsky performans skalası ile hastaların performans durumları değerlendirildi (Tablo III).

Biyokimyasal incelemeler:

Çalışma ve kontrol grubunun 12 saatlik açlık sonrası sabah 08:00-09:00 saatleri arasında alınan periferik kan örnekleri Biyokimya laboratuvarında 4000 devirde 7 dakika süreyle santrifüj edildi. Serumlar ayrılarak kapalı epandorflarda analiz edilene dek -80°C'de saklandı. Serum TNF- α düzeyi (Bender MedSystems Human TNF- α BMS223INSTCE,

Vienna, Austria), leptin düzeyi (Bender MedSystems Human Leptin BMS2039INST, Vienna, Austria) ve adiponektin düzeyi (BioVendor Human Adiponectin, RD191023100, Candler, USA) ELISA yöntemi ile çalışıldı. CRP serum düzeyi ise Biyokimya laboratuvarındaki Architect cihazında 81067HWOO no'lu CRP kiti ile fotometrik yöntemle türbidimetrik tetkik kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel Analizler:

Verilerin istatistiksel analizi SPSS bilgisayar programında Mann-Whitney-U testi ve Pearson korelasyon analizi testleri ile yapıldı. Tüm veriler ortalama±standart sapma (SD) olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık için p değeri 0,05 olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmamıza 63 KHDAK hastası ve kontrol grubu olarak 25 sağlıklı birey olmak üzere 88 katılımcı dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri Tablo IX'da gösterilmektedir.

Tablo IX. KHDAK hastaları ile kontrol grubunun demografik verileri

	KHDAK hastaları (n=63)	Sağlıklı kontrol (n=25)	P değeri
Yaş (yıl) (ort±SD)	65,63±9,87	63,52±11,54	0,063
VKİ (kg/m ²) (ort±SD)	23,51±4,58	27,76±3,90	0,026
Cinsiyet E/K (%)	100	100	--
Kilo kaybı, n (%)	33 (52,4)	0	--
Karnofsky skoru (%)	85	100	<0,001
Sigara (paket-yıl) (ort±SD)	63,84±30,29	60,72±27,34	0,079
Evre, n (%)			
Ib	1 (1,6)		
IIb	1 (1,6)		
IIIa	9 (14,5)		
IIIb	15 (24,2)		
IV	37 (58,1)		
Histolojik subtip, n(%)			
Squamöz cell	11 (17,5)		
Adenokarsinom	15 (23,8)		
KHDAK(Belirtilmemiş)	37 (58,7)		

Kısaltmalar: n: Kişi sayısı; KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu; VKİ: Vücut kitle indeksi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma

Olguların hepsi erkek olup, KHDAK hastalarının yaş ortalamaları 65,63±9,87, kontrol grubunun yaş ortalamaları ise 63,52±11,54 olup hasta ve kontrol grubu arasında yaş açısından fark yoktu. KHDAK olgularında vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 23,51±4,58 olup kontrol grubundan daha düşüktü (27,76±3,90). Performans değerlendirmesinde

Karnofsky skoru kanser grubunda daha düşüktü. Sigara içme öyküleri yönünden her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. KHDAK'li olguların TNM evrelemesine göre hastalık evreleri incelendiğinde olguların %97'sinin ileri evre (evre III ve IV) olduğu saptandı.

KHDAK olguları son 6 ayda %5'ten fazla kilo kaybı olanlar ve olmayanlar olarak iki alt gruba ayrıldı. Kanser altgruplarının özellikleri Tablo X'da gösterilmiştir.

Kilo kaybı olan hasta sayısı 33 olup hastaların %52,4'ünü oluşturmaktaydı. Kilo kaybı olan hastaların yaş ortalaması 67,73±11,50 yıl, olmayanların yaş ortalaması 65,33±7,21 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 63,52±11,54 yıl olup, üç grup arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı. Kilo kaybı olan hastaların vücut kitle indeksi 21,44 kg/m² iken kilo kaybı olmayanlarda ise 25,80 kg/m² olarak hesaplandı (p<0,001). Her iki grubun sigara öyküsü benzerdi. Kilo kaybına göre ayrılan kanser alt gruplarında Karnofsky performans skoru değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo X. KHDAK hastalarında kilo kaybı olan ve olmayan grupların demografik verileri

	Kilo kaybı olan (n=33)	Kilo kaybı olmayan (n=30)	P değeri
Yaş (yıl) (ort±SD)	67,73±11,50	65,33±7,21	0,274
VKİ (kg/m ²) (ort±SD)	21,44±3,65	25,80±4,45	<0,001
Karnofsky skoru (%)	81	89	0,217
Sigara öyküsü, n (%)			
Aktif içici	12 (36,4)	12 (40)	
Pasif içici	0	1 (3,3)	
Ex-smoker	21 (63,6)	16 (53,3)	
Yok	0	1 (3,3)	
Sigara (paket-yıl) (ort±SD)	70,61±30,07	66,40±29,23	0,083

Kilo kaybı olan ve olmayan hastaların TNM evrelemesine göre hastalık evreleri Tablo XI'de gösterilmiş olup, kilo kaybı olan grupta evre 4'de daha fazla olgu mevcuttu.

Tablo XI. Kilo kaybı olan ve olmayan hastaların TNM evrelemesi

Evre	Kilo kaybı olan n (%)	Kilo kaybı olmayan n (%)
Ib	0	1 (3,4)
IIb	0	1 (3,4)
IIIa	4 (12,1)	5 (17,2)
IIIb	7 (21,2)	8 (27,6)
IV	22 (66,7)	14 (46,7)

Olguların beslenme parametrelerinden kaşeksi ile ilişkili olan albümin, kolesterol, hemoglobin ve lenfosit düzeyleri kanser grubunda kontrol grubundan düşük bulundu ($p<0,05$). Ancak kaşektik olan ve olmayan KHDAK olguların albümin, kolesterol, hemoglobin, lenfosit düzeyleri arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. Olguların beslenme parametreleri Tablo XII ve XIII’de verilmiştir.

