

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER
KANSERLİ HASTALARDA SERUM LEPTİN,
ADİPONEKTİN, RESİSTİN VE GHRELİN
DÜZEYLERİNİN YAŞAM KALİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ATİKE GÖKÇEN DEMİRAY

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ARZU YAREN

DENİZLİ-2011

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER
KANSERLİ HASTALARDA SERUM LEPTİN,
ADİPONEKTİN, RESİSTİN VE GHRELİN
DÜZEYLERİNİN YAŞAM KALİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ATİKE GÖKÇEN DEMİRAY

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ARZU YAREN

DENİZLİ-2011

Doç.Dr. Arzu YAREN danışmanlığında Dr. Atike Gökçen DEMİRAY tarafından yapılan “İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserli Hastalarda Serum Leptin, Adiponektin, Resistin ve Ghrelin Düzeylerinin Yaşam Kalitesi ile İlişkisi” başlıklı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr. Ali KESKİN

ÜYE Doç.Dr. Belda DURSUN

ÜYE Doç.Dr. Arzu YAREN

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

23.03/2021

Prof. Dr. Mustafa KILIÇ
T.C. Dekan
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince üzerimde büyük emekleri olan, engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum ve her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocalarım; başta tez hocam Doç. Dr. Arzu Yaren olmak üzere İç Hastalıkları A.B.D. Başkanı Prof. Dr. Ali Keskin'e ve ayrı ayrı diğer hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan onur ve zevk duyduğum, benden desteklerini esirgemeyen tüm değerli asistan arkadaşlarıma teşekkürleri borç bilirim.

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen, hayatım boyunca bana sonsuz güven ve başarı duygusu aşıl原因an canım anneme, babama, biricik kızkardeşime ve sonsuz anlayış ve sevgisiyle beni destekleyen eşime teşekkürlerimi sunarım

Dr. Atike Gökçen Demiray

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
KANSER KAŞEKSİSİ	3
BESLENMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ	5
ADİPOZ DOKU VE ADİPOKİNLER	7
Adiponektin	7
Leptin	9
Resistin	13
Ghrelin	15
KANSERLİ HASTALARDA YAŞAM KALİTESİ	19
GEREÇ VE YÖNTEM	20
OLGULAR	20
BİYOKİMYASAL ANALİZLER	20
ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER	21
ANKETLER	22
Avrupa kanser araştırma ve tedavi organizasyonu yaşam kalitesi anketi	22
Yaşam kalitesi kısa form anketi	22
Hasta esaslı subjektif global değerlendirme	23
Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği anketi	23
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	24
BULGULAR	25
HASTALARIN ÖZELLİKLERİ	25
KONTROL GRUBUNUN ÖZELLİKLERİ	25
HASTA VE KONTROL GRUBUNUN KARŞILAŞTIRILMASI	26

TANI ANINDA KİLO KAYBI OLAN VE OLMAYAN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ	27
ADİPONEKTİN, LEPTİN, RESİSTİN VE GHRELİN DÜZEYLERİNİN HASTALARIN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI	28
HASTALARIN YAŞAM KALİTESİ ANKET SONUÇLARI VE BESLENME DURUMLARI	30
HASTALARIN VE KONTROL GRUBUNUN YAŞAM KALİTESİ ANKETLERİ VE BESLENME DURUMUNUN KARŞILAŞTIRILMASI	31
HASTALARIN ÖZELLİKLERİ VE BİYOKİMYASAL DEĞERLERİNİN YAŞAM KALİTESİ ANKETLERİ VE BESLENME DURUMU İLE İLİŞKİSİ	32
ADİPONEKTİN, LEPTİN, GHRELİN VE RESİSTİNİN YAŞAM KALİTESİ ANKETLERİ VE BESLENME DURUMU İLE İLİŞKİSİ	33
SAĞKALIM ANALİZLERİ	34
PROGRESYONU VE SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER	40
YAŞAM KALİTESİ VE BESLENME DURUMUNUN SAĞKALIM VE PROGRESYONA ETKİSİ	40
TARTIŞMA	41
SONUÇLAR	58
ÖZET	62
YABANCI DİL ÖZETİ	64
KAYNAKLAR	66
EK	84

TABLULAR ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo-1 Hastaların demografik ve klinik özellikleri	25
Tablo -2 Hasta ve kontrol grubunun özellikleri	26
Tablo -3 Hasta ve kontrol grubunda adiponektin, leptin, resistin ve ghrelin frekans dağılımları	27
Tablo -4 Tanı anında kilo kaybı olan ve olmayan hastaların özellikleri	28
Tablo -5 Avrupa kanser araştırma ve tedavi organizasyonu yaşam kalitesi anketi alt ölçek sonuçları	30
Tablo -6 Yaşam kalitesi kısa form anketi alt ölçek sonuçları	30
Tablo -7 Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği anketi alt ölçek sonuçları	31
Tablo -8 Hasta esaslı subjektif global değerlendirme puanları	31

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Şekil-1 LDH düzeyine göre progresyonsuz sağkalım eğrisi	34
Şekil-2 Adiponektin düzeyine göre progresyonsuz sağkalım eğrisi	35
Şekil-3 Leptin düzeyine göre progresyonsuz sağkalım eğrisi	35
Şekil-4 Resistin düzeyine göre progresyonsuz sağkalım eğrisi	36
Şekil-5 Ghrelin düzeyine göre progresyonsuz sağkalım eğrisi	36
Şekil-6 Lökosit düzeyine göre tüm sağkalım eğrisi	37
Şekil-7 Albumin düzeyine göre tüm sağkalım eğrisi	37
Şekil-8 Adiponektin düzeyine göre tüm sağkalım eğrisi	38
Şekil-9 Leptin düzeyine göre tüm sağkalım eğrisi	38
Şekil-10 Resistin düzeyine göre tüm sağkalım eğrisi	39
Şekil-11 Ghrelin düzeyine göre tüm sağkalım eğrisi	39

KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotrop Hormon
AGRP	Aguti Related (ilişkili) Peptid
ALT	Alanin amino transferaz
AMP	Adenozin mono fosfat
ARC	Arkuat Nükleus
AST	Aspartat amino transferaz
Bcl-2	B-hücreli lenfoma 2
CRP	C-reaktif protein
DMA	Düşük molekül ağırlık
EORTC-QLQ-C30	Avrupa kanser araştırma ve tedavi organizasyonu yaşam kalitesi
GH	Büyüme Hormonu
GHRH	Büyüme hormonu serbesleştirici hormon
GHS	Büyüme hormonu salgılatıcı
GHS-R	Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör
GIS	Gastrointestinal Sistem
HAD	Hastane anskiyete ve depresyon
Hb	Hemoglobin
HOMA-IR	Homeostaz model değerlendirmesi
IFN-γ	İnterferon gama
IGF-1	İnsülin benzeri faktör-1
IGFBP	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
IL	İnterlökin
IRS-1	İnsülin reseptör substrat-1
JAK	Janus –kinaz aktivasyonu
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KT	Kemoterapi
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MDS	Miyelodisplastik Sendrom
MMP	Matriks Metalloproteinaz
m-RNA	Messenger (haberci) Ribonükleik Asit
NF-kB	Nükleer Faktör kappa B
NPY	Nöropeptid Y
PG-SGA	Hasta esaslı subjectif global değerlendirme
PLT	Platelet (Trombosit)
PNL	Polimorf Nüveli Lökosit
PPAR-γ	Peroxisom Proliferatör Aktive Reseptör
RELM	Resistin benzeri molekül
RT	Radyoterapi
SF-36	Kısa Form-36
SGD	Subjektif Global Değerlendirme
STAT	Sinyal iletici ve transkripsiyon aktivatör

TAG	Triaçil gliserol
TH-1	Yardımcı T hücresi-1
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör -alfa
VEBF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	Vücut Kütle İndeksi
WBC	Beyaz Kan Hücresi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YMA	Yüksek molekül ağırlık

GİRİŞ

Günümüzde kanser, ölüme sebep olan hastalıklar arasında kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır. Tümör biyolojisi ve genetiğinde ortaya çıkan önemli gelişmelere rağmen, halen pek çok ileri evre kanser türlerinde etkili bir tedavi yöntemi geliştirilememiştir. Kanser tedavisi ve palyatif tedavi sırasında yaşam kalitesinin düzeltilmesi veya iyiliğinin devam ettirilmesi, tedavi stratejilerinin temelini oluşturmaktadır. Bu kapsamda en önemli yaklaşım beslenme desteğinin sağlanmasıdır.

Kaşeksi, Grek kökenli bir kelime olup “kakos (kötü)” ve “hexis (vaziyet)” kelimelerinden türetilmiştir. Günümüzde literatürde açlık veya hastalığa bağlı ciddi kilo kaybı anlamında kullanılmakla birlikte vücut kütle indeksinin $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ olduğu durumları ifade etmektedir. Son dönemde ise kanser gibi hayatı tehdit eden hastalıkların seyrinde, son altı ay içinde hiperkatabolik duruma eşlik eden $> \%6$ kilo kaybı kaşeksi olarak tanımlanmaktadır (1). İleri evre kanserlerde en sık karşılaşılan sorunlardan biri de kaşeksidir. Akciğer kanseri ve gastrointestinal sistem (GIS) kanserleri kanser kaşeksisine en sık neden olan iki tümör tipidir (2). Kanserli hastada kaşeksinin gelişmesi, tedaviye olan toleransı azaltmakta, depresif duygu durumu nedeniyle ümidi tüketmekte ve tedavi yanıtını azaltmaktadır. Tedavi yanıtını olumsuz etkilemesi ve sağkalımda azalmaya yol açması, yaşam kalitesinin bozulmasına yol açmaktadır.

Kanserli hastalarda gelişen kaşeksinin patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Tümörün yarattığı hiperkatabolik süreç dışında tümörün kendisi ve vücut tarafından üretilen birtakım faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu hiperkatabolik süreçten inflamatuvar süreç ve buna bağlı olarak salgılanan Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interferon- γ (IFN- γ) gibi sitokinler sorumlu tutulmaktadır. Bu sitokinlerin iştahta azalma, kilo kaybı ve metabolik anormalliklerin ortaya çıkmasında etkili olduğu ileri sürülmektedir (3). Bunların yanında besin alımı ve enerji dengesi hipotalamusta arkuat nükleusu etkileyen bir takım mediatörler tarafından da regüle edilmektedir. Bu mediatörler arasında adiponektin, leptin, resistin ve ghrelin yer almaktadır.

Son yıllarda kanser kaşeksisi üzerine yapılan çalışmalarda, adipoz dokunun önemi vurgulanmaktadır (4). Adipoz dokunun görevi enerji depolanmasını sağlamaktır. Bundan başka, adipokin olarak adlandırılan hormonlar da salgılanır. En iyi bilinen adipokinler arasında adiponektin, leptin ve resistin yer alır. Bunlar lipid metabolizmasında önemli etkilere

sahiptir. Leptin gıda alımını suprese ve enerji harcanmasını stimüle etmektedir. Adiponektin ve resistin ise, vücut kütle indeksi ve insülin direnci ile ilişkilidir. Ghrelin, başlıca mideden salgılanan bir iştah hormonudur, beyine besin alımını ve yağ dokusunu arttırıcı nitelikte bilgiler iletmektedir. Yağ dokusu kökenli leptin ise, beyine yağ dokuları konusunda bilgi götürerek besin alımını azaltır ve fazla yağ birikimini engeller. Bu adipokinlerin diğer sitokinlerle etkileşime girerek, sistemik inflamatuvar yanıtta, anjiogenezde, hücre proliferasyonunda ve kanser kaşeksisinde rol aldığı düşünülmektedir.

Bu çalışmamızda ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda serum adiponektin, leptin, resistin ve ghrelin düzeylerinin, kanser kaşeksisi patogenezindeki rolünü ortaya koymayı, bu peptidlerin kaşeksiyi öngörmede etkin olup olamayacağını değerlendirmeyi ve ayrıca yaşam kalitesi üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık. Böylece kanser kaşeksisi gelişen ve gelişeceği düşünülen hastalarda bu peptidlerin belirlenmesi, beslenme durumunun ortaya konması ve bu konuda alınacak tedbirler, hastaların prognozunu ve sağkalımını olumlu yönde etkileyecek ve hastanın yaşam kalitesini arttıracaktır.

GENEL BİLGİLER

KANSER KAŞEKSİSİ

Kanser kaşeksisi, kanser hastalarının yaklaşık üçte ikisini etkileyen birçok sitokin ve mediatörün rol aldığı sistemik bir inflamasyon sonucu gelişen katabolik bir süreçtir (5). Kanserli hastalarda kaşeksinin gelişmesiyle birlikte, hastanın tedaviye yanıtını ve toleransı azaltarak, sağkalımını etkilemekte ve yaşam kalitesini bozmaktadır (6).

Kanser kaşeksisinin genel kabul görmüş bir tanımı olmadığı halde, başlıca semptomları kilo kaybı ve anoreksi olan, lipolize bağlı adipoz doku kaybını, iskelet kası kaybını, istirahat enerji harcamasının artışı ve besin alımında azalmayı içeren pek çok faktörün etki ettiği karışık bir süreçtir (7,8). Fearon ve arkadaşlarının (9) yaptığı tanımlama tanımı anında %10 dan fazla kilo kaybı, günde 1500 kilokaloriden az besin alımı, sistemik inflamasyon bulgusu (C-reaktif protein >10 mg/Lt) gibi özellikleri içerirken, Macdonald ve arkadaşlarının (10) yaptığı tanımlama %5' den fazla kilo kaybı, anoreksi, kas kaybı, osteoporoz, anemi ve ödemi içermektedir. Kaşeksinin, mortalite üzerine önemli etkisi olup hastaların en az %20'sinin tek başına ölüm nedenidir (5). Birçok sitokin katabolizmadaki rollerinin ortaya konmasına rağmen kaşeksi patogenezi tam olarak bilinmemektedir (11).

Kronik açlık sonucu gelişen kaşeksi ile kanser kaşeksisi arasında belirgin farklar bulunmaktadır. Besin alımı azaldığı zaman, vücut açlıkta bazal enerji üretimini azaltarak adapte olmaya çalışır, ancak bu normal yanıt kanser hastalarında oluşmaz. Açlıkta yağ dokusu kaybı ön planda olmasına karşın, kanser kaşeksisinde yağların yanı sıra kas kütlelerinin de kaybı mevcuttur.

Kanser kaşeksisi görülmesi kanserin bölgesine ve evresine göre değişir (3). Semptomlar tanı anında görülebilir. En sık gastrointestinal ve akciğer kanserinde görülür (12). İleri evre kanserli hastaların dörtte üçünden fazlasında semptomlar belirgindir (13).

Kanser kaşeksisinin birçok sebebi olmakla birlikte bu sebepler tamamen anlaşılabilir değildir. Sebepleri anlayabilmek için oluşum mekanizmasına göre 3 grupta incelenmiştir (14).

1. Primer kaşeksi: Tümöre bağlı metabolik değişim sonucu meydana gelir. Tümörden ya da tümöre cevap olarak normal dokudan, normal doku onarımını bozan ve inflamatuvar süreci

tetikleyen maddeler salgılanır. Bunların arasında TNF- α , IL-1, IFN- γ , IL-6 gibi sitokinlerin rolü olduğu düşünülmektedir (3). Bazı kanserli hastalarda bu sitokinlerin düzeyi yüksek bulunmuş ve progresyonla ilişkilendirilmiştir (12). Artmış inflamatuvar yanıt sonucu, bazal metabolik hız ve akut faz proteinleri artar, artan glukoz ihtiyacını karşılamak için glukoneogenez devreye girer, kas protein yıkımı başlar, insülin direnci oluşur, glukozun tümör hücreleri tarafından kullanılması nedeniyle yağ asidi oksidasyonu sonucu lipolize bağlı serum lipid seviyesi artar ve adipoz doku kaybı olur (15). İnflamatuvar süreçle birlikte birçok etmende iştahı baskılayan ve tokluk hissine yol açan biyokimyasal hormonların (adiponektin, leptin, resistin, ghrelin) salgılanmasına yol açar (16). Katabolizma artarken anabolizma yavaşlar ve doku kaybı başlar. Sonuçta, anoreksi, yağ ve kas kütlesi kaybı olur. Beslenme desteğinin yanı sıra, en etkin tedavisi kanserin yol açtığı metabolik anormalliklere karşı antineoplastik tedavidir (17).

2. Sekonder kaşeksi: Besin alımını engelleyen faktörler sonucu oluşur. Bu faktörler arasında bulantı, kusma, ağrı, ağız ülserleri, kemoterapiden kaynaklanan tat ve koku anormallikleri, ishal ya da kabızlık, yorgunluk, mekanik engeller (örneğin özofagusun bir tümör tarafından tıkanması) yer almaktadır. Sekonder kaşeksiye neden olan malnütrisyon, besin alımının iyileştirilmesi ile düzeltilebilir. Skipworth ve Fearon'nun yaptığı bir çalışmada, besin alımının iyileştirilmesinin kanserli tüm hastalarda bilimsel bir gereklilik olduğunu göstermişlerdir (18). Gerçekten de gastrointestinal ve baş ve boyun tümörleri için etkin tedavi görenlerde besin alımı güçlendirilerek, kilo istikrarı sağlamanın veya kilo almanın mümkün olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Etkili olduğu gösterilmiş olan yaklaşımlar yiyeceklerin zenginleştirilmesi, enteral beslenme ve uzman diyetisyen tarafından sağlanan beslenme danışmanlığıdır (19). Başka bir çalışmada opere olamayan pankreas kanserli hastalara günde 3 kez verilen nutrasötiklerin (farmakolojik bir ürün katılmış besin eklentisi) kilonun korunmasına faydalı olduğu gösterilmiştir (20).

3. Tersiyer kaşeksi: Önceleri primer ve sekonder kaşeksiden ayrı olmayan bu kavram, psikososyal faktörlerin ileri evre kanser hastalarının besin alımlarını etkilediği yönündeki bulgularla gündeme gelmiştir (21). Sağlıklı beslenme mesajlarının etkisiyle ve besinlerle ilgili çatışma nedeniyle yetersiz beslenme gibi yemenin önündeki psikososyal engeller sonucu kilo kaybı ve anoreksi oluşmaktadır (22).

Birçok çalışmada kanser kaşeksisinin kilo kaybı ve anoreksi ile birlikte görülen diğer özellikleri arasında kusma, bulantı, erken doyma, tat değişiklikleri, anormal diurnal iştah değişiklikleri, ishal ve kabızlığın yer aldığı gösterilmiştir (12).

BESLENMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kanser hastalarında mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerinden biri de yetersiz beslenmedir. Kanserli hastalarda kötü beslenme durumu tanı sırasında ve özellikle hastalığın ileri evrelerinde sık görülmesine karşın, çoğu zaman ihmal edilen ya da gerektiği kadar üzerinde durulmayan sorunlardandır. Beslenme bozukluğu ve kilo kaybı ile yaşam kalitesi, tedaviye yanıt, yan etkilere tolerans ve sağkalım arasında ilişki mevcuttur. Sarkom, Non-Hodgkin lenfoma, kolon ve prostat kanserinde kilo kaybetmemiş hastaların yaşam beklentisi kilo kaybetmiş hastalara göre iki kat fazladır. İyi performans statüsünde olan bir hasta için bile kilo kaybı tedaviye kötü yanıt ve azalmış yaşam beklentisini göstermektedir. Kaşeksi tanısında, derecesinin belirlenmesinde ve tedavisinin planlanmasında atılacak ilk adım nütrisyonel değerlendirmedir. Beslenmenin değerlendirilmesinin amacı kanser kaşeksisinin önlenmesi veya tedavisi, tedaviye yanıtın artırılması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir. Kanser kaşeksisinin kronik natüründen dolayı tanısı basittir. Nütrisyonel bozulma ile savaşmak için beslenme durumu ile ilgili objektif verilerin toplanması ve bunun tüm hastalık sürecindeki değişikliklerinin belirlenmesi gerekmektedir (19). Hiç bir test tek başına kaşeksiyi ve derecesini belirlemede yeterli değildir. Bunun için hastanın anamnezi, fizik muayenesi ve laboratuvar tetkikleri ile birlikte değerlendirilmelidir.

Öyküde iştah durumu, kilo kaybı, beslenme alışkanlıkları, semptomlar, diğer hastalıklar, cerrahi girişimler, kullandığı ilaçlar, gastrointestinal semptomların varlığı (bulantı, kusma, diyare, kabızlık gibi) ve psikososyal faktörler ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Fizik muayenede bunlarla ilişkili olabilecek semptomlar araştırılır. Kas kaybı malnütrisyonun en klasik klinik bulgusudur. Temporal ve submandibuler konkavitenin kaybolması, koldaki kas kaybı, eldeki interosseus ve hipotenar bölge kaslarının düzleşmesi, baldır ve kuadriceps kas kütleindeki azalma kas kaybının işaretlerindedir. Turgor tonus kaybı, deri rengindeki değişiklikler proteinden fakir beslenmeyle ilişkilidir. Serum protein düzeyindeki düşüşe bağlı olarak sakral bölgede ve ayak bileğinde ödem ve asit gelişebilir.

Nutrisyonel değerlendirmenin fizik muayene kısmında antropometrik ölçümler de yer almaktadır. Geniş popülasyonlarda kullanılabilen basit ve pratik bir yöntemdir. Yapılan çevre

ölçümleri ve deri kıvrım kalınlıkları ölçümleri, yağ kütlesinin miktarının yanında, lokalizasyonu ile ilgili değerlendirmeye de izin vermektedir. Vücut kütle indeksi (VKİ) [vücut ağırlığı(kg)/boy(m)²] klinikte en sık kullanılan antropometrik ölçümdür. Quetelet indeksi diye de bilinen vücut kütle indeksinin, yapılan bir çalışmaya göre, gerek boyla düşük korelasyon göstermesi gerekse yağ kütlesi indeksleriyle yüksek korelasyon göstermesi açısından en güvenilir olan antropometrik beslenme göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır (23). Antropometrik ölçümlerden triceps ve subscapular deri kıvrım kalınlığı vücut yağı ölçümünü sağlar. Triceps deri kıvrımı prediksyon değeri en yüksek olanıdır. Kas kütlesi de orta kol çevresiyle belirlenir (23). Gözlemciler arasında tutarsızlık, seçilen popülasyon ve hidrasyon durumundaki değişiklikler ölçümleri etkileyebilir. Bu faktörler antropometrik ölçümlerin dezavantajlarıdır.

Beslenmenin değerlendirilmesinde, laboratuvar tetkiklerinden, serum albümin, prealbümin, transferrin, retinol bağlayıcı protein ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi visseral protein depolarının göstergesi olan bazı biyokimyasal tetkikler kullanılmaktadır (23). Albümin; normal değeri 3.5-5g/dl, yarılanma ömrü 14-20 gündür. Dolaşımdaki protein miktarının yaklaşık %40'nı oluşturur. Serum albümini, kronik malnütrisyona belirlenmesi ve değerlendirilmesi amacıyla en yaygın kullanılan testtir. Serumda 3.5g/dl'nin altındaki konsantrasyonlar protein yetersizliğini, 2.8-3.5 hafif, 2.1-2.7 orta, <2.1 ağır malnütrisyona gösterir (24). Hipoalbüminemi malnütrisyona tanı parametresi olmaktan ziyade, prognostik açıdan bir risk faktörü olarak değerlendirilmelidir. Enfeksiyon ve inflamasyon sentezini inhibe ederken, dehidratasyona albümin düzeyini yükseltebilir. Nutrisyondaki değişikliklerle yavaş olarak değişir. Diğer faktörlerden etkilendiği için kaşeksi değerlendirmesinde tek başına kullanılmaz. Prealbümin, karaciğerden sentez edilen tiroksinin plazmada taşınmasından sorumlu bir proteindir. Protein alımındaki düşüklükten hemen etkilenmektedir. Albümine göre daha erken dönemde beslenme yetersizliğini gösterdiğinden sıklıkla kullanılmaktadır.

Beslenme durumunu değerlendirmek için diğer bir yöntem de Subjektif Global Değerlendirmedir (SGD). Geçerli, kolay ve güvenilir bir yöntemdir. Kanserli hastaların nütrisyonel durumlarının değerlendirilmesi ve hastaların iyi, orta, ciddi, kötü beslenme şeklinde sınıflandırılmasında kullanılmaktadır (25). Tıbbi öykü, kilo değişikliği, yeme durumundaki değişiklikler, 2 haftadan daha fazla süren gastrointestinal sistem bulguları ve fonksiyonel kapasitedeki değişiklikleri içerir (25). SGD ile fiziksel muayene sonucu; iyi

beslenmiş, orta veya kuşkulu malnütrisyon şüphesi ve ağır malnütrisyonlu olarak değerlendirilir. Örneğin; hastanın orta veya kuşkulu malnütrisyonel statüde bulunması kas ve yağ açısından uygun vücut rezervine sahip olduğunu, daha ileri kilo kaybının engellenebilmesine yönelik koruyucu önlemlerden faydalanabileceğini göstermektedir (25). SGD'nin nütrisyona bağlı komplikasyonların önceden belirlenmesinde, tek başına diğer objektif testlerden daha iyi belirleyici olduğu bulunmuştur. Birçok çalışmada kanser hastalarını da içeren farklı hasta gruplarında SGD'nin etkinliği araştırılmıştır. SGD birçok objektif parametrelerle (antropometrik, biyokimyasal ve immünolojik) korelasyon göstermesine rağmen, kısa dönemde gelişen malnütrisyonu tanımlamada hassasiyeti zayıftır (26).

ADİPOZ DOKU VE ADİPOKİNLER

Yağ dokusu, bağ dokusunun özel bir tipidir ve adiposit olarak adlandırılan lipid dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur. Normal kilolu erkeklerde vücut ağırlığının %15-20'sini, kadınlarda ise vücut ağırlığının %20-25'ini yağ dokusu oluşturmaktadır. Adipoz doku organizmadaki en büyük enerji deposudur. Adipositler, lipogenezis ve lipoliz oluşumu için gerekli tüm enzimleri içerirler. Aslında, yağ dokusu artık sadece bir enerji deposu değil, aynı zamanda immünite ve inflamasyon gibi fizyolojik ve patolojik süreçleri düzenleyen aktif bir dokudur (27). Yağ dokusu ve özellikle de adipositler klasik sitokinlerin üretiminin yanı sıra, belirli proteinleri veya adipokinleri de üretilip salgırlar (27). Adipokinlerin bazıları leptin, adiponektin, rezistin, visfatin ile TNF- α , interlökin-1b (IL-1b) ve IL-6 gibi sitokinlerdir.

Adiponektin

Adipoz doku tarafından sentezlenen ve 30 kDa büyüklüğünde olan adiponektin (adipocyte complement-related protein of 30 kDa, ACRP30 olarak da bilinir) kollajene benzeyen N-terminal fibröz domain ve kompleman C1q'ya benzeyen C-terminal globuler domainden oluşan bir plazma proteindir (28). Üç büyük oligomerik formu bulunmaktadır; düşük molekül ağırlıklı trimer, orta moleküler ağırlıklı heksamer ve yüksek molekül ağırlıklı form (YMA) (29). YMA formu, intrasellüler adiponektinin önemli kısmını oluştururken, dolaşımda düşük moleküler ağırlıklı (DMA) form baskındır. YMA formu, adiponektinin aktif formu olup, glikoz ve lipid metabolizmasında toplam adiponektine göre daha etkindir (28). Adiponektin, dolaşımdaki total plazma proteinlerinin % 0,001'ini oluşturur. İki adet adiponektin reseptörü tanımlanmıştır. Adipo R1 globuler yapıdaki adiponektin için olan

reseptör formudur ve iskelet kasında eksprese edildiği tespit edilmiştir. Adipo R2 ise tam zincir adiponektin için olan reseptör formudur ve esas olarak karaciğerden eksprese edilmektedir (28). Adiponektin reseptörleri; pankreatik beta hücrelerinde, makrofajlarda, aterosklerotik lezyonlarda ve santral sinir sisteminde de bulunabilmektedir (29).

Plazma konsantrasyonu vücut kütle indeksi, vücut yağ oranı, bel kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla negatif korelasyon gösterir (29). Plazma adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlardan belirgin olarak daha düşüktür. Diğer adipokinlerden farklı olarak plazma adiponektin düzeyi obez kişilerde daha düşüktür (30). Yapılan çalışmalarda, özellikle santral obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet ile adiponektin düzeyi arasında ters ilişki olduğu tespit edilmiştir (30,31). 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. Bunun yanında, kalori kısıtlaması, kilo kaybı, glisemik yükü düşük beslenme adiponektin düzeyini artırır (32,33). Leptin, ghrelin ve kortikosteroidler de adiponektin salgılanmasını azaltırlar.

Adiponektin sadece antiaterojenik, antianjiyojenik ve antiproliferatif etkilere sahip değil, aynı zamanda antikanserojenik olduğu da kabul edilmektedir. Klinik çalışmalarda da, meme, endometriyum ve prostat kanserli hastalarda adiponektin düzeylerinin önemli derecede düşük olduğu saptanmıştır (34). Yapılan bir deneysel çalışmada, adiponektinin farelerde tümör büyümesini durdurduğu gözlenmiştir ve bunun nedeninin tümör büyümesi için hayati önem taşıyan neovaskülarizasyondaki azalmadan olabileceği ileri sürülmüştür (35). Adiponektin hem makrofajlarda TNF- α üretimini hem de endotelde TNF- α etkisini inhibe eder. TNF- α ise östrojen biyosentezini ve anjiyogenezi stimüle edebilir. Düşük adiponektin düzeyinin tümör hücre proliferasyonu üzerindeki TNF- α 'nın etkisini arttırarak karsinogenezde rol oynadığı ileri sürülmektedir (36). Buna karşın, adiponektinin dolaylı etkiler dışında doğrudan etkilerle de karsinogenezden koruduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda, adiponektinin hematopoez ve immün sistemin önemli negatif düzenleyicilerinden biri olduğu, bazı hücrelerin çoğalmasını baskıladığı, apoptoz ile ilişkili genlerin ekspresyonunu düzenlediği ve bcl-2 gen ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (36,37).

Adiponektin düzeyi ile açlık plazma insülin düzeyi ters orantılıdır ve adiponektin periferik dokularda insülin duyarlılığını arttırır. Birçok çalışmada artmış insülin üretimi ve/veya düzeyi ve azalmış insülin büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeyi ile

çeşitli kanserlerin gelişme riskinde artış olduğunu gösteren bilgiler mevcuttur (36). Obezitede azalmış adiponektin düzeyi, insülin direncine ve kompensatuar kronik hiperinsülinemiye yol açar. Artmış insülin düzeyi karaciğerde IGFBP-1 ve IGFBP-2 sentezini azaltır, ayrıca karaciğer dışı diğer dokularda IGFBP-1 sentezi de azalır. Her iki protein düzeyinde azalma IGF-1 düzeyinde artışa yol açar. İnsülin ve IGF-1 düzeyinde artış ise çeşitli dokularda hücrel proliferasyonu artırır, ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEBF) arttırarak, apoptozu inhibe eder. Bahsedilen bu mekanizmalar karsinogenezde etkili olabilir (36,38).

Leptin

Leptin başlıca yağ dokusundan salgılanan, 167 aminoasitlik, 16 kDa ağırlığında bir polipeptiddir. İlk defa 1994 yılında bulunmuş ve yağ dokusunun bir endokrin organ olarak görülmesi sürecini başlatmıştır. Santral sinir sistemi ve periferik organlar arasında beslenme durumunun bir sinyali olarak görev yapan bir hormondur (28). Büyük bir kısmı beyaz yağ dokusunda az bir bölümü de kahverengi yağ dokusunda sentezlenir. Visseral yağ dokusuna göre subkutan yağ dokusunda üretimi daha fazladır. Adiposit dışında leptinin bir miktar gastrik epitel, ince ve kalın barsak, iskelet kası, hipofiz, kalp, kemik, akciğer, gebeliğin son ayında plasenta ve saç follikülü gibi fetal doku hücreleri, koryokarsinoma hücreleri, karaciğer, timus, dalak, over ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (39). Leptin insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob gen tarafından üretilmektedir (40). Leptin yağ dokusu hücrelerinden diurnal ve pulsatil bir şekilde salgılanır. Leptin salınımı; günde 30 puls olmakta ve her puls 48 dakika kadar sürmektedir. Bu ritmik salınım, yeme zamanlarına göre yemeklerden 3-4 saat sonra sekresyon artışı gelişmesi ile değişmektedir (41). Serum leptininin en yüksek düzeyi sabah erken saatlerde (04:00) olurken, en düşük düzeyi ise öğleden sonradır (41). Sinha ve arkadaşları, insanlardaki gece leptin artışının; uyku esnasındaki iştah baskılanmasını açıklayabileceğini öne sürmüştür. Bununla beraber, uykusuzluk leptin sekresyonundaki diurnal varyasyonları değiştirmez. Dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır. Yarı ömrü obezlerde değişmez ve kanda diurnal ritmi devam eder. Sadece leptinin pulsatilite sıklığı normal kişilerden fazladır (41). Leptin seviyeleri genel olarak nutrisyonel ve hormonal faktörlerden etkilenir. Serum leptin konsantrasyonlarının diyetle alınan karbohidrattaki değişikliklere bağlı olduğu bildirilmiştir (41). Vücut ağırlığında %10 azalma, plazma leptininde %53'lük azalmaya karşılık gelirken; vücut ağırlığında %10 artış, plazma leptininde %300'lük artışa yol açmaktadır. Vücut ağırlığında değişiklik yapmayan 24 saat süren açlık, serum leptin seviyesinde %30 kadar azalmaya yol

açarken; tek bir gün aşırı yemek yemek, serum leptinini 6 saat içinde yaklaşık %50 artırmaktadır (42). Serum düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve cilt altı/visseral yağ oranının daha fazla olması ve östrojenin indükleyici etkisi ile açıklanmaktadır.