Tablo XII. KHDAK hastaları ve kontrol grubunun beslenme parametrelerinin karşılaştırılması

	KHDAK hastaları (n=63)	Sağlıklı kontrol (n=25)	P değeri
Albümin (g/dl) (ort±SD)	4,26±0,49	4,68±0,41	<0,001
Kolesterol (mg/dl) (ort±SD)	160,07±39,63	205,26±30,12	<0,001
Lenfosit (mkrL) (ort±SD)	1952,63±922,36	2404,76±806,52	0,028
Hemoglobin (g/dl) (ort±SD)	12,45±1,63	14,93±1,41	<0,001

Tablo XIII. Kilo kaybı olan ve olmayan KHDAK olgularının beslenme parametrelerinin karşılaştırılması

	Kilo kaybı olan (n=33)	Kilo kaybı olmayan (n=30)	P değeri
Albümin (g/dl) (ort±SD)	4,25±0,45	4,28±0,54	0,060
Kolesterol (mg/dl) (ort±SD)	153,09±39,70	166,74±39,26	0,276
Lenfosit (mkrL) (ort±SD)	1968,75±960,99	1932±889,63	0,949
Hemoglobin (g/dl) (ort±SD)	12,20±1,70	12,7±1,52	0,253

Çalışma gruplarının akut faz reaktanları değerleri Tablo XIV ve XV’de verilmiştir. KHDAK hasta grubunda pozitif akut faz reaktanlarından olan CRP, lökosit, ferritin, trombosit ve fibrinojen düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla artış saptandı ($p<0,05$). Negatif akut faz reaktanlarından olan albümin düzeyi kanser grubunda düşük saptanırken, transferrin düzeyi kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte istatistiksel farklılık bulunmadı.

CRP, lökosit, ferritin serum düzeyleri kilo kaybı olan KHDAK olan grupta kilo kaybı olmayan gruba göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel farklılık saptanmadı; trombosit düzeyi ise kaşektik grupta daha yüksekti. Negatif akut faz reaktanlarından albümin düzeyi her iki grup arasında benzer düzeyde saptanırken ($p>0,05$), kilo kaybı olan grupta transferrin düşük bulundu ($p<0,05$).

Tablo XIV. KHDAK hastaları ve kontrol grubunda akut faz reaktanlarının karşılaştırılması

	KHDAK hastaları (n=63)	Sağlıklı kontrol (n=25)	P değeri
CRP (mg/L) (ort±SD)	44,57±36,09	6,106±14,94	<0,001
Lökosit (mkrL) (ort±SD)	9815,87±3166,67	8442,86±1923,959	0,042
Ferritin (ng/ml) (ort±SD)	252,59±212,40	110,31±86,22	0,009
Trombosit (mkrL) (ort±SD)	368936,51±134528,43	243952,38±104813,39	<0,001
Fibrinojen (mg/dl) (ort±SD)	436,13	240,00	<0,001
Albümin (g/dl) (ort±SD)	4,26±0,49	4,68±0,41	<0,001
Transferrin (ug/dl) (ort±SD)	178,71±51,06	190,00±38,21	0,339

Tablo XV. KHDAK hastalarında kilo kaybı olan ve olmayan gruplarda akut faz reaktanlarının karşılaştırılması

	Kilo kaybı olan (n=33)	Kilo kaybı olmayan (n=30)	P değeri
CRP (mg/L) (ort±SD)	48,60±36,35	40,13±35,89	0,242
Lökosit (mkrL) (ort±SD)	10136,36±3611,6	9463,33±2607,74	0,685
Ferritin (ng/ml) (ort±SD)	280,69±243,55	214,27±158,05	0,379
Trombosit (mkrL) (ort±SD)	405515,15±144739,66	328700,00±111256,20	0,027
Fibrinojen (mg/dl) (ort±SD)	430,13	443,65	0,829
Albümin (g/dl) (ort±SD)	4,25±0,45	4,28±0,54	0,601
Transferrin (ug/dl) (ort±SD)	162,33±53	197,13±42,71	0,015

Çalışma gruplarının CRP, adipokin (leptin, adiponektin) ve hem bir proinflamatuvar sitokin, hem de bir adipokin olan TNF- α serum düzeyleri Tablo XVI ve XVII’de verilmiştir. CRP düzeyi kanser grubunda kontrol grubundan yüksek saptandı ($p<0,05$). TNF- α ve leptin kanser ve kontrol gruplarında benzer düzeylerde idi. Adiponektin ise kanser grubunda kontrol grubuna kıyasla düşük bulundu ($p<0,05$).

Kilo kaybı olan ve olmayan kanser altgrupları karşılaştırıldığında kilo kaybı olan grupta CRP düzeyi daha yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. TNF- α ve adiponektin düzeyleri her iki grupta benzer idi. Leptin ise kilo kaybı olan kanser olgularında daha düşüktü ($p<0,05$).

Tablo XVI. KHDAK hastaları ve kontrol grubunda sistemik inflamasyon belirteçleri ile adipokinlerin karşılaştırılması

	KHDAK hastaları (n=63)	Sağlıklı kontrol (n=25)	P değeri
CRP (mg/L) (ort±SD)	44,57±36,09	6,106±14,94	<0,001
TNF- α (pg/ml) (ort±SD)	5,50±2,19	5,63±1,54	0.063
Leptin (pg/ml) (ort±SD)	187,46±98,14	186,97±66,95	0,528
Adiponektin (ng/ml) (ort±SD)	51,70±24,43	68,20±29,82	0,020

Tablo XVII. Kilo kaybı olan ve olmayan hasta grubunda sistemik inflamasyon belirteçleri ile adipokinlerin karşılaştırılması

	Kilo kaybı olan (n=33)	Kilo kaybı olmayan (n=30)	P değeri
CRP (mg/L) (ort±SD)	48,60±36,35	40,13±35,89	0,242
TNF-α (pg/ml) (ort±SD)	5,08±1,27	5,95±2,84	0,094
Leptin (pg/ml) (ort±SD)	146,60±84,36	217,73±97,99	0,006
Adiponektin (ng/ml) (ort±SD)	53,25±28,56	50,00±19,24	0,700

Kanser grubu hastaları CRP düzeyine göre 2 altgruba ayrılarak TNF-α, leptin, adiponektin düzeyleri karşılaştırıldı ancak fark bulunmadı (Tablo XVIII).

Tablo XVIII. KHDAK hastalarında CRP değerlerine göre sistemik inflamasyon belirteçleri ile adipokin düzeyleri

	CRP ≤ 10 mg/l	CRP > 10 mg/l	P değeri
TNF-α (pg/ml) (ort±SD)	5,61±2,35	5,46±2,15	0,988
Leptin (pg/ml) (ort±SD)	189,75±92,11	186,58±101,67	0,739
Adiponektin (ng/ml) (ort±SD)	53,34±21,38	51,10±25,66	0,699

Yapılan korelasyon testlerinde KHDAK hasta grubunda CRP ile hemoglobin, kolesterol, transferrin arasında negatif, CRP ile ferritin, trombosit ve fibrinojen arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo XIX).

Tablo XIX. KHDAK grubunda CRP ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar

	CRP (mg/L)
Hemoglobin (g/dl)	r = -0,331 p= 0,008
Kolesterol (mg/dl)	r = -0,359 p= 0,015
Transferrin (ug/dl)	r = -0,499 p<0,001
Ferritin (ng/ml)	r = 0,390 p=0,004
Trombosit (mkrL)	r = 0,295 p=0,019
Fibrinojen (mg/dl)	r = 0,523 p<0,001

CRP ve TNF- α ile adipokinler arasında korelasyon bulunmadı. VKİ ile leptin (r=0,473 p=0,001) arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Tümör (T) evresi ile leptin (r=-0,340 p=0,021) arasında negatif korelasyon saptandı.

V. TARTIŞMA

Akciğer kanseri sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artan ve dünya da en sık görülen kanser türüdür (1). Tüm dünyada kanser olgularının %12,8'inden ve kanser ölümlerinin %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur (2).

Anoreksi ve kaşeksi akciğer kanserinin en sık ve tahrip edici komplikasyonlarından olup hastaların yaklaşık %60'ı tanı anında ciddi düzeyde kilo kaybı yaşamış durumdadır. Kaşeksi prevalansı ölüm öncesinde %80'e çıkar ve hastaların %20'den fazlasında asıl ölüm sebebidir (5).

Kilo kaybı çok iyi açıklığa kavuşturulamamış olan karmaşık bir metabolik durumdur. İskelet kası ve yağ dokusu kaybı, hiperkatabolizm, anoreksi ve akut faz proteinlerinin senteziyle karakterize olan sistemik inflamasyon da kanser hastalarında kilo kaybına neden olur (7). Sistemik inflamatuvar yanıt vücudun enfeksiyonlara, cerrahiye veya travmaya karşı zorunlu bir yanıtıdır ve TNF- α , IL-1 ve IL-6 da dahil olmak üzere çeşitli proinflamatuvar sitokinlerle sürdürülmektedir. Bu sitokinlerin etkisi altında kan lipidleri yükselmekte, katabolik hormon üretimi, glukoneogenez ve akut faz proteini üretimi artmakta, kas proteinleri kaybolmakta ve insülin sensitivitesi azalmaktadır (8,9). IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin özellikle ileri evre kanseri olan kaşektik hastalarda yüksek düzeyde bulunduğu bildirilmiştir (5).

Çalışmamızda KHDAK'de kilo kaybında sistemik inflamasyonun rolü ve leptin, adiponektin gibi adipokinlerle olan ilişkisini araştırdık. Çalışmamıza 63 KHDAK hastası ve 25 sağlıklı birey olmak üzere 88 katılımcı dahil edildi. KHDAK olguları son altı ayda % 5'den fazla kilo kaybı olup olmamasına göre gruplandırdığımızda, kilo kaybı bildiren olguların VKİ beklendiği gibi kilo kaybı olmayanlara ve kontrollere göre belirgin düşüktü.

Kayacan ve arkadaşları KHDAK hastalarında kanser anoreksi-kaşeksi sendromu gelişiminde TNF- α 'nın rolünü araştırmışlar. Çalışmaya 44 KHDAK hastası ile aynı yaş grubundan 12 sağlıklı kontrol dahil edilmiş. KHDAK olguları kaşektik ve non-kaşektik olarak iki gruba ayrılmış. KHDAK'li olgularda kaşektik grupta daha belirgin olmak üzere akut faz reaktanlarından sedimentasyonun arttığı, albüminin ise düştüğünü saptamışlar. KHDAK'li olguların serum TNF- α düzeyi kontrollere göre yüksek bulunmuş. TNF- α 'nın KHDAK'inde anahtar sitokin olduğu ve bilimsel araştırmalarda tanınal değer taşıdığı ancak kaşeksi gelişimindeki rolünün bu çalışmada gösterilemediği vurgulanmış (58).

Başlıca negatif akut faz reaktanı olan albüminin serum düzeyinin düşmesi, maligniteler de dahil olmak üzere birçok hastalıkta kötü prognoz belirteçidir. Kilo kaybı bulunan KHDAK'lı olgularda dolaşımdaki albümin konsantrasyonunun düştüğü gösterilmiştir (59). Scott ve arkadaşları, küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda, kilo kaybı ile IL-6 düzeyi ve akut faz cevabı arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla 21 olguyu kilo kaybına göre iki gruba ayırmış ve serumda IL-6, albümin, CRP, lökosit ve trombosit bakmışlar (59). Kilo kaybı olan grupta IL-6 ve CRP düzeyi yüksek, albümin düzeyi düşük, lökosit, trombosit sayıları yüksek bulunmuş. Her iki grupta IL-6 ve CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmış. Kilo kaybı ile akut faz cevabı arasında ilişki olduğu ve kaşeksi gelişiminde IL-6'nın rolü olduğu sonucuna varılmış (59). Bizim çalışmamızda da KHDAK hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla pozitif akut faz reaktanlarından olan CRP, lökosit, ferritin, trombosit ve fibrinojen düzeylerinde artış, negatif akut faz reaktanlarından olan albümin düzeyinde ise düşüklük saptandı. Trombosit düzeyi kaşektik grupta kilo kaybı olmayan gruba kıyasla daha yüksek iken, transferrin daha düşük bulundu. CRP ile hemoglobin, kolesterol, transferrin arasında negatif, CRP ile ferritin, trombosit ve fibrinojen arasında pozitif korelasyon saptandı.