Leptin sekresyonunu regüle eden en önemli faktör vücut ağırlığıdır. Serum leptin seviyeleri ile adipoz dokunun total kütlesi arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur. Bununla birlikte her VKİ değeri için leptin seviyelerinde dalgalanmalar olması, leptin sekresyonunu adipoz doku dışında regüle eden başka faktörlerin de olduğunu gösterir. Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine negatif feedback etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir. Leptin reseptörleri başta hipotalamus olmak üzere serebellum, beyin korteksi, hipokampus, talamus, koroid pleksus, leptomeninkste bulunur ki bu alanların beslenme alışkanlığı üzerine önemli görevleri vardır (42). Leptin reseptörlerine bağlandığında, beslenme davranışı düzenlenir, metabolizma hızı ayarlanır, sempatik sinir sistemi aktive edilir, anjiyogenez uyarılır, termogenez artar, sonuçta hücre büyümesi ve proliferasyonu gelişir (39). İnsülin, glukokortikoidler, proinflamatuvar sitokinler, akut enfeksiyon, doku hipoksisi ve prolaktin leptin sentezini stimüle ederken; tiroid hormonları, testosteron, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler (43-46).

Leptinin ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y'nin arkuat nükleus'dan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir (39). Anoreksijenik peptidleri aktive eder, oreksijenik peptidleri (iştah açıcı) ise inhibe eder (47). Neticede; yiyecek alımının azalması, termogenez, enerji harcanmasının ve sempatik sinir sistemi aktivasyonunun artışı gerçekleşir (47). Dolayısıyla insülin sensitivitesi de indirek olarak artar. Leptinin yiyecek alımından bağımsız olarak da, glikoz ve lipid metabolizması üzerinde etkileri olduğuna inanılmaktadır. Leptin, adenosin monofosfat (AMP) bağımlı protein kinaz aktivitesini arttırarak ve asetil Koenzim A karboksilazı inhibe ederek, yağ asidi oksidasyonunu artırır ve triaçil gliserol (TAG) sentezini azaltır. Bu yolla leptin hem yağ dokusunda, hem de iskelet kasında lipid depolanmasını azaltmaktadır. Bunu sadece serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu azaltarak değil, aynı zamanda TAG hidrolizini de arttırarak yapar. Sonuçta, protein, kolesterol, serbest yağ asidi ve

trigliserid sentezi azalmış, glikoliz ve β -oksidasyonu artmış olur. Yağ dokusu dışında ektopik yağ birikimini de engeller (48).

Leptin, sitokin ailesine olan aşırı benzerliği nedeniyle klas 1 sitokin reseptör ailesinden sayılmaktadır. Leptin IL-6 ve interlökin-11 (IL-11) ile yüksek oranda benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 reseptörleri ile homoloji göstermektedir. Leptin reseptörlerinin 7 izoformu olmakla birlikte en çok bilinen OB-Rb (uzun reseptörler) ve OB-Ra (kısa reseptörler)dir (43). Her iki reseptör Janus kinaz aktivasyonuna (JAK) ve sinyal iletilici ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT) aracılı etki göstermektedir (40).

Leptin eksikliğinin obezite ile sonuçlandığı günümüzde artık oldukça iyi bilinen ve kabul edilmiş bir gerçektir. Obez olan Ob/ob farelerdeki leptin genindeki bir mutasyon obezite, artmış gıda alımı ve diyabet gelişmesi ile sonuçlanmaktadır. Aynı farelerde adipositlerden leptin sentez ve sekresyonunun bozuk ve yetersiz olduğu da saptanmıştır. Benzer şekilde leptine direnç gösteren db/db fareler de obezdirlir ve tıpkı ob/ob fareleri gibi bunlarda da leptin yeterli fonksiyon gösterememektedir. Obez insanlarda leptin geninde henüz farelerdeki gibi bir mutasyon saptanamasa da, serum leptin konsantrasyonları obezite göstergeleri olan VKİ ve vücut yağ kütlesi oranı ile pozitif bir korelasyon göstermektedir. Obez olan ob/ob farelere rekombinant leptin verilmesi ile gıda alımı, vücut kilosu, insülin ve glukoz konsantrasyonlarının azalması, oysa db/db farelere (leptin dirençli) leptin verilmesi ile herhangi bir etkinin görülmemesi obezitede asıl sorunun leptin eksikliğinden çok leptin direnci olduğunu düşündürmektedir. Obez insanların büyük çoğunluğunda serum leptin konsantrasyonları yüksektir ve kilo verilmesi ile tekrar azalır. Ayrıca obez insanlardaki plazma leptin konsantrasyonları her ne kadar obez olmayanlara göre 5 kat kadar yüksek olsa da, serebral sıvıdaki leptin konsantrasyonlarının sadece çok az yüksek olması, leptin rezistansını kolaylaştıran hız sınırlayıcı faktörün santral sinir sistemine leptin transportundaki defekt olduğunu göstermektedir. Leptin antiobezite etkisini başlıca enerji alımını azaltarak ve enerji harcanmasını artırarak (sempatik sinir sistemi aktivasyonu, termogenezis, artmış oksijen tüketimi) göstermektedir (39).

Leptinin ilişkili olduğu hormonlar arasında en çok araştırılmış olan insülinidir. Plazma leptini açlık insülin seviyesi ile ilişkili iken, tokluk durumunda böyle bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir (39). Kısa dönem hiperinsülineminin leptin sekresyonuna etkisi bulunmazken, uzun dönem hiperinsülinemi yada insülin direnci leptin seviyelerini artırmaktadır. İnsülin

direnci ve hiperinsülinemisi olanlarda leptin seviyelerinin yüksekliği VKİ'ne bağlıdır. Yapılan bir çalışmada, leptinin insülin reseptör substrat (IRS-1)'ının fosforilasyonunu inhibe ederek, insülinin etkinliğini azalttığı gösterilmiştir (49). Leptin glukoz metabolizması üzerine antiinsüliner bir etki göstermekte ve insülinin sinyal iletimini engellemektedir. Çalışmalarda adipoz doku miktarından bağımsız olarak leptin konsantrasyonu insülin direnci olan kişilerde insülin duyarlı kişilere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (50).

Leptinin biyokimyasal yapısının sitokin ailesi ile benzer özellik göstermesi immünolojik özelliklerinin araştırılmasına neden olmuştur. Leptin hematopoezisi ve lenfopoezisi indüklemektedir (51). Monositler, makrofajlar ve dentritik hücreler üzerine proliferatif etki göstermekte ve bu hücrelerden Yardımcı T Hücre-1 (TH1) sitokin salgılanmasına neden olmaktadır (51). Leptin aynı zamanda nötrofilleri ve natural killer hücreleri de aktive etmektedir. Leptin, TH -1 hücrelerinden interferon ve interlökin-2 (IL-2) salınımını arttırmaktadır. Bunun sonucunda da, hümorale immünite indüklenmektedir. Ayrıca sitokinlerin de leptin sentezi ve dolaşımdaki seviyeleri üzerine etkileri bulunmaktadır. Mantzoros ve arkadaşları, TNF- α sisteminin aktivasyonu ile leptin seviyeleri arasında bağımsız bir ilişki bulmuşlardır (52). TNF- α 'nın leptin gen ekspresyonunu rodentlerde olduğu gibi, insanlarda da direkt olarak uyardığı ileri sürülmüştür. IL-1, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının aktivitesini artırarak, leptin seviyelerini hem direkt hem de indirekt olarak artırmaktadır (53). Bu bulgular göz önüne alındığında, leptinin ileri evre kanserlerde ortaya çıkan artmış sitokin seviyesi ile ilişkili kaşeksinin patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir.

Leptin reseptörünün uyarılması hücredeki bazı tümör baskılayıcı genleri ve ürünlerini inhibe ederken, protoonkogen olan c-fos, c-jun, junB, egr-1, socs-3 genlerini aktive etmektedir (54). Bu gen ürünlerinin aktivasyonu hücrede kontrolsüz proliferasyona, apoptozisin engellenmesine, invazyon ve migrasyon yeteneğinde artmaya ve sonuçta malign transformasyona neden olmaktadır (54). Endotel proliferasyonunu artırırken bcl-2 üzerinden etki ederek de apoptozisi engellemektedir. Leptinin karsinogenezdeki rolü dışında, ayrıca neoanjiyogenezi indüklediği ve bu etkisini de kısmi olarak VEBF'yi modüle ederek yaptığı ileri sürülmektedir. Bu şekilde tümörün vaskülarizasyonu ve büyümesi sağlanmaktadır. Leptin, matriks metalloproteinaz 2 ve 9 (MMPs 2, MMPs 9) gibi neovaskülarizasyonu arttıran enzimleri de aktive etmektedir (55). Leptinin bu özelliklerini ObR1 reseptörü vasıtası ile gösterdiği düşünülmektedir. ObR1 reseptörü, jak-2/stat-3, Ras/ERK1-2 ve PI-3K/Akt/GSK-3 ün yer aldığı üç farklı mekanizma ile sinyal iletiminde görev almaktadır. Bunlar dışında

fosfolipaz-c, protein kinaz-c ve nitrik oksiti aktive eder. Meme kanseri, kolon kanseri gibi kanser hücrelerinde hücrel migrasyonu, mitojeniteyi bu yolla artırmaktadır.

Resistin

Resistin 12.5 kDa ağırlığında sisteinden zengin bir polipeptiddir. Resistin mRNA'sı 20 aminoasitli bir sinyal dizisi içeren, 114 aminoasitlik bir polipeptid olarak sentezlenir (28). Resistin disülfid dimerleri şeklinde sekrete edilir ve her dimerizasyon için tek bir sistein içermektedir. Resistin, Resistin benzeri molekül (RELM) denilen bir protein ailesine aittir. Bu ailenin karakteristik özelliği C-terminal ucunda sisteinden zengin bir segment olmasıdır. Bu gruba ait 3 farklı protein RELM- α , RELM- β ve resistindir. RELM- α 'nın alerjik olaylarda, RELM- β 'nin ise özellikle kolon tümörleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (28). Resistin ismi, proteinin insülin direncine yol açması nedeniyle verilmiştir. Henüz resistin etkisine aracılık ettiği gösterilmiş herhangi bir reseptör tanımlanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda, resistinin adipoz dokudan eksprese edildiği, bu ekspresyonun obez hayvan modellerinde fazla olduğu ve dolaşımdaki resistin seviyesinin insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Farelere rekombinant resistin enjeksiyonu ile glukoz toleransının bozulduğu, insülinin etkisinde azalma meydana geldiği, diyete bağlı obez fare modelinde resistin antikorları verilmesi ile insülin direnci ve hipergliseminin düzeldiği, ayrıca eksojen insüline hassasiyeti arttırdığı görülmüştür (56). Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ve insülin direncini azalttığı bilinen antidiyabetik ilaçlardan thiazoladinedionelerin etki mekanizmalarından birisi de adiposit kaynaklı resistin üretimini engelleyerek insülin direncini azaltması olarak belirtilmektedir (28). Bu bilgiler dolaşımdaki resistin artışının insüline direnç ve hiperglisemi ile yakın ilişkide olduğunu göstermektedir (28,57). İnsan çalışmalarında ise dolaşımdaki resistin kaynağının adipoz dokudan ziyade makrofaj ve monositler olduğu, bu hücrelerden salgılanan proinflamatuvar ajanların resistin düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (57). Bu nedenle insan ve hayvanlarda resistin regulasyonun farklı mekanizmalarla düzenlendiği akla gelmektedir (58). Ayrıca akciğer, plasenta ve pankreasın beta hücrelerinde de daha düşük seviyelerde resistin eksprese edildiği de gösterilmiştir (57-60). Yüksek glukoz konsantrasyonu, insülin, androjen, kortikosteroid, lipopolisakkaritler ve büyüme hormonu resistin ekspresyonunu artırırken, TNF- α , serbest yağ asitleri ve peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR- γ) aktivasyonu ise resistin ekspresyonunu azaltmaktadır (61). Resistin düzeyi ayrıca interlökinler ve mikrobiyal antijenler tarafından da artırılmaktadır.

İnsanlarda dolaşımdaki resistin düzeyi ile obezite ve tip 2 diyabet arasındaki ilişki konusunda çelişkili yayınlar vardır. Bir kısım çalışmalarda insan adipoz dokusunda resistin düzeyinin çok düşük düzeyde olduğu ve resistin ekspresyonu ile obezite ve insülin direnci arasında bir ilişkinin olmadığı rapor edilmiştir (62-64). Yapılan bir çalışmada, insan adipositlerinden resistin ekspresyonunun olmadığı veya bazı kişilerde çok düşük düzeyde olduğu, zayıf, obez, insülin dirençli, insülin duyarlı veya tip 2 diyabetli şahıslar arasında resistin ekspresyonunda bir fark görülmediği, insanlarda resistinin obezite ve diyabet ile ilişkili bir hormon olmadığı rapor edilmiştir (64). Buna benzer diğer bir çalışmada da, serum resistin düzeyi ile VKİ, bel-kalça oranı, yağ kütlesi gibi obezite belirteçleri, insülin direnci, lipid profili veya leptin düzeyi ile herhangi bir korelasyon bulunmadığı rapor edilmiştir (62). Ayrıca bu çalışmada, sağlıklı zayıf kişiler, obez, insülin direncine sahip diyabeti olan kişiler ve tip 2 diyabetik adolesanların resistin düzeyleri arasında fark bulunmamış, dolaşımdaki resistin düzeyinin, insülin rezistansı veya enerji homeostazında bir rolünün olmadığı sonucuna varılmıştır (62). Bu çalışmalara karşın yapılmış bazı çalışmalarda ise tip 2 diyabetli hastalarda kontrollere göre resistin düzeyinin yüksek olduğu, adipoz doku tarafından üretilen TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin artmış inflamasyondan sorumlu olduğu, artmış bu proinflamatuvar sitokinlerin obez hastalarda leptin ve resistin üretiminin stimülasyonuna, C-reaktif protein (CRP) üretiminin stimülasyonuna, düşük düzeyde kronik inflamasyona ve insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunabileceği, insülin direnci ile resistin arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirtilmektedir (65,66). Ayrıca resistinin m-RNA ekspresyonunun proinflamatuvar sitokinler ile arttığını gösteren bulgular da, resistin ile inflamasyon arasındaki bağlantıyı desteklemektedir (67)

Yapılan çeşitli çalışmalarda, resistinin inflamatuvar yanıtı katkısı olduğu bulunmuştur. Resistinin birçok proinflamatuvar sitokininin (IL-1, IL-6, IL-12 ve TNF- α) ekspresyonunu arttıracak şekilde transkripsiyonel olaylara neden olduğu gösterilmiştir (67). Ayrıca lökosit kemotaksisinde etkili olan faktörlerin artışına yol açtığı da gösterilmiştir (67). Resistin belirtilen mekanizmalar ile inflamasyon ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi açıklayabilmektedir. Obezite ve insülin direncinde görülen kronik inflamasyonda kısmen de olsa resistinin rolü bulunmaktadır, fakat insülin direnci olsun veya olmasın kronik inflamasyonda da resistin düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür. Resistinin inflamasyonla olan ilişkisi ve nükleer transkripsiyon faktörlerini uyarıcı etkisinin olması bu adipokin düzeyinin kanser gelişiminde ve/veya seyrinde kısmen de olsa etkili olabileceğini göstermektedir. Şimdiye kadar yapılan araştırmalarda bazı kanser türleri (meme kanseri,

akciğer kanseri, kolorektal kanser) ile resistin arasındaki ilişki değerlendirilmiştir fakat bu konuda henüz yeterli düzeyde bir bilgi bulunmamaktadır (68,69).

Ghreltin

Ghreltin, ilk kez 1999 yılında Japon bilim adamları olan Kojima ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Ghreltin ismi, Hint-Avrupa dilleri ailesindeki gelişim anlamına gelen “grow” sözcüğünün kökü olan “ghre” ile salgılatma anlamına gelen “reltin” sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir. Daha sonra “appetite hormone” (iştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır (70). Ghreltinin %60-70’i midenin oksintik mukozasında yer alan endokrin fonksiyonlara sahip X/A hücreleri tarafından üretilmektedir. Yirmi sekiz aminoasitlik lipopeptit yapıda bir hormondur. Daha az olarak mideden kolona kadar tüm gastrointestinal kanal, hipofiz, böbrek, akciğer, testis, pankreas, lökositler, hipotalamus ve eser miktarda adrenal bez, adipositler, safra kesesi, iskelet kası, cilt, dalak, miyokard, karaciğer, prostat ve overde tespit edilmiştir (70).

Yapılan çalışmaların çoğunda, dolaşımdaki ghreltin düzeyleri arasında cinsiyete bağlı fark gösterilmemiştir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda, kadınlarda ghreltin düzeylerinin daha yüksek olduğu, insan ve farelerde ghreltin ile yaş arasında negatif bir korelasyon olduğu da rapor edilmiştir (71).

Büyüme hormonu salgılatıcıları (GHS), büyüme hormonu salgılamasını tetikleme yeteneğine sahip olan ve bunu özelleşmiş reseptörleri vasıtasıyla gerçekleştiren bir grup sentetik bileşiklerdir. Bu bileşiklerin hipofizer büyüme hormonu (GH) salınımına yol açtığı gösterilmiştir. GH Salgılatıcı Reseptör (GHS-R) ilk kez 1996’da tanımlanmasına rağmen, bu reseptöre bağlanan ligandların tanımı ghreltin bulunana kadar yapılamamıştır (72). 1999 yılında invivo ve invitro olarak büyüme hormonu (GH) sekresyonunu stimüle eden, GH sekretuar reseptör (GHS-R) için spesifik endojen bir ligand olan ghreltin izole edilmiştir (72).

Ghreltin reseptör geni, 3.kromozomda (3q) lokalize olup 5 ekzonu bulunmaktadır. GHS-R 1a ve 1b olmak üzere iki izoformu vardır. GHS-R 1a, ghreltinin büyüme hormonu salgılatıcı etkisini oluşturan esas reseptördür. Ghreltin, öncülü olan preproghreltin 23 amino asitlik sinyal peptidi ve 94 aminoasitlik progelinden oluşur. Proghreltinin de 28 aminoasitli matur ghreltin ve 66 amino asitli kuyruk kısmından oluşur (72).

Ghrelin salınmadan önce sitoplazmada enzimatik bir işlemde geçer, üçüncü pozisyonundaki serine n-oktanoil eklenir ki bu da ghrelinin GH salgılatıcı etkinliği için gereklidir. Bu post-translasyonel değişim, ghrelin molekülüne kazandırdığı hidrofobik özelliğiyle beyin dokusuna, özel olarak da hipotalamus ve hipofize geçmesine imkan sağlamaktadır (72). Ghrelinin kan-beyin bariyerini geçebileceği hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir. Fare ghrelini insan ghrelininden iki aminoasit farklı olduğundan dolayı beyinden kana geçebilir ancak kandan beyine çok az geçer; insan ghrelini ise her iki yöne de geçebilmektedir (72).

Ghrelinin açıl ghrelin ve deaçil ghrelin olmak üzere iki ana formu vardır. Oktanoil grubu içeren ghrelin aktif ghrelindir.(açıl ghrelin). Bünyesinde yağ asidi içermeyen ghrelin ise açillenmemiş (deaçil) ghrelindir ve deaçil ghrelin inaktif ghrelin olarak da bilinmektedir. Ancak bu form *in vivo* olarak sıçanlarda ve insanlarda büyüme hormonu salgılatmaya yeterli değildir (73). Deaçil ghrelin sirkülasyondaki toplam ghrelinin % 80-90'ını oluşturmaktadır (72). Deaçil ghrelin, yüksek düzeylerde midede ve kanda bulunur. İnsanlarda ve farelerde yapılan bazı çalışmalar, çok yüksek düzeylerde deaçil ghrelinin, açıl ghrelinin bazı fonksiyonlarını inhibe ettiğini göstermiştir. Gittikçe artan sayıda çalışma deaçil ghrelinin biyolojik rolü olduğunu belirtmektedir. Deaçil ghrelinin, adipogenezde, lipolizde, glukoz homeostazında, hücre proliferasyonunda, apoptoziste ve kardiovasküler fonksiyonlarda etkili olduğu belirtilmektedir ve bu etkilerin alternatif bir reseptörle olduğu hipotezi yaygındır (72).

İnsan ghrelini her ne kadar başlangıçta açillenmiş ghrelin (aktif ghrelin) ve deaçil ghrelin (inaktif ghrelin) olarak iki sınıfa ayrılmışsa da daha sonra yapılan araştırmalarda insan midesinde dört tip ghrelinin mevcut olduğu anlaşılmıştır. Bunlar; açillenmemiş, oktanoillenmiş (C8:0), dekanooillenmiş (C10:0) ve büyük olasılıkla dekenooillenmiş (C10:1) ghrelinlerdir. Bunun dışında değişik ghrelin peptidleri de bulunmuştur. Bunlar açıl zincirleri 10 veya 11 C'lu olanlar veya ghrelinin 28 aminoasitli ghrelinin arjinin içermeyen 27 aminoasitten oluşmuş farklı formlardır (72).

Ghrelin santral sinir sisteminde çok düşük düzeyde bulunur. Ghrelin salgılayan hücrelerin hipotalamik arkuat nükleustaki sınırlı bir alanda lokalize olduğu gösterilmiştir. Hipofiz hücrelerinden GH salınımını doz bağımlı olarak uyarır. İnsanlarda ghrelinin intravenöz (iv) enjeksiyonunu takiben (12 nmol/kg) GH cevabının GHRH'unkine benzer seviyede olduğu, bununla birlikte en yüksek uyarıcı etkisinin GHRH'unkine kıyasla 2-3 kat

daha fazla olduğu gösterilmiştir. Anestezi verilmiş ratlara, iv ghrelin enjekte edildiğinde, yaklaşık 5-12. dakikada GH salınım pikleri ve 1 saat sonra bazal seviyelere döndüğü gözlenir (74). Sağlıklı insanlarda da 0,2 mg/kg dozunda intravenöz ghrelin enjeksiyonunun doza bağımlı olarak GH salınımını uyardığı tespit edilmiştir (75). Ghrelinin intraserebrovasküler (icv) enjeksiyonu da ayrıca GH salınımını stimule etmektedir (74). 10 pmol kadar ghrelinin icv verildiğinde bile GH salgılabilmesi, icv ghrelin enjeksiyonunun, iv enjeksiyondan çok daha güçlü olduğunu göstermektedir. Bu ölçümler ghrelinin bir GH salgılatıcı peptid olduğunu doğrular. Ayrıca ghrelin ve GHRH'un birlikte verilmesi, GH salınımı üzerinde sinerjistik etkilidir (74). Sağlıklı erkeklerde yapılan bir çalışmada ise iv verilen ghrelinin yüksek konsantrasyonlarda spesifitesinin kaybolduğu ve GH yanında adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, prolaktin seviyelerini de artırdığı gösterilmiştir (76).

Memelilerde ghrelin güçlü oreksijenik (iştah artırıcı) bir moleküldür ve bu etkiler GH salgılatıcı etkisinden bağımsızdır (77). İnsanlarda enerji alımı ve vücut ağırlığı hipotalamustaki merkezler tarafından kontrol edilmektedir. Hipotalamik merkezler periferden gelen uyarılar doğrultusunda kontrol mekanizmalarını düzenlerler. Ghrelin üreten nöronlar hipotalamusta arkuat nukleus (ARC) bölgesinde bulunur. Bu bölge leptinin de etki ettiği bölgedir. Nöropeptit Y (NPY) ve Agouti Related Peptid (AGRP) adlı oreksijenik peptidler, ARC'de aynı nöronlarla leptin reseptörü üzerinden etkisini gösterir (77). Yağ dokusu kökenli leptin, beyine yağ dokuları konusunda bilgi götürerek besin alımını azaltır ve fazla yağ birikimini engeller. Ghrelin ise iştahı artırır, beyine besin alımını ve yağ dokusunu artırıcı nitelikte bilgiler iletmektedir. Yani ghrelin protein sentezini ve karbonhidrat kullanımını artırır, yağ kullanımını ise azaltır. Böylece enerji kazanılması ve depo edilmesi sağlanır. Karbonhidrat ve yağdan zengin bir öğünden sonra ghrelin düzeyinde azalma olurken, protein alımı ile arttığı belirtilmektedir. Sağlıklı insanlarda iv ghrelin uygulaması enerji alımını % 24.1- % 31.9 oranında artırmaktadır (77). İntraserebroventriküler ghrelin uygulamasının ARC'de NPY ve AGRP mRNA düzeylerini arttırdığı, periferik ghrelin uygulamasının ise hipotalamik nöronları ve gıda alımını stimüle ettiği gösterilmiştir (77). Ayrıca ghrelin NPY ve AGRP salgılayan nöronlar üzerindeki leptin etkisini antagonize eder. Bu yolla ghrelin leptinin doğal bir antagonisti olarak davranır. Plazma ghrelin düzeyi vücut kütle indeksi ile ters orantılıdır. Pozitif enerji dengesi durumunda düzeyi azalırken, negatif enerji dengesi durumunda düzeyi artmaktadır. Farelerde de sürekli icv ghrelin uygulaması besin alımını artırmakta ve kilo alımına neden olmaktadır (78). Bu veriler ghrelinin periferik oreksijenik ve adipojenik bir peptid olmasını doğrulamaktadır.

Dolaşımdaki ghrelin seviyesi gün içinde açlık halinde yükselmekte, tokluk durumunda ise azalmaktadır. Gün içinde en yüksek seviyesi gece 2 ile 4 saatleri arasındadır. Açlık ghrelin seviyelerini arttırmakta, gıda alımı ise 60-120 dakika içinde ghrelin seviyelerini düşürmektedir (79). Açlık mide ghrelin ekspresyonunu arttırmakta, hipofiz veya hipotalamusu etkilememektedir. Ghrelin seviyesinin gıda alımı sonrası nasıl değiştiği konusunda yapılan çalışmalarda midenin herhangi bir şeyle dolup gerilmesinden ziyade midenin glukoz ile kimyasal olarak uyarılmasının önemli olduğu gösterilmiştir (80). Uzun dönemde ghrelin düzeyi vücut ağırlığı tarafından da kontrol edilir. Ghrelin düzeyi vücut ağırlığındaki değişikliklere bağlı olarak kilo kaybı durumunda artar, kilo alımında ise tekrar düşer. Bir başka deyişle, obezlerde düşük, zayıf kişilerde yüksektir. Ghrelin aynı zamanda lipolizi, adiposit apoptozisini, enerji harcanması ve sempatik sinir sistemi aktivitesini, vücut sıcaklığını, proinflatuar sitokin üretimini azaltır. Çelişkili yayınlar olmakla birlikte yayınların çoğunda deaçil ghrelin ile besin alımı arasında negatif bir korelasyonun olduğu gösterilmektedir. Deaçil ghrelinin, açıl ghrelince zıt olarak vücut ağırlığını azaltarak negatif bir enerji dengesi oluşturduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte deaçil ghrelinin de açıl ghrelin gibi direkt olarak lipogenezi stimüle ettiği ve lipolizisi inhibe ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (72).

Ghrelin kardiyovasküler sistem üzerinde de ciddi etkilere sahiptir. İntravenöz ghrelin enjeksiyonu ile kalp hızı değişmeden ortalama arter basıncı belirgin olarak azalmakta ve kardiyak output artmaktadır (81). Üç haftalık düzenli ghrelin uygulaması ile sol ventrikül disfonksiyonu iyileşmekte ve plazma GH ve IGF-1 seviyesi artmaktadır. Kronik kalp yetmezlikli farelerde yapılan çalışma ile kardiyak remodeling ve kardiyak kaşeksiyi yavaşlattığı gösterilmiştir (81).

Ghrelinin kanser ve kansere bağlı kaşeksizde rolü belirsizdir. Kanserdeki inflamatuvar süreç üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışmada ghrelinin proinflatuar sitokinler olan TNF- α , IL-1, IL-8, IL-6, IL-1- β üretimini; kemotaktik sitokinlerin üretimini ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu düzenleyen NF-kB'yi azalttığı bunun yanında anti-inflatuar olan IL-10'u artırarak sistemik inflamasyonu sınırladığı ya da inhibe ettiği gösterilmiştir (82,153). Bu da kanserli hastalarda ghrelin seviyelerinin sistemik inflamasyona ve artmış katabolizmaya karşı kompansatuvar olarak artmış olabileceğini düşündürmektedir.

KANSERLİ HASTALARDA YAŞAM KALİTESİ

Kanser tedavisinin asıl amaçları arasında kür sağlamak ve yaşam süresini uzatmak yanında hastanın yaşam kalitesini düzeltmek ve arttırmakta olmalıdır. Hasta tarafından algılanan “Genel İyi Olma Hali” nin derecesi yaşam kalitesinin kabul görmüş tanımıdır. Yaşam kalitesi, bireyin içinde bulunduğu çevre, ekonomik durumu, ilişkileri gibi hayatı ilgilendiren pek çok unsurda doyumu içine alan bir kavramdır. Dinamik bir özellik içinde olması, çok yönlü özellikler taşıması ve sürekli gelişim içinde olması bu kavramın tanımlanmasını oldukça güçleştirmektedir. Sağlığa bağlı yaşam kalitesi onkolojide önemli bir konu olarak gittikçe artan bir önem kazanmaktadır. Fiziksel fonksiyon, psikolojik fonksiyon, sosyal etkileşim ve hastalık ile tedaviye bağlı semptomlar gibi dört ana madde içeren çok yönlü bir kavramdır. Bu yüzden psikososyal disfonksiyon, fiziksel semptomlar ve fonksiyon kayıpları, yaşam kalitesi değerlendirmelerinin içinde yer alması gereken konulardır ve ayrıntılı bir anket gerektirmektedir. Bu anketler ilaçların hastalar üzerine olan yan etkilerinin yorumunda da yardımcı olur, yaşam süreleri üzerine eşit etkileri olan tedaviler arasında seçim yapabilme kolaylığı, yeni ilaç gelişiminde yön gösterme ve prognoz yorumunda kolaylık sağlar. Bu amaçla oluşturulmuş çok boyutlu yaşam kalitesi değerlendirme ölçekleri bulunmaktadır. Bu yaşam kalitesi anketleri arasında en sık kullanılanlar Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu Yaşam Kalitesi Anketi (EORTC QLQ-C30), Yaşam Kalitesi Anket Kısa Form-36 (SF-36) ve Hastane Anksiyete-Depresyon ölçeğidir (HAD).

GEREÇ VE YÖNTEM

OLGULAR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi 24.02.2009 tarih ve 02 sayılı Tıbbi Etik Kurul onayı ile çalışmamızda, hastanemiz Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na ilk defa başvuran daha önce kemoterapi almamış patolojik olarak KHDAK tanısı almış, 67 hasta değerlendirmeye alındı. WHO sınıflamasına göre performansı 0, 1, 2 olan ileri evredeki (evre IIIB ve evre IV) hastalar dahil edildi. Başvuru anında performansı 3 ve daha kötü olanlar, beyin metastazı veya şüphesi olanlar, 80 ve üzeri yaşa sahip olanlar, erken evre (I, II ve IIIA) hastalığı olanlar, bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayanlar ve anket formlarına cevap vermek istemeyen hastalar çalışmaya alınmadı.

Herhangi bir ilaç kullanmayan ve bilinen bir hastalığı olmayan 53-79 yaşları arasında (ortalama 63.1 ± 6.3) sağlıklı 20 kişiden kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubunu oluşturan bireylerin yaş ve cins açısından hasta grubu ile karşılaştırılabilir olmasına dikkat edildi. Sağlıklı kontrol grubunun 16'sı erkek (% 80) ve 4'ü kadın (%20) idi.

Hastaların ve kontrol grubunun yaşı, cinsiyeti ve antropometrik ölçümleri, hastaların tümör tipi, tedavileri ve tedavi öncesi performansları kaydedildi. Tanı anında kilo kaybı olup olmadığı sorgulandı. Tanı anında kilo kaybı son 6 ayda %10 dan fazla kilo kaybı ve kaşeksi de VKİ ≤ 18.5 olarak tanımlandı. Eş zamanlı olarak beslenme durumunu değerlendirmek için subjektif global değerlendirme ve yaşam kalitesi anketleri yüz yüze görüşülerek yapıldı. Her iki grubu oluşturan bireyler ile projenin amacı ve kapsamını açıklayıcı bilgilendirme görüşmesi yapıldı ve bireylerin yazılı aydınlatılmış onam belgeleri alındı.

BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Hastaların tedavi öncesi ve kontrol grubunu oluşturan bireylerin en az 8-12 saatlik gece açlığını takiben sabah aç karnına 08:00-09:00 saatleri arasında kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden hemogram CELL-DYN 3700 Systems ve CELL-DYN Sapphire cihazı ile albumin, CRP, Laktat dehidrogenaz (LDH), ferritin, kreatinin, aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (AST), glukoz, insülin, kortizol Roche/Hitachi Cobas c Systems, Cobas c 501 ve Roche/Hitachi Cobas c Systems, e 601 Module cihazı ile çalışıldı. İnsülin direnci için homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR= Homeostasis Model

Assesment) olan, kişide ölçülen açlık glukoz ve insülin değerleri kullanılarak beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayan bir model kullanıldı. HOMA= Açlık insülin değeri ($\mu\text{IU/mL}$) X açlık glukoz değeri (mg/dl)/405 olarak hesaplandı. Normal bireylerde HOMA değeri 2.7 den düşüktür. 2.7 nin üzeri insülin direncini yansıtmaktadır (83).