Fortunati ve arkadaşları, 14 kaşektik, 19 kaşektik olmayan KHDAK hastası ile 23 sağlıklı kontrol olgusunda TNF- α ve IL-6 düzeylerini incelemişler (60). Proinflamatuvar sitokinlerin kaşektik grupta kaşektik olmayan grup ve kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu saptamışlar. Bu nedenle proinflamatuvar sitokinlerin kanser kaşeksisi ile ilişkisi olduğu ve kaşeksinin erken tanısında kullanılabileceğini vurgulamışlar (60). Derin ve arkadaşları, 57 KHDAK hasta ve 24 sağlıklı kontrolden oluşan çalışmalarında da TNF- α 'nın kanser grubunda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (61). McKeown ve arkadaşları ise 50 KHDAK hastası ve 11 sağlıklı kontrolü içeren çalışmalarında CRP ve IL-6 düzeyinin kanser grubunda yüksek olduğunu, TNF- α düzeyinde ise belirgin fark olmadığını saptamışlardır (11).

Falconer ve arkadaşlarının 21 unrezektabl pankreas kanserli ve 16 benzer yaşta kontrol grubunda yaptıkları çalışmada ise CRP düzeyi >10 mg/dl'nin üzerinde ve altında olan hastalarda TNF- α ve IL-6 düzeyi bakılmış (62). TNF- α 'ya her iki grupta da serumda ölçülemeyecek kadar düşük düzeyde iken, IL-6 düzeyi her iki grupta benzer saptanmış. Ancak periferik kan hücrelerinin kültürü ve izolasyonu yapıldığında TNF- α CRP düzeyi yüksek olan grupta daha yüksek bulunmuş. Ayrıca bu çalışmada, %20' den fazla kilo kaybı olan pankreas kanserli olgularda CRP düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmış (62). Bizim çalışmamızda CRP düzeyi benzer şekilde kanser grubunda kontrol grubuna kıyasla belirgin

olarak yüksek bulunurken, kilo kaybı olan grupta da olmayan gruptan daha yüksekti ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. CRP düzeyi >10 mg/dl'nin üzerinde ve altında olan kanserli hastaları karşılaştırdığımızda ise TNF- α ve adipokin düzeylerinde farklılık saptamadık.

Martin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da akciğer kanserinde prognostik faktörler olarak sitokin düzeyleri, akut faz yanıtı ve kaşeksi ile ilişkisi araştırılmış (10). Çalışmaya yeni tanı konmuş 66 akciğer kanseri hastası ve 20 sağlıklı kontrol dahil edilmiş. Performans durumu Karnofsky skalası ile değerlendirilmiş, VKİ hesaplanmış. Serumda bakılan IL-6 düzeyi kaşektik hastalarda yükselirken, IL-1, IL-2, TNF- α ve IFN- γ düzeylerinin azalmış olduğu saptanmış(10). Benzer sonuçlar Yanagawa ve arkadaşlarının akciğer kanserli hastalarda yaptığı çalışmada da saptanmış (63). Bu durum her iki çalışmada da TNF- α 'nın makrofajlar veya tümör hücreleri tarafından parakrin bir şekilde salgılanmasına, TNF- α 'nın biyolojik olarak kısa yarı ömrü sebebiyle tespit edilmesindeki zorluklara ve solübl reseptörü ile oluşturduğu komplekslere bağlı serumda azalmış olarak bulunabileceği şeklinde yorumlanmış (10,63). Nitekim bizim çalışmamızda da TNF- α , kanser grubunda kontrol grubuyla, kilo kaybı olan grupta kilo kaybı olmayan grupla benzer düzeylerde bulunmuştur. Sonraki çalışmalarda TNF- α 'nın farklı yöntemlerle ölçülmesi (serum reseptör düzeyleri vb.) ile daha net sonuçlara ulaşılabilir.

Adipoz doku bir enerji deposu olarak sergilediği ana işlevin yanı sıra kendi ürettiği çeşitli sitokinleri salgılayan bir endokrin organ olarak da kabul edilmektedir (12,13). Adipokinlerin metabolizma ve lipogenezin yanı sıra insanlardaki inflamatuvar yanıt üzerinde de önemli etkileri vardır. Leptin besin alımını baskılar ve enerji harcamasını stimüle ederken, serum adiponektin ve rezistin seviyeleri vücut kitle endeksi (VKİ) ve insülin direnciyle ilişkilidir (14). Önceki çalışmalarda leptin ve adiponektin daha çok gastrointestinal kanserlerde sistemik inflamasyon ve kilo kaybı açısından araştırılmıştır. Son yıllarda KHDAK'de de kilo kaybında adipokinlerin rolü araştırılmaya başlanmıştır.

Wolf ve arkadaşları benzer yaş, cinsiyet ve tanı dağılımında 18 kilo kaybı olan ve 22 kilo kaybı olmayan 40 meme ve kolon kanseri hastasında kaşektik grupta albümin düzeyinin daha düşük ve metastatik hastalığın daha sık olduğunu saptamışlar (64). Plazma adiponektin seviyesi ile kilo kaybı arasında anlamlı bir korelasyon bulunmazken, leptin düzeyleri cinsiyete bağımlı ilişkiler göstermiş, kaşektik erkeklerde değil ama kaşektik kadınlarda düşük düzeyler saptanmış. Dolayısıyla bozulmuş leptin ve adiponektin yanıtının

kanser kaşeksi sendromunun patogeneğinde rol oynayabileceği vurgulanmış (64). Çalışmamızda kilo kaybı olan KHDAK grubunda leptin düzeyleri düşük iken adiponektin düzeyleri benzer bulunmuştur. Ancak hasta ve sağlıklı kontrol grubunun tamamı erkeklerden olduğundan cinsiyet yönünden karşılaştırma yapılamamıştır.

Wallace ve arkadaşları, 27 gastrointestinal kanser hastası ve 27 sağlıklı olguda leptin konsantrasyonunu karşılaştırmışlar (65). Erkek ve kadın kanser hastalarında sağlıklı olgulara kıyasla daha düşük leptin konsantrasyonu saptamışlar. Ancak hem hastalarda hem de normal olgularda leptin konsantrasyonları vücut yağ yüzdesi ile ilişkili olduğundan kanser hastalarında dolaşımdaki leptin konsantrasyonunun inflamatuvar yanıtın varlığından etkilenmediği, bu nedenle kanser kaşeksisinin leptin üretiminin basit bir disregülasyonuna bağlı olmadığı sonucuna varmışlardır (65). Çalışmamızda ise kanser grubu ile kontrol grubu arasında leptin düzeyleri açısından farklılık saptanmazken, kilo kaybeden grupta leptin kilo kaybetmeyen gruptan daha düşüktü. Bulgularımız akciğer kanserinde kilo kaybının nedeninin değişen adipokin düzeyleri olmadığına, leptin ve adiponektin regülasyonunun bozulmadığına, hatta muhtemelen leptinin kompensatuvar bir mekanizma ile kilo kaybı olan kanserlilerde vücut yağını korumak için daha da düşük kaldığına işaret ediyor olabilir. Ancak bu konunun ileri araştırmalarla gösterilmesi gerekmektedir.