Ayrıca hasta ve kontrol grubundan daha sonra topluca çalışılacak olan adiponektin, leptin, ghrelin, resistin için 6 ml venöz kan örnekleri vakumlu düz tüplere alınarak, 10 dakika 15000 rpm'de santrifüj edilerek serum kısmı ayrılıp -70 C de derin dondurucuda saklandı. ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi (Digital and analog system, DAS, Plombara Sabina Italy) ile (Human adiponektin, leptin, ghrelin, resistin ELISA, invitrogen) ölçüldü. Adiponektin, leptin, ghrelin ve resistin cut-of değerleri, Statistical Package for Social Sciences version 16.0 (SPSS-16.0, for windows) paket programında yer alan otomatik program ile hesaplandı. Cut-off değerleri adiponektin için 2200 ng/ml, leptin için 5.5 ng/ml, resistin için 4.9 ng/ml ve ghrelin için 1275 pg/ml olarak bulundu. Bu değerlere eşit ve altındakiler düşük, üstündekiler yüksek olarak değerlendirildi.

ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Hasta grubunun tedavi öncesi, kontrol grubunun başvuruda boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, kol çevresi ve triceps kalınlığı ölçüldü. Boy ve kilo ölçümleri boy ölçekli ve kalibrasyonlu tartı aletinde aynı kişi tarafından aç karnına yapıldı. Vücut kütle indeksi (VKİ): $[\text{ağırlık(kg)/boy}^2(\text{m}^2)]$ formülü ile hesaplandı. 18.5-24.9 kg/m^2 normal, 25 kg/m^2 nin üzeri kilolu ve obez olarak kabul edildi (84). Bel çevresi için arkus kostarium ile processus spina iliaca anterior posterior (superior) (ön üst iliak çıkıntı) arasındaki en dar çap; kalça çevresi için arkada gluteus maksimusun önde ise simfizis pubisin üzerinden geçen en geniş çap şerit metre ile ölçülerek kaydedildi. Bel/kalça oranı hesaplandı (normal değeri erkeklerde $< 0.95\text{cm}$, kadınlarda $< 0.80\text{cm}$ 'dir.) (84). Kol çevresi, olekronon ile akromiyon arasındaki mesafenin orta noktasından ölçüldü. Kadınlarda 18cm, erkeklerde 20cm altı patolojik kabul edildi (85). Cilt altı yağ dokusunun kalınlığını değerlendirmek için triceps kalınlığı, kullanılmayan koldan olekranon ile akromiyon arasındaki mesafenin orta noktasından özel bir aygıt olan kaliper ile 3 kez ölçüldü ve ortalaması alındı. Bu ölçümün erkeklerde 10 mm'den, kadınlarda 13 mm'den az olması beslenme yetersizliği olarak değerlendirildi (85).

ANKETLER

Hasta ve kontrol grubuna kan alınması ve antropometrik ölçümler ile eş zamanlı, yüz yüze görüşülerek beslenme durumunu değerlendirmek için subjektif global değerlendirme ve yaşam kalitesini değerlendirmek için yaşam kalitesi anketleri yapıldı (Ek.1).

1. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu Yaşam Kalitesi Anketi

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu Yaşam Kalitesi Anketi (European Organization For Research and Treatment of Cancer Quality of Life) (EORTC-QLQ-C30) (version 3) Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiş (86) ve kanserli hastalarda tüm dünyada yaygın olarak kullanılan bir yaşam kalitesi anketidir. Bu ölçek Genel Sağlık Durumu Ölçeği, Fonksiyonel Ölçek, Semptom Ölçeği olmak üzere üç bölümlü 30 sorudan oluşmaktadır, ilk 28'i dörtlü likert tipi ölçektir. Maddeler Hiç: 1, Biraz: 2, Oldukça: 3 ya da Çok: 4 puan olarak değerlendirilmektedir. Ölçekte sağlık durumunu ve genel yaşam kalitesini değerlendirmesi istenmektedir. Fonksiyonel ölçekte; fiziksel fonksiyon, rol fonksiyonu, duygusal fonksiyon, kavrama fonksiyonu ve sosyal fonksiyon soruları bulunmakta olup, günlük hayatını sürdürme fonksiyonları sorgulanmaktadır. Semptom ölçeğinde; yorgunluk, bulantı ve kusma, ağrı, nefes darlığı, uykusuzluk, iştah kaybı, kabızlık, diyare ve mali zorluklar sorulmaktadır. Son iki soru genel sağlık durum ölçeğini temsil etmekte olup hastanın bir bütün olarak kendi hayat kalitesini değerlendirmesini gösterir. Fonksiyonel ölçek skoru, semptom ölçeği ve genel sağlık durumu skoru 0-100 arasında puanlanmaktadır. Olguların EORTC-QLQ-C30 için formüllerle oluşturulmuş skorlama kılavuzu kullanılarak fonksiyonel, semptom, genel sağlık skorları belirlendi (87). Hastaların fonksiyonel skor, semptom skoru ve genel sağlık skorundan alabilecekleri toplam en düşük puan 0, en yüksek puan ise 100'dür. Hastaların fonksiyonel, genel sağlık skorlarından yüksek puan, semptom skorlarından düşük puan almaları hayat kalitesinin yüksek olduğunu göstermektedir.

2. Yaşam kalitesi anket formu, kısa form 36 (SF-36)

Yaşam kalitesi ölçekleri içinde jenerik ölçüt özelliğine sahip ve geniş açılı ölçüm sağlayan SF-36 Rand Corporation tarafından 1992 yılında geliştirilmiş ve Türkçe uyarlanması, güvenilirliği ve geçerliliği Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (88). Kendini değerlendirme ölçeğidir. Ölçek 36 maddeden oluşmaktadır. Alt ölçeklerde fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (4 madde),

emosyonel sorunlara bağırlı rol kısıtlılıkları (3 madde), mental sağılık (5 madde), enerji/vitalite (4 madde), ağırlı (2 madde) ve sağılığın genel algılanması (5 madde) olarak değerlendirilmektedir. Her alt ölçekteki maddelere ait soruların şıkları farklı puanlara sahiptir, hastaların bu sorulara verdikleri cevap şıklarının puanları toplanarak alt ölçek puanları hesaplanmaktadır. Alt ölçekler sağılığı 0 ile 100 arasında değerlendirmektedir. Düşük puan kötü sağılık durumunu gösterirken, yüksek puan iyi sağılık durumunu göstermektedir

3. Hasta Esaslı Subjektif Global Değerlendirme (PG-SGA)

Medikal hikayenin ve fizik muayene bulgularının nutrisyonel değerlendirmede bir arada kullanıldığı bir yöntemdir (89). Malnütrisyonun ortaya konmasında önemlidir. Nutrisyonel durum ile ilişkili objektif parametreler ile korelasyon gösteren bir metoddur. Bu metodun klinik pratikte nutrisyonel değerlendirme için kullanımı önerilmektedir.

Bu değerlendirmedeki maddelere verilen cevaplar doğrultusunda PG-SGA skoru hesaplanır ve skorlamaya denk gelen değerlendirme sonucunda 3 PG-SGA global değerlendirme kategorisi ortaya çıkar. Bunlar:

- 1- Kategori A düzeyi: 0-1 puan arası. İyi besleniyor ve şu an müdahale gerekmiyor, düzenli aralıklarla takip edilmeli.
- 2- Kategori B düzeyi: 2-8 puan arası. Orta ya da kuşku malnütrisyon. Semptomlara ve laboratuvar bulgularına göre hasta ve ailesi hekim-hemşire ve diyetisyen tarafından eğitilmeli, gerekirse ilaçla müdahale edilebilir, nutrisyonel açıdan desteklenebilir.
- 3- Kategori C düzeyi: ≥ 9 puan. Ağır malnütrisyon. Acilen semptomlara yönelik tedavi iyileştirilmeli ve/veya nutrisyonel destek gereklidir.

4.Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği (HAD)

HAD ölçeği, hastane ortamlarında kullanım için özel olarak oluşturulmuştur. Hastada anksiyete ve depresyon yönünden riski belirleyen, düzeyini ve şiddet değişimini ölçen bir öz değerlendirme ölçeğidir. Çeşitli hastalıklarda çalışılan, klinik gruplarda karşılaştırılan ölçeğin psikolojik bir tarama aracı olarak klinik açıdan anlamlı sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Ölçek 14 maddeden oluşmakta ve HADÖ-A (Anksiyete, 7 soru) ve HADÖ-D (Depresyon, 7 soru) alt boyutlarını içermektedir. Her bir madde 4'lü Likert ile puanlanır ve her alt boyuttan alınan en yüksek puan 21'dir. Her maddenin puanlaması farklıdır. Önerilen puanlama sistemine göre puanlama hesaplanmıştır (90). HAD ölçeği Aydemir ve arkadaşları tarafından Türkçe'ye

çevrilmiş, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yürütülmüş olup, Türk toplumunda kullanım için uygun bir araç olduğu bildirilmiştir (91).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz, Statistical Package for Social Sciences version 16.0 (SPSS-16.0, for windows) paket programı ile yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. $P < 0.05$ olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kontrol grubu ve hastaların özelliklerinin karşılaştırmalarında ki-kare ve Mann Whitney-U testi uygulandı. Korelasyon analizleri için Spearman ve Pearson korelasyon testi uygulandı. Tüm sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri ve zaman-sağkalım eğrileri için Kaplan Meier yöntemi kullanıldı. Sağkalım ve progresyonu etkileyen faktörlerin analizi için lojistik regresyon uygulandı.

BULGULAR

1. HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

Çalışmamıza 62 erkek (% 92.5) ve 5 kadın (% 7.5) olmak üzere 67 ileri evre (IIIB ve IV) KHDAK tanılı hasta alındı. Hastaların başlıca klinik ve demografik özellikleri Tablo -1 de gösterilmiştir.

Tablo -1 Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	N(%)
Yaş (yıl)	62.9 ± 8.7
Cinsiyet (kadın/erkek)	5 (7.5) / 62 (92.5)
Histolojik alt tip	
Adenokarsinom	15 (22.4)
Skvamoz	44 (65.7)
Diğer*	8 (11.9)
Tedavi	
Gemcitabin bazlı KT	42 (62.7)
Taksan bazlı KT	24 (35.8)
Kemoterapi almadı	1 (1.5)
Performans durumu	
0-1 (kadın/erkek)	1/57 (86.6)
2(kadın /erkek)	4/5 (13.4)
Ek hastalık (var)	24 (35.8)
Tanı anında kilo kaybı (var)	42 (62.7)
Sigara kullanımı (var)	54 (80.6)

*KHDAK alt tipi belirlenemeyen histolojik alt tip., KT: kemoterapi

Ayrıca 18 hasta (% 26.9) 55 yaşın altında, 12 hasta (%17.9) kaşektik, 32 hasta (% 47.8) obezdi. Hastaların 22'sinde (% 32.8) anemi, 36'sında (% 53.7) lökositoz, 19'unda (% 28.4) trombositoz, 59'unda (% 88.1) CRP yüksekliği, 28'inde (% 41.8) LDH yüksekliği, 26'sında (% 38.8) ferritin yüksekliği, 29'unda (% 43.3) kortizol yüksekliği, 24'ünde (% 35.8) insülin direnci ve 6'sında (% 9) albumin düşüklüğü bulundu. Hastaların AST, ALT ve kreatinin değerleri normal sınırlarda idi.

Hastaların başvuruda 55'inde kilo kaybı (% 74.6), 18'inde yorgunluk (% 26.9), 1'inde iştahsızlık (% 1.5), 17'sinde ağrı (% 25.4), 2'sinde dispne (% 3), 1' inde bulantı-kusma (% 1.5) şikayetleri mevcuttu.

2. KONTROL GRUBUNUN ÖZELLİKLERİ

Sağlıklı kontrol grubuna 16 erkek (%80) ve 4 kadın (%20) dahil edildi. Yaş ortalamaları 63.1±6.3 idi. Ek hastalıkları olmayıp performansları iyiydi. İki kişi (%10) 55 yaşın altındaydı. Kontrol grubunda kaşeksi, anemi, lökositoz, trombositoz, CRP, LDH, ferritin, kortizol

yüksekliği ve albumin düşüklüğü yoktu. On beş kişinin (%75) VKİ> 25 kg/m² olup, hiçbirinde insülin direnci bulunmadı. Kişilerin hiçbirinin sigara kullanım öyküsü yoktu.

3. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Hastaların ve kontrol grubunun yaşları, cinsiyetleri, antropometrik ölçümleri, biyokimyasal değerleri, serum adiponektin, leptin, resistin ve ghrelin değerleri karşılaştırıldı (Tablo -2).

Tablo -2 Hasta ve kontrol grubunun özellikleri (ortalama±SD).

	Hasta (n=67)	Kontrol (n=20)	p
Yaş (yıl)	62.9 ± 8.7	63.1 ± 6.2	0.988
Cinsiyet (kadın/erkek)	5/62	4/16	0.202
Kilo (kg)	70.07± 12.8	80.6 ± 10.8	0.002*
VKİ (kg/m ²)	25.4 ± 4.9	27.2 ± 2.9	0.078
Bel çevresi (cm)	89.4 ± 11.6	98.2 ± 7.6	0.001*
Kalça çevresi (cm)	95.5 ± 7.8	104.2 ± 5.4	0.000*
Triceps kalınlığı (mm)	1.9 ± 0,8	3.6 ± 0.5	0.000*
Kol çevresi (cm)	26.4 ± 3.7	32.2 ± 2.2	0.000*
Hemoglobin (gr/dl)	12.8 ± 1.7	14.5 ± 1.0	0.000*
WBC (K/μL)	10212.5 ± 434.7	7503.5 ± 335.7	0.000*
PNL (K/μL)	6996.8 ± 385.3	4112.5 ± 272.7	0.000*
PLT (K/μL)	368462.7 ± 17878.9	249050 ± 8938.2	0.000*
Albumin (g/dl)	4.1 ± 0.4	4.4 ± 0.3	0.014*
CRP (mg/dl)	5.7 ± 6.1	0.3 ± 0.1	0.000*
Glukoz (mg/dl)	104.4 ± 19.1	95.0 ± 4.9	0.085
İnsülin (μIU/ml)	9.8 ± 1.4	7.5 ± 0.4	0.713
LDH (U/L)	411.9 ± 108.1	194.1 ± 7.1	0.015*
Ferritin (ng/ml)	396.25 ± 92.1	77.1 ± 12.3	0.000*
Kortizol (μg/dl)	18.2 ± 7.2	12.1 ± 2.3	0.000*
HOMA-IR	2.7 ± 3.9	1.7 ± 0.4	0.976
Adiponektin (ng/ml)	2257.9 ± 109.1	2270 ± 173.8	0.788
Leptin (ng/ml)	8.5 ± 1.6	12.8 ± 2.4	0.025*
Resistin (ng/ml)	6.3 ± 1.9	4.4 ± 0.5	0.000*
Ghrelin (pg/ml)	1382.4 ± 48.8	1217.3 ± 49.2	0.348

*p < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.SD:standart deviasyon

Antropometrik ölçümler açısından hasta grubunda kilo, bel çevresi, kalça çevresi, triceps kalınlığı, kol çevresi ölçümü kontrol grubuna göre düşük olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p=0.002, p=0.001, p=0.000, p=0.000, p=0.000). VKİ ise kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Laboratuar değerlerinden hemoglobin (Hb) ve albumin düzeyleri hasta grubunda düşük olup, istatistiksel olarak anlamlı saptandı (sırasıyla p=0.000 ve p=0.014). Ayrıca hasta grubunda lökosit, polimorf nüveli lökosit (PNL), trombosit (PLT), CRP, LDH, ferritin ve

kortizol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla p=0.000, p=0.000, p=0.000, p=0.015, p=0.000, p=0.000).

KHDAK hastalarında resistin ve ghrelin düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti, ancak resistin düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.000). Adiponektin ve leptin düzeyleri ise hasta grubunda düşük olup, sadece leptin düzeyindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.025).

Hasta ve kontrol grubunda adiponektin, leptin, resistin ve ghrelin frekans dağılımları Tablo -3 de gösterilmiştir.

Tablo -3 Hasta ve kontrol grubunda adiponektin, leptin, resistin ve ghrelin frekans dağılımları

		Hasta	Kontrol	
Adiponektin	Düşük (≤ 2200 ng/ml)	36	9	$\chi^2= 0.479$
	Yüksek (> 2200 ng/ml)	31	11	p= 0.489
Leptin	Düşük (≤ 5.5 ng/ml)	41	7	$\chi^2= 4.357$
	Yüksek (> 5.5 ng/ml)	26	13	p= 0.037*
Resistin	Düşük (≤ 4.9 ng/ml)	16	15	$\chi^2= 17.53$
	Yüksek (> 4.9 ng/ml)	51	5	p= 0.000*
Ghrelin	Düşük (≤ 1275 pg/ml)	33	11	$\chi^2= 0.203$
	Yüksek (> 1275 pg/ml)	34	9	p= 0.652

*p < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. TANI ANINDA KİLO KAYBI OLAN VE OLMAYAN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya alınan 67 hastadan 42'sinde (%62.7) tanı anında kilo kaybı vardı. Tanı anında kilo kaybı olan ve olmayan hastaların özellikleri karşılaştırıldı (Tablo .4).

Tanı anında kilo kaybı olan hastalarda beklenildiği gibi kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, triceps kalınlığı, kol çevresi ölçüm değerleri düşük olup, istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p=0.001, p=0.002, p=0.002, p=0.012, p=0.005, p=0.000, p=0.008). Tanı anında kilo kaybı olan hastalarda hemoglobin, albumin, insülin düzeyleri daha düşük olup, sadece albumin düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.027). CRP, ferritin ve

kortizol düzeyleri tanı anında kilo kaybı olan hastalarda yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tanı anında kilo kaybı olan hastalarda adiponektin, ghrelin ve resistin düzeyleri yüksek olmasına rağmen, sadece ghrelin yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.009$). Leptin düzeyleri ise tanı anında kilo kaybı olan hastalarda daha düşük olup, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.044$).

Tanı anında kilo kaybı olan 42 hastanın 23'ünde (%54.8) progresyon, 25'inde (%59.5) exitus gelişti. Tanı anında kilo kaybının kemoterapi yanıtı ve hastanın sağkalımı üzerine bir etkisi bulunmadı.

Tablo -4 Tanı anında kilo kaybı olan ve olmayan hastaların özellikleri (ortalama \pm SD).

	Kilo kaybı olmayanlar (n=25)	Kilo kaybı olanlar (n=42)	p
Cinsiyet(K/E)	0/25	5/37	0.073
Yaş (yıl)	60.8 \pm 1.4	64.2 \pm 1.4	0.139
Histolojik tip (A/S/D)	6/18/1	9/26/7	0.299
Performans(0-1/2)	24/1	34/8	0.138
Ek hastalık (yok/var)	14/11	29/13	1.161
Sigara kullanımı (var)	19	35	0.539
Hemoglobin (gr/dl)	13.1 \pm 0.2	12.6 \pm 0.2	0.235
WBC (K/ μ L)	10658.4 \pm 723.1	9947.1 \pm 546.3	0.288
PNL (K/ μ L)	7119.2 \pm 697.7	6924.0 \pm 459.7	0.618
PLT (K/ μ L)	392480 \pm 33182.6	354166.7 \pm 20587.5	0.378
Albumin (g/dl)	4.2 \pm 0.0	4.0 \pm 0.0	0.027*
CRP (mg/dl)	4.0 \pm 0.8	6.7 \pm 1.0	0.080
Ferritin (ng/ml)	294.4 \pm 67.0	456.8 \pm 141.4	0.492
Glukoz (mg/dl)	106.7 \pm 4.2	103.1 \pm 2.7	0.508
İnsülin (μ IU/ml)	12.3 \pm 3.3	8.3 \pm 1.1	0.131
Kortizol (μ g/dl)	16.8 \pm 1.3	19.0 \pm 1.1	0.163
HOMA-IR	3.5 \pm 1.1	2.2 \pm 0.3	0.216
Adiponektin (ng/ml)	2232.7 \pm 135.2	2272.6 \pm 155.0	0.775
Leptin (ng/ml)	10.7 \pm 2.5	7.2 \pm 2.1	0.044*
Resistin (ng/ml)	5.6 \pm 0.2	6.7 \pm 0.3	0.054
Ghrelin (pg/ml)	1232.3 \pm 70.4	1471.7 \pm 62.1	0.009*
KT yanıtı (var/yok)	15/10	19/23	0.242
Hastanın durumu (ex/sağ)	15/10	25/17	0.969

*p < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. A:adenokarsinom, S:Skuamöz karsinom, D:Diğer, KT: Kemoterapi

5. ADİPONEKTİN, LEPTİN, RESİSTİN VE GHRELİN DÜZEYLERİNİN HASTALARIN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Adiponektin, leptin, resistin ve ghrelin düzeylerinin hastaların klinik ve patolojik özellikleri ile arasındaki ilişki değerlendirildi.

Adiponektin düzeyleri, 55 yaşın üzerinde daha yüksek ($p=0.06$), kadınlarda ($p=0.05$) ve anemisi olan hastalarda ($p=0.08$) daha düşük saptandı. Performans durumu, histolojik alt tip, tanı anında kilo kaybı, sigara kullanımı, lökositoz, trombositoz, CRP yüksekliği, LDH yüksekliği, ferritin yüksekliği, kortizol yüksekliği, albümin düşüklüğü ve insülin direnci açısından bir farklılık saptanmadı.

Leptin düzeyleri, kadınlarda erkeklere göre ($p=0.006$), ek hastalığı olanlarda ($p=0.034$) olmayanlara göre daha yüksekti. Sigara kullananlarda ise kullanmayanlara göre düşük bulundu ($p=0.001$). Kaşeksisi olanlarda anlamlı düzeyde düşük bulunurken ($p=0.040$), obezitesi olanlarda 5.3 kat ($p=0.002$) ve insülin direnci olanlarda da 5 kat ($p=0.02$) daha yüksek saptandı. Anemisi olanlarda leptin düzeyi düşük bulunurken ($p=0.004$), lökositozu olanlarda, trombositozu olanlarda herhangi bir farklılık bulunmadı. Ayrıca leptin düzeyleri ile 55 yaşından genç veya yaşlı olma, performans durumu, histolojik tip, CRP yüksekliği, LDH yüksekliği, ferritin yüksekliği, kortizol yüksekliği ve albümin düşüklüğü açısından herhangi bir ilişki saptanmadı.

Resistin düzeyleri, erkeklerde ($p=0.08$), CRP yüksekliği olanlarda ($p=0.09$) ve kortizol yüksekliği olanlarda ($p=0.004$) daha yüksek bulundu. Buna karşın, histolojik alt tip, kaşeksi varlığı, performans durumu, 55 yaş altı yada üstü, sigara kullanımı, anemi, lökositoz, trombositoz, albümin düşüklüğü, LDH yüksekliği, ferritin yüksekliği ve insülin direnci açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Ghrelin düzeyleri, non-skuamöz karsinom histolojik alt tipine sahip olanlarda 3 kat ($p=0.026$), tanı anında kilo kaybı olanlarda 4.6 kat ($p=0.004$) daha yüksek saptanırken, cinsiyet, 55 yaş altı, performans, sigara kullanımı, anemi, lökositoz, trombositoz, CRP yüksekliği, LDH yüksekliği, ferritin yüksekliği, kortizol yüksekliği, albümin düşüklüğü ve insülin direnci açısından bir farklılık saptanmadı.

Bel /kalça oranı ve triceps kalınlığı düşük olan hastalarda leptin düzeyi anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p=0.004$ ve $p=0.023$). Ayrıca triceps kalınlığı düşük olan hastalarda ghrelin düzeyide anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.043$).

Progresyon ve sağkalım açısından değerlendirildiğinde, adiponektin, leptin ve resistin düzeylerinin herhangi bir etkisi bulunmazken, ghrelin düzeyleri progresyonu olan hastalarda 2.8 kat daha yüksek tespit edildi (p=0.05).

6. HASTALARIN YAŞAM KALİTESİ ANKET SONUÇLARI VE BESLENME DURUMLARI

Hastaların yaşam kalitesi anketlerinden EORTC-QLQ-C30 yaşam kalitesi alt ölçeklerine bakıldığında fiziksel, rol, kavrama, duygusal ve sosyal fonksiyon puanları yüksekti. Yorgunluk, ağrı, bulantı-kusma, global yaşam kalitesi, dispne, uykusuzluk, iştahsızlık, kabızlık, ishal ve mali zorluk puanları da düşüktü (Tablo -5).

SF-36 yaşam kalitesi alt ölçeklerinde de fiziksel fonksiyon, ağrı, genel sağlık algılaması, enerji, sosyal fonksiyon ve mental sağlık puanı yüksek olup, fiziksel ve emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılığı puanları düşük bulundu (Tablo -6).

HAD anketi alt ölçek sonuçları Tablo -7, beslenme durumunu gösteren sonuçlar ise Tablo -8 de özetlenmiştir.

Tablo -5 Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu Yaşam Kalitesi anketi alt ölçek sonuçları

	Düşük puan (n)	Yüksek puan (n)	Medyan puan
Fiziksel fonksiyon	22	45	73.33
Rol fonksiyon	20	47	66.67
Kavrama fonksiyon	1	66	100
Duygusal fonksiyon	3	64	75
Sosyal fonksiyon	2	65	100
Yorgunluk	49	18	33.33
Ağrı	50	17	33.33
Bulantı-kusma	66	1	0
Global yaşam kalitesi	48	19	50
Dispne	65	2	33.33
Uykusuzluk	64	3	33.33
İştahsızlık	66	1	33.33
Kabızlık	67	0	0
İshal	67	0	0
Mali zorluk	64	3	0

Tablo -6 Yaşam Kalitesi Kısa Form anketi alt ölçek sonuçları

	Düşük puan(n)	Yüksek puan(n)	Medyan puan
Fiziksel fonksiyon	23	44	65
Rol kısıtlılığı (Fiziksel sorunlara bağlı)	58	9	0

Ağrı	28	39	51
Genel sağlık algılaması	34	33	50
Enerji	36	31	50
Sosyal fonksiyon	28	39	62.5
Rol kısıtlılığı (Emosyonel sorunlara bağlı)	46	21	0
Mental sağlık	12	55	64

Tablo -7 Hastane Aksiyete Ve Depresyon ölçeği anketi alt ölçek sonuçları

	Normal puan (n) (0-7)	Sınırdan puan(n) (8-10)	Yüksek puan (n) (11 ve üzeri)
Anksiyete	49	13	5
Depresyon	35	22	10

Tablo -8 Hasta Esaslı Subjektif Global Değerlendirme puanları

	Hasta sayısı
0-1 Puan	40
2-8 puan	26
9 ve üzeri puan	1

7. HASTALARIN VE KONTROL GRUBUNUN YAŞAM KALİTESİ ANKETLERİ VE BESLENME DURUMUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Kontrol grubunun yaşam kalitesi anket sonuçları ve beslenme durumları hasta grubu ile karşılaştırıldı.

EORTC QLQ-C30 alt ölçeklerinden fiziksel fonksiyon ($p=0.000$), duygusal fonksiyon ($p=0.001$) ve global yaşam kalitesi puanları ($p=0.000$) hasta grubuna göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Yorgunluk ($p=0.001$), ağrı ($p=0.000$), dispne ($p=0.000$) ve iştahsızlık ($p=0.000$) puanları ise daha düşüktü

SF-36 anketi alt ölçeklerinin tümünün puanları hasta grubuna göre kontrol grubunda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.000$).

Kontrol grubunun HAD anketi alt ölçeklerinde anksiyete ve depresyon puanları normal; PG-SGA puanları 0-1 olup hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.000$).

8. HASTALARIN ÖZELLİKLERİNİN VE BİYOKİMYASAL DEĞERLERİNİN YAŞAM KALİTESİ ANKETLERİ VE BESLENME DURUMU İLE İLİŞKİSİ

EORTC-QLQ-C30, SF-36, HAD anketlerinin alt ölçekleri ve beslenme durumu, 55 yaş altı ve üstü hastalar arasında değerlendirildiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı.

EORTC-QLQ-C30 ve SF-36 anketinin alt ölçeklerine bakıldığında, tanı anında kilo kaybı olan hastaların fiziksel (sırasıyla $P=0.008$, $p=0.032$) ve rol fonksiyon (sırasıyla $P=0.009$, $p=0.048$) puanları, olmayanlara göre daha düşüktü. Tanı anında kilo kaybı olan hastaların yorgunluk ($p=0.010$), dispne ($p=0.032$) ve iştahsızlık ($p=0.013$) puanları da daha yüksek saptandı. Bununla birlikte, HAD ve beslenme durumu anketleri ile kilo kaybı arasında bir ilişki saptanmadı.

Albumin düşüklüğü olanlarda, EORTC-QLQ-C30 anketinin alt ölçeklerinden olan fiziksel fonksiyon puanları daha düşüktü ($p=0.006$). Ancak, SF-36, HAD ve beslenme durumu anketleri ile albumin düzeyi arasında bir ilişki bulunmadı.

CRP düzeyleri yüksek olan hastaların EORTC-QLQ-C30 anketinin alt ölçeklerinden olan kavrama fonksiyon ($p=0.021$) puanları ve HAD anketi alt ölçeklerinden depresyon ($p=0.010$) puanları daha yüksek; EORTC-QLQ-C30 anketi alt ölçeklerinden dispne ($p=0.040$) puanları, SF-36 anketinin alt ölçeklerinden fiziksel fonksiyon ($p=0.040$), ağrı ($p=0.032$), enerji ($p=0.037$), rol kısıtlılığı (emosyonel sorunlara bağlı) ($p=0.034$), mental sağlık ($p=0.005$) puanları ise istatistiksel olarak daha düşüktü. Beslenme durumu anketi ile CRP düzeyi arasında bir ilişki bulunmadı.

LDH düzeyleri yüksek olanların EORTC-QLQ-C30 anketinin alt ölçeklerinden olan fiziksel ($p=0.011$), rol ($p=0.005$), kavrama ($p=0.008$), duygusal fonksiyon ($p=0.003$) puanları ve SF-36 anketinin alt ölçeklerinden fiziksel ($p=0.013$) ve rol fonksiyon ($p=0.038$) puanları daha düşük; EORTC-QLQ-C30 anketi alt ölçeklerinden olan yorgunluk ($p=0.003$), ağrı ($p=0.008$), bulantı-kusma ($p=0.031$), dispne ($p=0.010$), iştahsızlık ($p=0.038$) puanları ise daha yüksekti. HAD ve beslenme durumu anketi ile LDH düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı.

Ferritin düzeyleri yüksek olanların EORTC-QLQ-C30 anketi alt ölçeklerinden olan fiziksel ($p=0.047$) ve rol fonksiyon ($p=0.027$) puanları ile SF-36 alt ölçeklerinden olan fiziksel fonksiyon ($p=0.028$) puanları daha düşük bulundu. HAD ve beslenme durumu anketi ile ferritin düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı.

Kortizol düzeyleri yüksek olanların SF-36 anketi alt ölçeklerinden genel sağlık algılama ($p=0.026$) ve sosyal fonksiyon puanı ($p=0.043$) daha yüksekti. EORTC-QLQ-C30, HAD ve beslenme durumu anketi ile kortizol düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı.

Histolojik tip, anemi, lökositoz, sigara kullanımı ve insülin direnci açısından değerlendirildiğinde, EORTC-QLQ-C30, SF-36, HAD anketleri alt ölçekleri ve beslenme durumu ile aralarında bir ilişki saptanmadı.

Progresyonu olan hastaların EORTC-QLQ-C30 anketi alt ölçeklerinden uykusuzluk ($p=0.003$) ve anksiyete ($p=0.008$) puanı daha yüksek; sosyal fonksiyon ($p=0.045$) puanı ise daha düşük bulundu. İzlem sonunda yaşayan ve ölen hastaların EORTC-QLQ-C30, SF-36, HAD anketlerinin alt ölçekleri ve beslenme durumu açısından aralarında bir ilişki saptanmadı.

9. ADİPONEKTİN, LEPTİN, GHRELİN VE RESİSTİNİN YAŞAM KALİTESİ ANKETLERİ VE BESLENME DURUMU İLE İLİŞKİSİ

Adiponektin düzeyi yüksek olan hastaların EORTC-QLQ-C30 anketi alt ölçeklerinden yorgunluk ($p=0.025$) ve ağrı ($p=0.010$) puanı daha düşük, SF-36 anketi alt ölçeklerinden fiziksel fonksiyon ($p=0.016$) puanı daha yüksek, HAD anksiyete puanı ise normal bulundu. Adiponektin düzeyi ile beslenme durumu arasında ilişki saptanmadı.

Leptin düzeyi ile EORTC-QLQ-C30, SF-36, HAD anketleri ve beslenme durumu arasında bir ilişki saptanmadı.

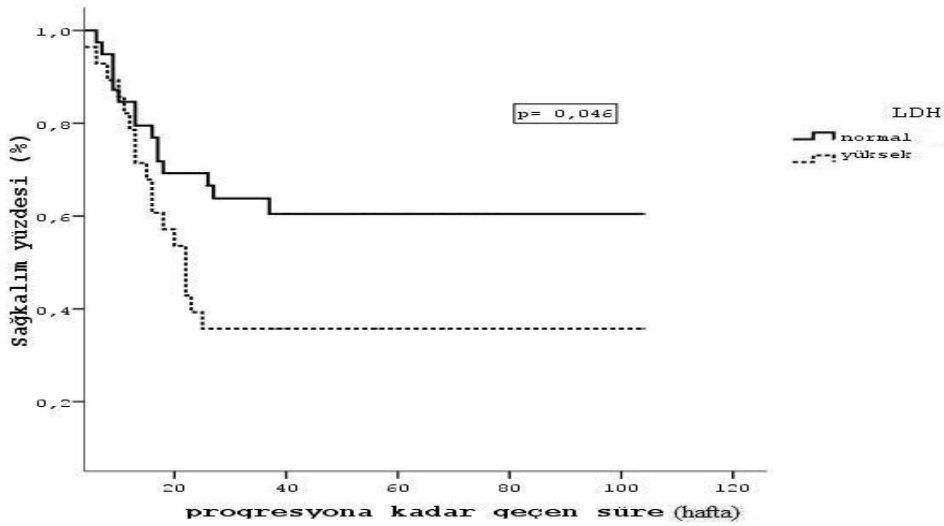
Resistin düzeyi yüksek olan hastaların EORTC-QLQ-C30 alt ölçeklerinden global yaşam kalitesi ($p=0.050$) puanı daha düşük, SF-36 alt ölçeklerinden genel sağlık algılaması ($p=0.044$) ve sosyal fonksiyon ($p=0.020$) puanı daha yüksek bulundu. HAD anketi ve beslenme durumu ile arasında bir ilişki saptanmadı.