Kerem ve arkadaşları, 30 kilo kaybı olan 30 kilo kaybı olmayan 60 gastrik kanser hastası ve 30 sağlıklı olguda resistin, ghrelin, adiponektin ve leptin seviyelerini araştırmışlar, bu hormonlar ile VKİ, yaş, cinsiyet, Glasgow Prognostik Skoru (GPS) arasındaki ilişkileri incelemişler (66). Kilo kaybı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında kilo kaybı olanlarda daha ileri tümör evreleri ve daha yüksek GPS skorları saptamışlar. Ghrelin, adiponektin, leptin ile VKİ kayıp oranı ve GPS arasında güçlü bir korelasyon olduğunu görmüşler. Bu nedenle ghrelin, adiponektin ve leptinin kaşeksi ile ilişkili gastrik kanserlerde önemli rol oynadığı, ancak resistin ile kaşeksi arasında ilişki olmadığı sonucuna varmışlar (66). Çalışmamızda da benzer olarak kilo kaybı olan gruptaki hastaların kilo kaybı olmayan gruba kıyasla daha ileri tümör evresinde olduğu, istatistiksel farklılığa ulaşmasa da Karnofsky performans skorunun daha düşük olduğu gözlemlendi. Leptin düzeyi ile tümör (T) evresi arasında negatif korelasyon olduğu görüldü. Ancak adiponektin ile VKİ ve tümör (T) arasında korelasyon bulunmadı.

Karapanagiotou ve arkadaşlarının 101 ileri evre KHDAK hasta (kilo kaybı olan 25 hasta ve kilo kaybı olmayan 76 hasta) ve 51 sağlıklı gönüllüde yaptıkları çalışmada, leptin, adiponektin ve rezistinin açlık serum düzeyleri çalışılmış (14). Serum adipokin düzeyleri tanı

anında, ilk basamak kemoterapi sonunda, tedaviye yanıt verenlerde ve progresyon gösterenlerde bakılmış, leptin ve adiponektin seviyelerinin farklılık göstermediği saptanmış. Rezistin düzeyleri ise yaş, cinsiyet ve VKİ'ne göre bakıldığında KHDAK hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Sonuçta, KHDAK'de kilo kaybının patogenezinde leptin ve adiponektinin direkt role sahip olmadığı, rezistinin ise proinflamatuvar sitokin olarak rol oynayabileceği vurgulanmış (14). Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak sadece tedavi öncesinde adipokin düzeyleri çalışılmış olup, adiponektin düzeyinin kanser grubunda daha düşük, leptin düzeyinin ise kilo kaybeden grupta kilo kaybı olmayan gruba kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır.

Jamieson ve arkadaşlarının KHDAK'li kilo kaybeden hastalarda sistemik inflamatuvar yanıt ile adiponektin arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yaptıkları çalışmaya 13 sağlıklı olgu ve 20 kilo kaybı bulunan KHDAK'li hasta dahil edilmiş (9). Hastaların antropometri, akut faz proteinleri, IL-6, leptin (total ve serbest) ve adiponektin ölçümleri yapılmış. Kanser grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük VKİ, orta-üst kol çevresi, triceps cilt kıvrımı kalınlığı, serumda düşük albümin, hemoglobin, serbest ve total leptin ve adiponektin düzeyleri ile yüksek IL-6 ve CRP düzeyleri bulunmuş. Kanser grubunda kilo kaybı, IL-6 ve CRP konsantrasyonlarının adiponektin, serbest veya total leptin konsantrasyonları ile korelasyon göstermediği saptanmış. Bu sonuçlarla yazarlar, kilo kaybı olan kanser hastalarında adipokinlerin anormal yağ metabolizmasında önemli bir rol oynamasının pek olası olmadığı sonucuna varmışlardır (9). Çalışmamızda da benzer olarak CRP düzeyleri kanser grubunda anlamlı olarak yüksek bulunurken, CRP ile adipokinler arasında korelasyon saptanmadı. Adiponektin düzeyleri kanser grubunda daha düşük iken, kilo kaybı olan grupla olmayan grup arasında benzer bulunduğundan kanser kaşeksi patogenezinde önemli rol oynamadığı sonucuna varıldı. Elde ettiğimiz sonuçlar leptin ve adiponektinin kanser inflamasyonundaki rolünü desteklememektedir. Bir başka olasılıkta diğer proinflamatuvar sitokinlerle etkileşimleridir. Nitekim önceki çalışmalarda TNF- α , IL-6 ve IL-10 seviyelerinin artmış olması nedeniyle adipokin üretiminin inhibe olduğu bildirilmektedir (9,14,67).

Mantovani ve arkadaşları 29 ileri evre kanser hastası ile 29 sağlıklı olguyu dahil ettikleri çalışmada serum leptin ile IL-6 ve TNF- α düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Hem kanser hastalarında hem de sağlıklı kişilerde VKİ ile serum leptin düzeyleri arasında doğrudan bir korelasyon saptamışlar. Kanser hastalarında sitokin düzeyleri yüksek olup,

leptin ile negatif korelasyon bulunmuş. Sonuçlar leptin üretiminin ve/veya salgılanmasının basit disregülasyonunun kaşesiye yol açan fizyopatolojik mekanizmalarda yer alamayacağı şeklinde yorumlanmış (67). Çalışmamızda da leptin düzeylerinin VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmış olup, tümör (T) ile negatif korelasyon saptanmıştır. Ancak inflamatuvar belirteçlerle korelasyonu gösterilememiştir.

VI. SONUÇ

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen kanser tipidir ve mortalitesi tedaviye rağmen yüksektir. Kaşeksi akciğer kanserinin en sık komplikasyonlarından olup kötü prognozla ilişkilidir. Kaşeksi proinflatuvar sitokinlerin arttığı sistemik inflamatuvar yanıtla ilişkilidir. Adipoz doku adipokin adı verilen sitokinlerin salındığı endokrin bir organdır. Bu çalışmada KHDAK’de kilo kaybında sistemik inflamatuvar yanıtla (TNF- α , CRP) ilişkili olarak adipokinlerin (leptin, adiponektin) rolü araştırıldı.

Çalışmamızda sistemik inflamasyon belirteci olan CRP düzeyi akciğer kanserli hastalarda sağlıklı kontrol grubundan belirgin yüksek bulunmakla birlikte kilo kaybı olan ve olmayan hastalar arasında farklılık saptanmadı. Hem bir adipokin, hem de proinflatuvar sitokin olan serum TNF- α düzeyinde kanserli ve sağlıklı çalışma grupları arasında farklılık saptanmadı. Bu durum TNF- α ’nın makrofajlar veya tümör hücreleri tarafından parakrin bir şekilde salgılanmasına, TNF- α ’nın biyolojik olarak kısa yarı ömrü sebebiyle tespit edilmesindeki zorluklara ve solübl reseptörü ile oluşturduğu komplekslere bağlanabilir. Bu nedenlerle TNF- α ’nın farklı yöntemlerle ölçülmesi (serum reseptör düzeyleri vb.) daha net sonuçlar verebilir.

Çalışmamızda leptin kanser ve kontrol grubunda benzer olmakla birlikte kilo kaybı olan kanser grubunda olmayan gruba kıyasla daha düşük bulundu. Adiponektin düzeyi kanser grubunda daha düşük iken kilo kaybı olan ve olmayan gruplar arasında fark bulunmadı. Sistemik inflamasyon belirteçleri (CRP, TNF- α) ile adipokinler (leptin ve adiponektin) arasında korelasyon saptanmadı.

Bu bulgularla KHDAK hastalarındaki sistemik inflamasyonda adipoz dokunun belirgin bir katkısının bulunmadığı ve adiponektin ve leptinin kilo kaybında inflamatuvar belirteç olarak kullanılamayacağı sonucuna vardık. Ayrıca bulgularımız bu olgularda leptin ve adiponektin regülasyonunun bozulmadığını, hatta leptinin muhtemelen kompanse edici bir mekanizma ile kilo kaybı olan kanserlilerde vücut yağını korumak için daha da düşük kaldığını düşündürmektedir.

VII. ÖZET

Kanser hastalarında iskelet kası ve yağ dokusu kaybı, hiperkatabolizma, anoreksi ve akut faz proteinlerinin sentezi kilo kaybına neden olan etkenlerdir. Adipokinler VKİ ile güçlü şekilde ilişkili olmasına karşın bu karmaşık patogenezdaki rolleri bilinmemektedir. Çalışmamızda küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) kilo kaybında sistemik inflamatuvar yanıtla (CRP, TNF- α) ilişkili olarak adipokinlerin (leptin, adiponektin) rolünü araştırmak amaçlandı.

Çalışmaya Ekim 2007-Aralık 2009 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları kliniğimizde küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanısı almış ardışık 63 erkek hasta alındı. Aynı cinsiyet ve yaş grubundan sağlıklı ve son 6 ayda kilo kaybı tanımlamayan 25 kişi kontrol grubunu oluşturdu. KHDAK olguları son 6 ayda %5'ten fazla kilo kaybı olanlar ve olmayanlar olarak iki alt gruba ayrıldı. Kilo kaybı olan hasta sayısı 33 olup hastaların %52,4'ünü oluşturmaktaydı.

KHDAK olgularının biyokimyasal beslenme parametrelerinden albümin, kolesterol, hemoglobin ve lenfosit düzeyleri kontrol grubuna kıyasla düşük bulundu; ancak kilo kaybeden ve kaybetmeyen kanser altgrupları arasında fark saptanmadı. KHDAK hasta grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında pozitif akut faz reaktanlarından olan CRP, lökosit, ferritin, trombosit ve fibrinojen düzeylerinde artış saptandı. Negatif akut faz reaktanlarından olan albümin düzeyi kanser grubunda düşük saptanırken, transferrin düzeyinde farklılık bulunmadı. Kilo kaybeden ve kaybetmeyen kanser alt grupları arasında ise trombosit ve transferrinde fark bulundu.

Akciğer kanserli hastaların değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CRP düzeyi kanser grubunda kontrol grubuna kıyasla belirgin yüksekti. TNF- α ve leptin kanser ve kontrol gruplarında benzer düzeyde idi. Adiponektin kanser grubunda kontrol grubuna kıyasla düşüktü.

Kilo kaybı olan ve olmayan akciğer kanserli hasta altgrupları karşılaştırıldığında CRP, TNF- α ve adiponektin benzer düzeylerde idi. Leptin düzeyi kilo kaybı olan hasta grubunda daha düşük idi. CRP ve TNF- α ile adipokinler arasında korelasyon saptanmadı.

Bu çalışmada KHDAK'de kilo kaybında sistemik inflamasyonla ilişkili olarak adipokinlerin rolü araştırılmıştır. Adipokinlerle sistemik inflamasyon belirteçleri arasında ilişki bulunmamıştır. Adipokinlerin akciğer kanserli hastalarda kilo kaybını gösterecek

inflamatuvar belirteçler olmadığı sonucuna varılmıştır. Akciğer kanserinde leptin ve adiponektin regülasyonunun bozulmadığı, hatta muhtemelen leptinin kompensatuvar bir mekanizma ile kilo kaybı olan kanserlilerde vücut yağını korumak için daha da düşük kaldığı yorumu yapılmıştır.

Anahtar Sözcükler: *Akciğer kanseri, kilo kaybı, sistemik inflamasyon, adipokinler*

VIII. SUMMARY

THE ROLE OF ADIPOKINES IN WEIGHT LOSS AND THEIR RELATION WITH SYSTEMIC INFLAMMATION IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS

The loss of skeletal muscle and adipose tissue, hypercatabolism, anorexia and synthesis of acute phase reactants are the factors leading to weight loss in cancer patients. Although adipokines are strongly related to BMI, their exact role in this complicated pathogenesis is not known yet. The aim of the present study was to investigate the role of adipokines (leptin, adiponectin) in weight loss of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients in relation with the systemic inflammation (CRP, TNF- α).

Sixty-three male patients diagnosed as NSCLC between October 2007 and December 2009 in Chest Diseases clinic were admitted to the study consecutively. Twenty-five healthy males of similar age range who did not have weight loss more than 5% in last 6 months were admitted as control group. NSCLC patients were further divided into 2 groups as those having >5% weight loss in last 6 months or not. There were 33 patients (52,4%) with weight loss.