Ghrelin düzeyi düşük olan hastaların EORTC-QLQ-C30 alt ölçeklerinden fiziksel ($p=0.004$) ve rol ($p=0.015$) fonksiyon puanları, SF-36 alt ölçeklerinden fiziksel fonksiyon ($p=0.006$), ağrı ($p=0.004$) ve mental fonksiyon ($p=0.003$) puanları daha yüksek; EORTC-QLQ-C30 alt ölçeklerinden yorgunluk ($p=0.002$) ve ağrı ($p=0.023$) puanları ise daha yüksek bulundu. Ayrıca bu hastaların HAD ölçeklerinden anksiyete ($p=0.023$) ve depresyon ($p=0.016$) puanları ile beslenme durumu ($p=0.026$) puanları normal bulundu.

10. SAĞKALIM ANALİZLERİ

Altmış yedi hastanın 33 ünde (%49.25) progresyon gelişti. Medyan progresyonsuz sağkalım oranı %50.7, medyan progresyonsuz sağkalım süresi ise 60 hafta bulundu (%95 CI: 49.2-70.7). Hastaların 1 yılda %50 sinin progrese olduğu tespit edildi. Olguların medyan tüm sağkalım oranı ise %40.3, medyan tüm sağkalım süresi 40 hafta bulundu (% 95 CI: 10.5-69.4). Hastaların 1 yıllık ve 2 yıllık sağkalımları sırasıyla % 45 ve % 19 idi.

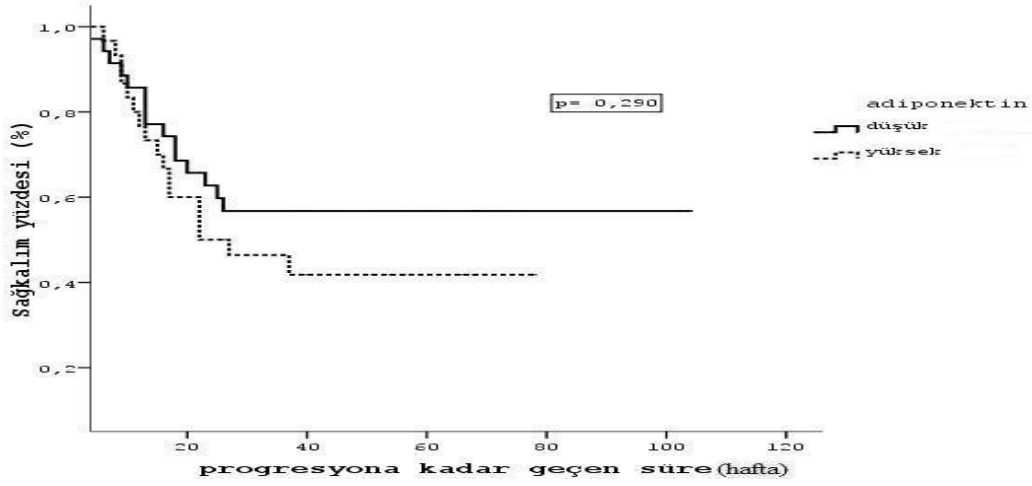
LDH düzeyi yüksek olan hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım süresi 22 hafta olup, normal olanlarda medyan progresyonsuz sağkalım süresine ulaşamadı ($p=0.046$). (şekil-1).



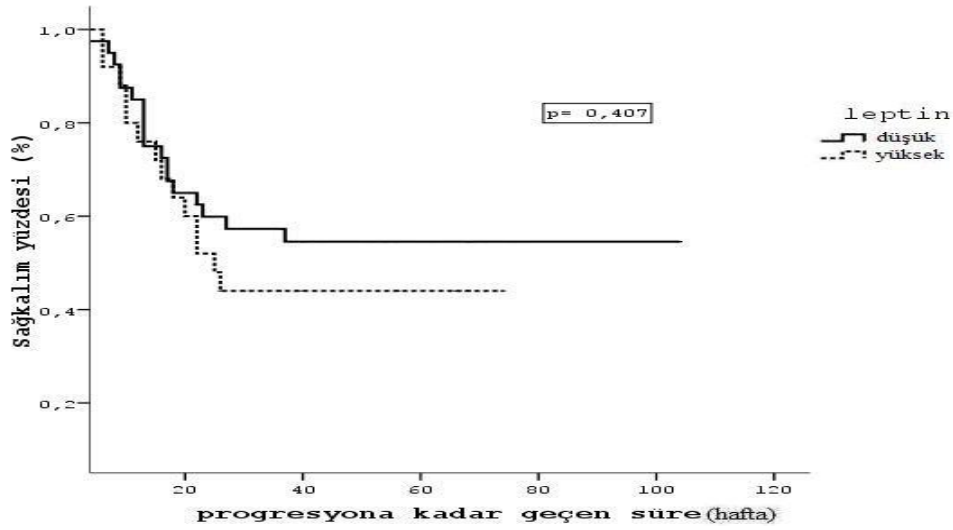
Şekil-1. LDH düzeyine göre progresyonsuz sağkalım eğrisi

Ferritin düzeyi yüksek olan hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım süresi 18 hafta olup, normal olanlarda medyan progresyonsuz sağkalım süresine ulaşamadı ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

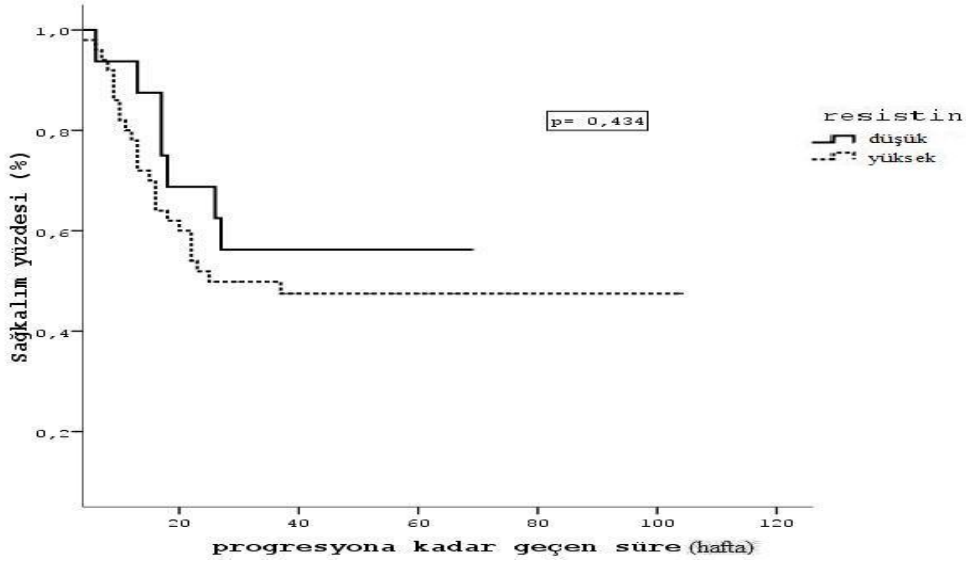
Adiponektin, leptin, resistin düzeyi yüksek olan hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım süresi sırasıyla 22, 25 ve 25 hafta olup, düşük olanlarda medyan progresyonsuz sağkalım sürelerine ulaşamadı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla şekil-2, şekil-3 ve şekil-4).



Şekil-2. Adiponektin düzeyine göre progresyonsuz sağkalım eğrisi

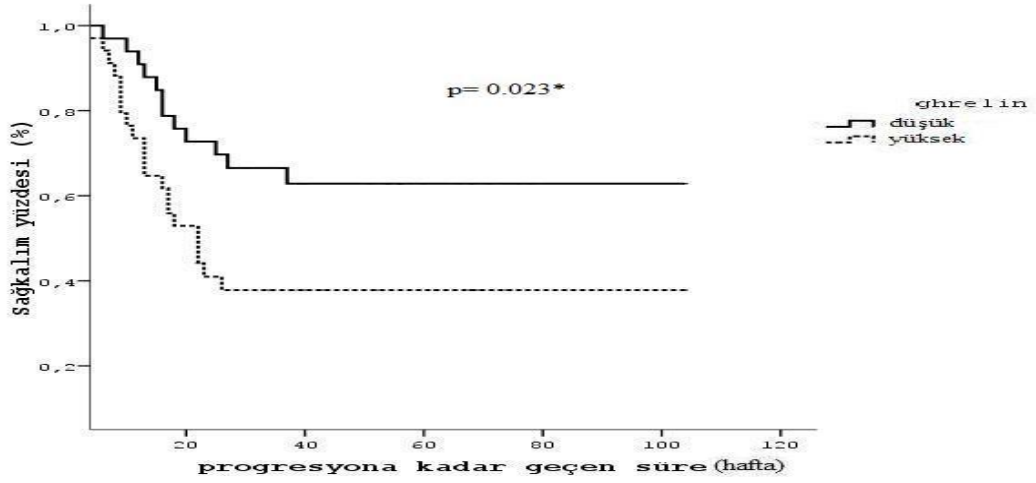


Şekil-3. Leptin düzeyine göre progresyonsuz sağkalım eğrisi



Şekil-4. Resistin düzeyine göre progresyonsuz sağkalım eğrisi

Ghrelin düzeyi yüksek olan hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım süresi 22 hafta olup, düşük olanlarda medyan progresyonsuz sağkalım süresine ulaşamadı ($p=0.023$) (Şekil-5)

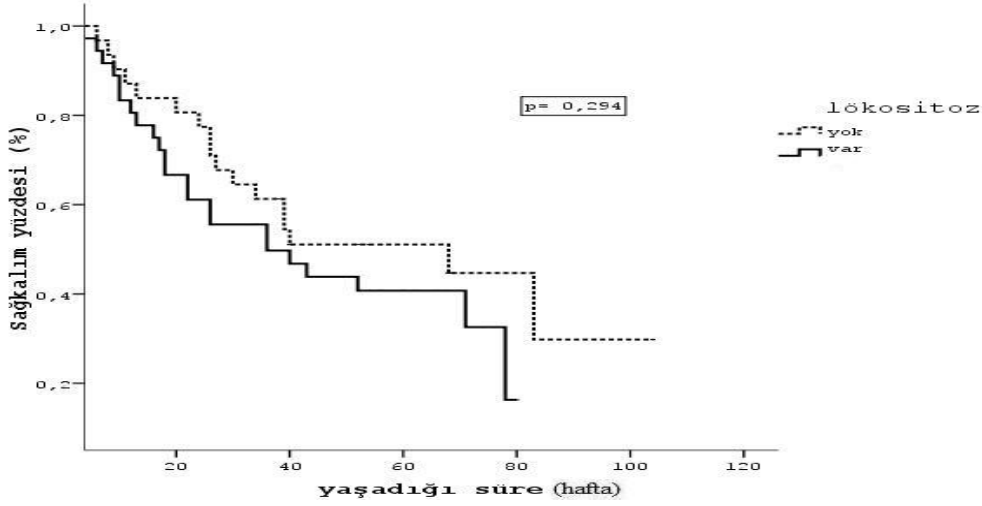


Şekil-5. Ghrelin düzeyine göre progresyonsuz sağkalım eğrisi

Alt grup analizlerine bakıldığında performans durumu, ek hastalık, tanı anında kilo kaybı, kaşeksi, anemi, lökositoz, trombositoz, CRP, kortizol, insülin direnci, sigara kullanımı açısından medyan progresyonsuz sağkalım sürelerine bakıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

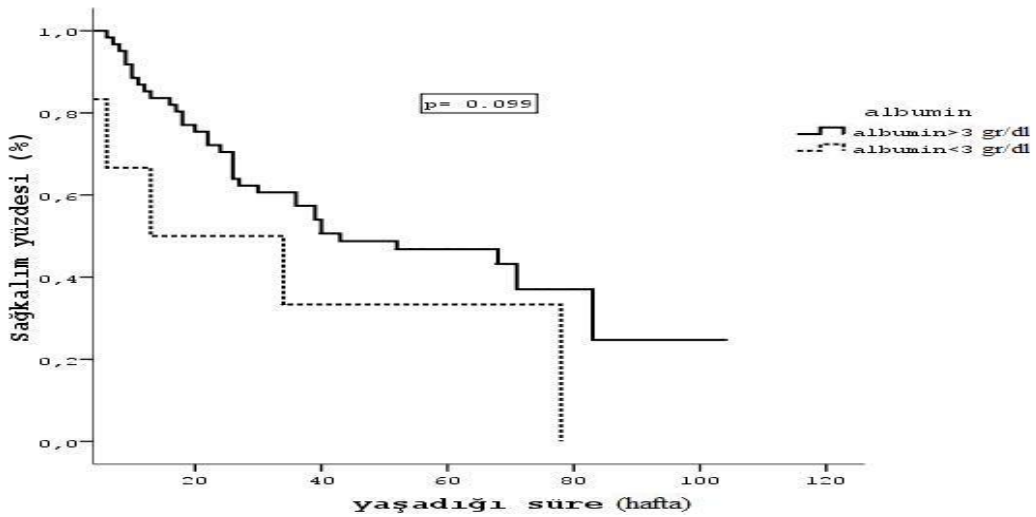
Medyan tüm sağkalım süreleri değerlendirildiğinde adenokarsinom alt tipine sahip olan hastalarda medyan tüm sağkalım süresi 34 hafta iken, skuamoz alt tipinde ve diğer alt tiplerinde 40 hafta olup istatistiksek olarak anlamlı değildi.

Lökositozu olmayan hastalarda medyan tüm sağkalım 68 hafta iken normal olanlarda 36 haftaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil-6)



Şekil-6. Lökosit düzeyine göre tüm sağkalım eğrisi

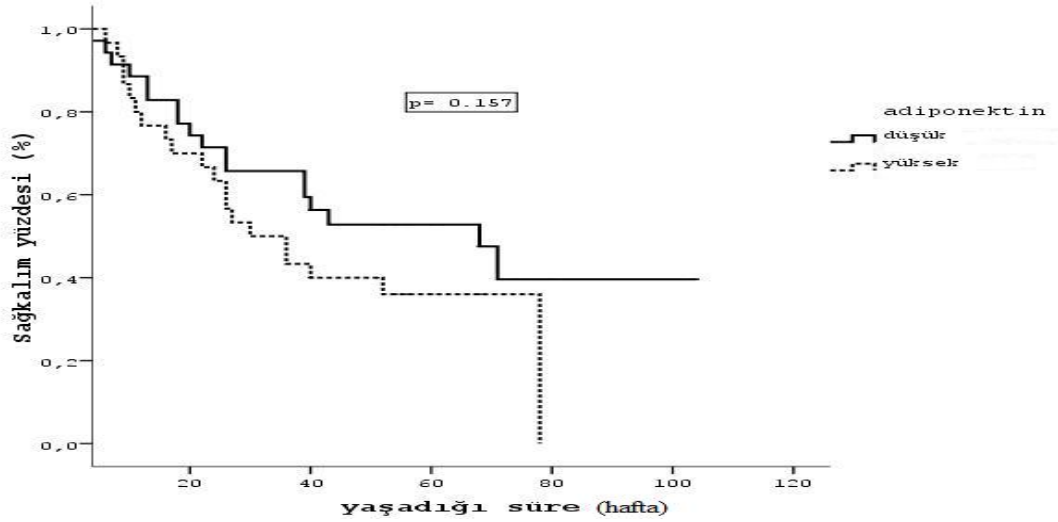
Albumini yüksek olan hastaların medyan tüm sağkalım süresi 43 hafta iken düşük olan hastaların 13 haftaydı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil-7).



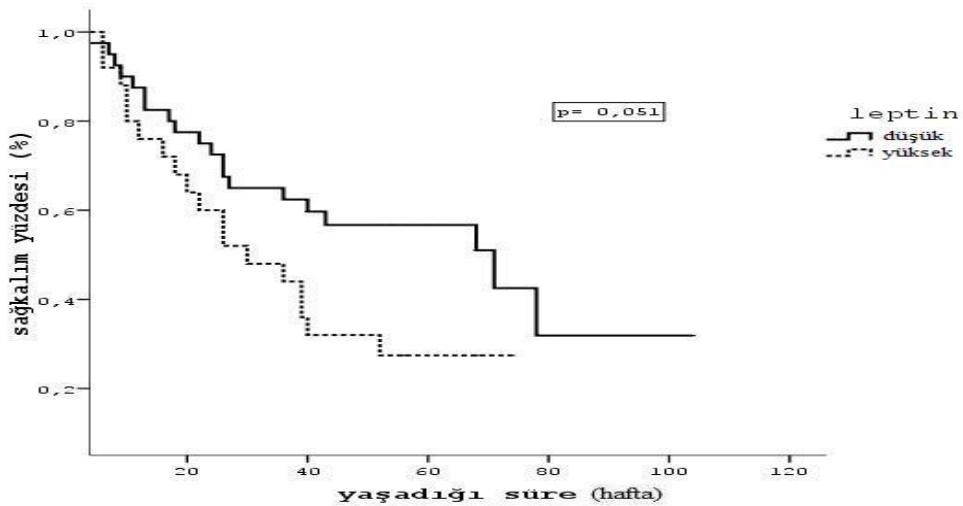
Şekil-7. Albumin düzeyine göre tüm sağkalım eğrisi

CRP si normal olan hastalarda medyan tüm sağkalım süresi 83 hafta iken yüksek olan hastalarda 39 hafta olmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi. Benzer şekilde LDH ve ferritin düzeyi normal olanlarda medyan tüm sağkalım süresi sırasıyla 71 ve 68 hafta iken, yüksek olan hastalarda sırasıyla 39 ve 26 hafta olmasına rağmen anlamlı farklılık bulunmadı.