The biochemical nutritional parameters of NSCLC patients (albumin, cholesterol, hemoglobin and lymphocyte) were lower than controls; but there was no difference between patients with or without weight loss. The positive acute phase reactants CRP, leucocyte, ferritin, thrombocyte and fibrinogen were higher than controls in NSCLC group. Plasma albumin level (which is a negative acute phase reactant) was lower in cancer group whereas there was no difference in transferrin level. There was difference in thrombocyte and transferrin levels between patients with or without weight loss.

Circulating CRP level was significantly higher in lung cancer patients compared to controls. TNF- α and leptin concentrations were similar in cancer and control groups; whereas adiponectin was lower in cancer group.

CRP, TNF- α and adiponectin levels were similar in patients with or without weight loss. Leptin was lower in weight-losing cancer patients. There was no correlation between CRP, TNF- α and adipokines.

The role of adipokines in weight loss of NSCLC in relation with the systemic inflammation was investigated in this study. There was no correlation between adipokines and

markers of systemic inflammation. The results revealed that adipokines are not inflammatory markers indicating weight loss. We concluded that leptin and adiponectin were not dysregulated in lung cancer; moreover, probably as a compensatory mechanism to preserve body fat content, leptin remains lower in weight-losing cancer patients.

Key Words: *Lung cancer, weight loss, systemic inflammation, adipokines.*

IX. KAYNAKLAR

1. Spiro S.G, Porter J.C. Lung cancer- Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1166-1196.
2. Parkin D.M, Bray F, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
3. Bucherri G. Circulating biomarkers for lung cancer. *Ann Ital Chir* 1999; 70: 831–838.
4. Khalid U, Spiro A, Baldwin C, Sharma B, McGough C, Norman A.R, Eisen T, O'brien M.E.R, Cunningham D, Andreyev H.J.N. Symptoms and weight loss in patients with gastrointestinal and lung cancer at presentation. *Support Care Cancer* 2007; 15: 39-46.
5. Inui A. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Current Issues in Research and Management. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 72-91.
6. Görgüner M. Akciğer Kanseri Hastada Beslenme. Göksel T, Özlü T (ed.ler). *Akciğer ve Plevra Maligniteleri Tedavisi*. Ankara: Sentez Matbaacılık, 2008: 127-130.
7. Deans C, Wigmore S.J. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 265-269.
8. Mantovani G, Madeddu C. Proinflammatory Cytokines: Their Role in Multifactorial Cancer Cachexia. In: Mantovani G (ed). *Cachexia and Wasting: A Modern Approach*. Milan: Springer, 2006: 477-482.
9. Jamieson N.B, Brown J.F.D, Wallace A.M, McMillan D.C. Adiponectin and the systemic inflammatory response in weight-losing patients with non-small cell lung cancer. *Cytokine* 2004; 27: 90-92.
10. Martin F, Santolaria F. Batista N, Milena A, Reimers E.G, Brito M.J, Oramas J. Cytokine levels (IL6 and IFN γ) acute phase response and nutritional status as prognostic factors in lung cancer. *Cytokine* 1999; 11: 80-86.
11. McKeown D.J, Brown D.J.F, Kelly A, Wallace A.M, McMillan D.C. The relationship between circulating concentrations of C-reactive protein, inflammatory cytokines and cytokine receptors in patients with non-small-cell lung cancer. *British Journal of Cancer* 2004; 91: 1993-1995.

12. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin the classical, resistin the controversial, adiponectin the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19(4): 525-546.
13. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clinical Endocrinology* 2006; 64: 355-365.
14. Karapanagiotou E.M, Tsochatzis E.A, Dilana K.D, Tourkantonis L, Syrigos K.N. The significance of leptin, adiponectin, and resistin serum levels in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2008; 61: 391-397.
15. Akkoçlu A, Savaş İ. Akciğer Kanseri tanı ve Tedavi Rehberi, cilt 7, ek 2, Ankara: Miki matbaacılık, 2006.
16. Spiro S.G, Gould M.K, Colice G.L. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, sign, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 149-160.
17. Aydın G. Akciğer kanserinde sık görülen semptomlar ve tedavi yaklaşımları. *Solunum* 2005; 7(2): 85-94.
18. Brambilla E, Travis W.D, Colby T.V, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001; 18: 1059-1068.
19. Detterbeck F.C, Boffa D.J, and Tanoue L.T. The New Lung Cancer Staging System. *Chest* 2009; 136: 260-271.
20. Bucci G, Ferrigno D. Prognostic factor in lung cancer: Tables and comments. *Eur Respir J* 1994; 7: 1350-1364.
21. Brundage M.D, Davies D, Mackillop W.J. Prognostic factors in- non-small cell lung cancer. *Chest* 2002; 122: 1037-1057.
22. Yates J.W, Chalmer B, McKegney P.F. Evaluation of patient with advanced cancer using the Karnofsky Performance Status. *Cancer*. 1980; 45: 2220-2224.
23. Oken M.M, Creech R.H, Tormey D.C, Horton J, Carbone P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*.1982; 5(6): 649-655.
24. Aygencel Ş.G, Öztürk C. Akciğer Kanserinde Yaşam Kalitesi Değerlendirmeleri. *Hematoloji-Onkoloji* 2001; 3(3): 260-268.

25. Feld R, Abratt R, Graziona S, Jassem J, Stahel R, Stephens S. Pretreatment minimal staging and prognostic factors for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 17(Suppl 1): 3-10.
26. Turay Ü. Anoreksi-Kaşeksi ve Beslenme. Gülhan M, Turay Ü (ed.ler). *Akciğer Kanseri Destek Tedavisi*. Ankara: Sentez Matbaacılık, 2009: 247-258.
27. Tisdale M.J. Biology of cachexia. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997; 23: 1763-1773.
28. Evans W.J et al. Cachexia: A new definition. *Clinical Nutrition*. 2008; 27: 793-799.
29. Ross P.J, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters J.S, O'Brien M.E.R. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *British Journal of Cancer*. 2004; 90: 1905-1911.
30. Morley J.E. Thomas D.R, Wilson M.M.G. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 735-743.
31. National Cancer Institute. 2005. Common toxicity criteria. <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCA-Ev3.pdf>.
32. Çehreli R, Somalı I, Alakavuklar M. Kanseri Anoreksi-Kaşeksi Sendromu. *Hematoloji-Onkoloji* 2001; 3(3): 186-196.
33. Tisdale M.J. Metabolic abnormalities in cachexia and anorexia. *Nutrition* 2000; 16: 1013-1014.
34. Barber M.D, Ross J.A, Fearon K.C.H. Cancer cachexia. *Surg Oncol* 1999; 8: 133-141.
35. Tisdale M.J. Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition* 2001; 17: 438-442.
36. Asadullah K, Sterry W, Trefzer U. Cytokines: interleukin and interferon therapy in dermatology. *Clinical and Experimental Dermatology* 2002, 27: 578-584.
37. Kılıçturgay K. İmmunolojiye giriş. 3. Basım. Bursa: Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri 1994; 72-83.
38. Waterston A, Bower M. TNF and cancer: good or bad? *Cancer Therapy* 2004; 2: 131-148.
39. Starnes H.F, Warren R.S, Jeevanandam M, Gabrilove J.L, Brennan M.F. Tumor necrosis factor and the acute metabolic response to tissue injury in man. *J Clin Invest* 1988; 82: 1321-1325.
40. Dinarello C.A. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 27: 1-13.

41. Eys J.V. Nutrition and cancer: physiological interrelationships. *Annu Rev Nutr* 1985; 5: 435-461.
42. Le J, Vilcek J. Biology of disease. Tumor necrosis factor and interleukin 1: cytokines with multiple overlapping biological activities. *Lab Invest* 1987; 56: 234-248.
43. Ramos E.J.B, Suzuki S, Marks D, Inui A, Meguid M.M. Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and neuropeptides. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2004, 7: 427-434.
44. Mantovani G. Cytokines in Cachexia. In: Mantovani G (ed). *Cachexia and Wasting: A Modern Approach*. Milan: Springer, 2006: 205-207.
45. Tilg H, Dinarello C.A, Mier J.W. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today* 1997; 18: 428-432.
46. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E. Romatolojik hastalıkların tanısında hematolojik, biyokimyasal ve serolojik incelemeler. Keser G. *Klinik Romatoloji*. İstanbul: Deniz Matabaacılık, 1999: 147-160.
47. Yudkin J.S, Stehouwer C.D.A, Emeis J.J, Coppack S.W. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1999; 19: 972-978.
48. Haverkete F, Thompson S.G, Pyke S.D.M, Gallimore J.R, Pepys M.B. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349: 462-466.
49. Housa D, Housova J, Vernerova Z, Haluzik M. Adipocytokines and Cancer. *Physiol. Res.* 2006; 55: 233-244.
50. Ravussin E. Adiponectin enhances insulin action by decreasing ectopic fat deposition. *The Pharmacogenomics Journal* 2002; 2: 4-7.
51. Guzik T.J, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines-novel link between inflammation and vascular function? *Journal of Physiology Pharmacology* 2006; 57: 505-528.
52. Ergün A. Leptin (Ob Protein). *T Klin J Med Sci* 1999; 19: 130-136.
53. Sandoval D.A, Davis S.N. Leptin: Metabolic control and regulation. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2003; 17: 108– 113.

54. Wilding J, Widdowson P, Williams G. Neurobiology. British Medical Bulletin 1997; 53: 286-306.
55. Chandran M, Phillips S.A, Ciaraldi T, Henry T.T. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? Diabetes Care 2003; 26: 2442-2450.
56. Meier U, Gressner A.M. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponektin and resistin. Clinical Chemistry 2004; 50(9): 1511-1529.
57. Kim S.M, Cho K.H, Park H.S. Relationship between plasma adiponectin levels and the metabolic syndrome among Korean people. Endocrine Journal 2006; 53(2): 247-254.
58. Kayacan O, Karnak D, Beder S, Güllü E, Tutkak H, Senler F.C, Köksal D. Impact of TNF-alpha and IL-6 levels on development of cachexia in newly diagnosed NSCLC patients. Am J Clin Oncol 2006; 29(4): 328-335.
59. Scott H.R, McMillan D.C, Crilly A, McArdle C.S, Milroy R. The relationship between weight loss and interleukin 6 in non-small-cell lung cancer. Br J Cancer 1996; 73: 1560-1562.
60. Fortunati N, Manti R, Birocco N, Pugliese M, Brignardello E, Ciuffreda R, Catalano M.G, Aragno M, Boccuzzi G. Pro-inflammatory cytokines and oxidative stress/antioxidant parameters characterize the bio-humoral profile of early cachexia in lung cancer patients. Oncology reports 2007; 18: 1521-1527.
61. Derin D, Soyduñ H.O, Güney N, Taş F, Çamlıca H, Duranyıldız D, Yasasever V, Topuz E. Serum levels of apoptosis biomarkers, surviving and TNF- α in NCLC. Lung Cancer 2008; 59: 240-245.
62. Falconer J.S, Fearon K.C.H, Plester C.E, Ross J.A, Carter D.C. Cytokines, the Acute-Phase Response, and Resting Energy Expenditure in Cachectic Patients with Pancreatic Cancer. Annals of Surgery 1994; 219(4): 325-331.
63. Yanagawa H, Sone S, Takahashi Y, Haku T, Yano S, Ogura T. Serum levels of interleukin 6 in patients with lung cancer. British journal of cancer 1995; 71: 1095-1098.
64. Wolf I, Sadetzki S, Kanety H, Kundel Y, Pariente C, Kaufman B, Shimon I. Adiponectin, ghrelin and leptin in cancer cachexia in breast and colon cancer patients. Cancer 2006; 106(4): 966-973.

65. Wallace A.M, Sattar N, McMillan D.C. Effect of weight loss and the inflammatory response on leptin concentrations in gastrointestinal cancer patients. *Clinical Cancer Research* 1998; 4: 2977-2979.
66. Kerem M, Ferahkose Z, Yılmaz U.T, Paşaoğlu H, Ofloğlu E, Bedirli A, Salman B, Akın M. Adipokines and ghrelin in gastric cancer cachexia. *World J Gastroenterol* 2008; 14(23): 3633-3641.
67. Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, Mura L, Massa E, Mudu M.C, Mulas C, Lusso M.R, Gramignano G, Piras M.B. Serum values of proinflammatory cytokines are inversely correlated with serum leptin levels in patients with advanced stage cancer at different sites. *J Mol Med* 2001; 79: 406-414.