Adiponektin ve leptin düzeyi düşük olan hastalarda medyan tüm sağkalım süresi sırasıyla 68 ve 71 hafta olup, yüksek olan hastalarda ise 30 haftaydı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla Şekil-8 ve Şekil-9).

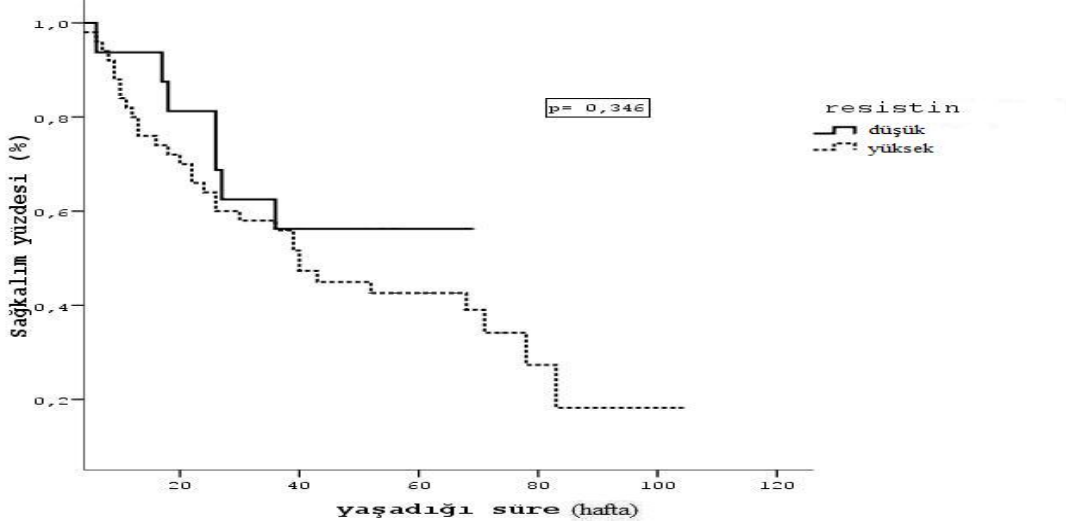


Şekil-8. Adiponektin düzeyine göre tüm sağkalım eğrisi



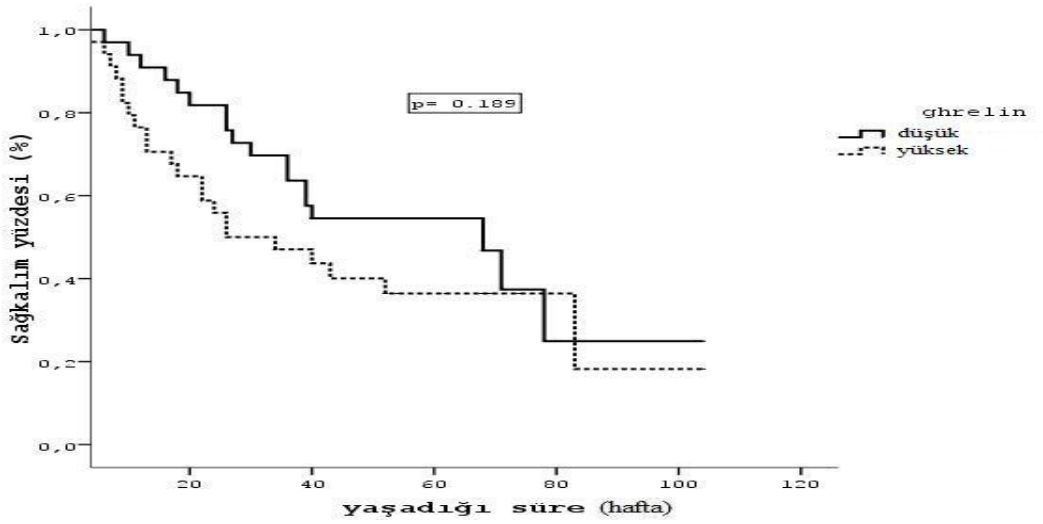
Şekil-9 .Leptin düzeyine göre tüm sağkalım eğrisi

Resistin düzeyi yüksek olan hastalarda medyan tüm sağkalım süresi 40 haftayken düşük olan hastalarda medyan tüm sağkalım süresine ulaşılamadı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil-10).



Şekil-10. Resistin düzeyine göre tüm sağkalım eğrisi

Ghrelin düzeyi düşük olan hastalarda medyan tüm sağkalım süresi 68 hafta olup yüksek olan hastalarda ise 26 hafta bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlılık yoktu (Şekil-11).



Şekil-11. Ghrelin düzeyine göre tüm sağkalım eğrisi

Alt grup analizlerine bakıldığında 55 yaş altı ve üstü, histolojik tip, ek hastalık, performans durumu, tanı anında kilo kaybı, anemi, lökositoz, trombositoz, kortizol, insülin

direnci, sigara kullanımı açısından medyan tüm sağkalım sürelerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

11. PROGRESYONU VE SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde, yaşın, cinsiyetin, histolojik tipin, performans durumunun, tanı anında kilo kaybının, kaşeksinin, aneminin, lökositozun, trombositozun, albumin düşüklüğünün, CRP yüksekliğinin ve insülin direncinin progresyonu etkilemediği, ancak LDH yüksekliğinin (5.6 kat, $p=0.017$), ferritin yüksekliğinin (5.1 kat, $p=0.023$), ghrelin yüksekliğinin (7.7 kat, $p=0.005$) etkilediği saptandı.

Tüm sağkalımı etkileyen faktörler arasında ise leptin düşüklüğü (6.4 kat, $p=0.011$), ferritin yüksekliği (3.7 kat, $p=0.052$), kortizol yüksekliği (5.4 kat, $p=0.019$) anlamlı bulundu. Diğer faktörlerde istatistiksel bir anlam kaydedilmedi.

12. YAŞAM KALİTESİ VE BESLENME DURUMUNUN SAĞKALIM VE PROGRESYONA ETKİSİ

EORTC-QLQ-C30 anketi alt ölçeklerinden fiziksel, sosyal ve rol fonksiyon, ağrı, bulantı-kusma, global yaşam kalitesi, dispne, yorgunluk, iştahsızlık, uykusuzluk, kabızlık, ishal ve mali zorluk puanlarının sağkalım süreleri üzerine bir etkisinin bulunmadığı tespit edildi. Kavrama fonksiyon puanı yüksek olanların hem genel sağkalım hem de progresyonsuz sağkalım süresi daha uzundu ($p=0.001$ ve $p=0.001$).

SF-36 anketi alt ölçeklerinin ortalama genel ve progresyonsuz sağkalım sürelerine bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

HAD anketi alt ölçeklerinden anksiyete puanlarına bakıldığında, anksiyete puanlarındaki yüksekliğin genel ve progresyonsuz sağkalım süreleri üzerine bir etkisi saptanmadı. Depresyon puanlarına bakıldığında da, yüksek puanların genel ve progresyonsuz sağkalım süreleri üzerine bir etkisi olmadığı görüldü.

Beslenme durumunu değerlendiren PG-SGA anketinin puanlarına bakıldığında genel ve progresyonsuz sağkalım süreleri üzerine bir etkisi bulunmadı. Sonuç olarak, EORTC-QLQ-C30, SF-36, HAD anketi alt ölçek puanlarının ve PG-SGA puanlarının progresyon ve sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Çalışmamızda ileri evre KHDAK hastalarında adiponektin, leptin, resistin ve ghrelin değerlerinin beslenme durumu ve yaşam kalitesi ile olan ilişkisini araştırdık. Hastaların adipokin düzeylerinin değerlendirilmesi, beslenme durumlarının ortaya konması ve eş zamanlı anketlerle yaşam kalitesinin değerlendirilmesi ve birbirleri ile olan ilişkisini ortaya koyması açısından literatürde benzeri olmayan ve literatüre katkı sağlayacak bir çalışma olmasını amaçladık.

Akciğer kanseri, görülme sıklığı ve ölüm oranının giderek artması nedeniyle tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur ve her iki cinste de kansere bağlı ölümlerin başında gelmektedir. Akciğer kanserinin %85 ini KHDAK oluşturmakta ve bunun da büyük bir kısmı ileri evrede tespit edilmektedir. Her iki cinste de akciğer kanseri görülme yaşı benzer ve en sık 65-75 yaş arasıdır (92). En sık görülen histolojik tip adenokarsinom (%30-35), ikinci sıklıkta ise skuamoz hücreli karsinom olmasına rağmen ülkemizde en sık skuamoz hücreli alt tip görülmektedir. Bizim çalışmamızda tanı yaşı ortalaması 62.9 ± 8.7 olup, literatüre göre biraz düşük bulundu. Erkek hastalarda sıklıkla görülmekle birlikte, ülkemiz verilerine uygun olarak skuamoz hücreli karsinom alt tipi daha fazlaydı. Akciğer kanserinin etiopatogenezinde en çok suçlanan faktörlerden biride sigaradır (93) ve bizim hastalarımızın da % 80.6 sı sigara kullanmaktaydı.

Akciğer kanserli hastaların % 90'ından fazlası başvuru sırasında yakınma tanımlamaktadır. Bir çalışmada akciğer kanserli hastaların sadece % 6'sının yakınmasız olduğu, % 27'sinin primer tümör ile ilişkili yakınmalar, % 27'sinin iştahsızlık ve kilo kaybı gibi nonspesifik sistemik yakınmalar ve % 32'sinin ise metastaz düşündüren yakınmalar tanımladığı rapor edilmiştir (94). Bizim çalışmamızda anamnez, yaşam kalitesi ve beslenme durumunu değerlendiren anketlere göre hastaların başvuruda %92.5 unun yakınması olup 55'inde kilo kaybı (% 74.6), 18'inde yorgunluk (% 26.9), 1'inde iştahsızlık (% 1.5), 17'sinde ağrı (% 25.4), 2'sinde dispne (% 3), 1' inde bulantı-kusma (% 1.5), 20'sinde balgam (% 29.8), 15'ünde hemoptizi (%22.3) şikayetleri mevcuttu. Çalışmamızda en fazla kilo kaybı şikayeti olup 2.sırada balgam yer alırken, yapılan çalışmalarda en fazla dispne (%50-60) şikayeti olup 2.sırada hemoptizi şikayeti vardı (94,95). Yapılan çalışmalar da ileri evre akciğer kanserlerinde yapılmış olup histolojik tip ayırımı yapılmamış.

Çalışmamızda kanser hastalarında beklenildiği gibi katabolik sürece bağlı olarak VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, kol çevresi, triceps kalınlığı, hemoglobin ve albumin değerleri kontrol grubuna göre düşük bulundu. VKİ hariç diğerleri anlamlıydı. Hasta grubunda yine beklendiği üzere inflamatuvar süreçte akut faz reaktanları olarak bilinen lökosit, trombosit, CRP, LDH, ve ferritin değerleri ise anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Çalışmamızda hb düşüklüğü, lökositoz ve trombositoz ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri arasında bir ilişki saptanmadı. Ancak KHDAK hastalarda yapılan bir çalışmada hemoglobin düşüklüğü, lökositoz ve trombositoz ile kötü sağkalım arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (96). Yüksek beyaz küre sayısının, kemik iliğindeki tümör hücre yükünü veya olası subklinik enfeksiyonu artırarak ya da tümör hücrelerinden salgılanan tanımlanmamış sitokin, kemokinlerin dolaşıma verilmesi ile sağkalım üzerine olumsuz etki yaptığı düşünülmektedir (97).

Bir diğer laboratuvar parametresi olan LDH, güçlü bir prognostik faktör olup, KHDAK'lı hastaların değerlendirildiği pek çok çalışmada sağkalımla anlamlı ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (97-99). İleri evre KHDAK hastalarında yapılan bir çalışmada LDH yüksekliğinin progresyonu ve sağkalımı kötü etkilediği gösterilmiş ve LDH yüksekliği olan hastaların sağkalımı 48 hafta bulunmuştur (99). Bizde çalışmamızda benzer olarak LDH yüksekliğinin progresyonu etkilediği ve LDH değeri yüksek olan hastaların medyan tüm sağkalımının 39 hafta olduğu saptandı

Literatürde, akciğer kanserli hasta grubunda yapılan bir çalışmada yüksek ferritin düzeyleri ile düşük sağkalım arasında bir ilişki olduğu ve bu hastaların ortalama sağkalım süresinin 24 hafta olduğu gösterilmiştir (100). Bizim çalışmamızda da benzer olarak ferritin yüksekliği ile progresyon ve sağkalım arasında bir ilişki bulundu ve ferritin değeri yüksek olan hastaların medyan tüm sağkalım süresi 18 hafta saptandı.

Kanser hastalarında prognoz üzerine etkili birçok faktör vardır. İleri evre hastalıkta prognoz üzerine etkili faktörler arasında hastalığın yaygınlığı, kilo kaybı ve kötü performans durumu en önemli prognostik faktörler olarak tanımlanmaktadır (101,102). Çalışmaya aldığımız hastaların %86.6'sının performans durumu 0-1 idi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede performans durumunun progresyonu ve sağkalımı etkilemediği görülmüştür. Yine tanı anında kilo kaybının olması bizim çalışmamızda progresyonu ve sağkalımı

etkilemediği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, büyük olasılıkla hasta sayımızın az olmasından kaynaklanmaktadır.

İleri evre kanser hastalarında kemoterapi ve radyoterapi tedavilerinin iyi yanıtlarına rağmen olguların ancak %30-35 inde 12 aylık ve % 11 inde ise 24 ay yaşam süresi bulunmuştur.(103) Amerika Birleşik Devletlerinde 1999-2006 yılı veri değerlendirmesine göre 5 yıllık sağkalım %15.8 , evrelere göre bakıldığında ileri evrede % 3.5 olarak raporlanmıştır (104). Bizim çalışmamızda ise 1 yıllık sağkalımı % 45, 2 yıllık sağkalımı ise %19 olup, literatüre yakın sonuçları içermektedir.

Kanser kaşeksisinin bugün için genel kabul gören bir tanımı olmamakla birlikte başlıca semptomları kilo kaybı ve anoreksidir. Kilo kaybı ne kadar olduğu zaman kaşeksi olarak adlandırılacağı da net olmamasına karşın, hastalık öncesi kilonun %10'undan fazla, son 6 ayda %10'dan fazla, hastalık öncesi kilosunun % 5'inden fazla, son 6 ayda % 5'den fazla, son 6 haftada % 5'den fazla, son 2 haftada % 5'den fazla kilo kaybı tanımlamaları yer almaktadır. Genel görüş ve çalışmalarda kullanılan son 6 ayda olan kilo değişiklikleridir (105). Bizim çalışmamızda son 6 ayda %10 dan fazla kilo kaybı olması kilo kaybı olarak tanımlandı.Kilo kaybı olan hastalarımız tüm hastalarımızın %62.7'sini oluşturmaktaydı.

Çalışmamızda tanı anında kilo kaybı olan hastalarda bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, triceps kalınlığı, kol çevresi, VKİ, albumin düzeyi, hb düzeyi düşüktü. Çalışmamıza benzer olarak kilo kaybı olan KHDAK hastalarda yapılan bir çalışmada da kilo kaybı ile düşük albumin ve hb düzeyi arasında ilişki bulunmuştur (104). Aynı çalışmada kilo kaybı ile yüksek CRP düzeyi arasında bir ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da kilo kaybı olan hastalarda albümin düzeyi anlamlı derecede daha düşük, CRP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yüksekliğe sahipti. Yine hemoglobin düzeyindeki hafif düşme ise anlamlı değildi.

Adiponektin adiposit dokudan salınan bir proteindir. Adiponektinin fizyolojik rolü tam olarak ortaya konulmamış olmakla birlikte, endotelial hücreler ve makrofajlarda, antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu; hipertansiyon, diyabet ve metabolik sendrom varlığında serum adiponektin düzeylerinin azaldığını gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (106-108).

Çalışmamızda adiponektin düzeyleri 55 yaş üzerinde yüksek, kadınlarda ve anemisi olanlarda düşük bulundu. Meme ve kolon kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada ise ilerlemiş yaş ve kadın cinsiyetin yüksek adiponektin düzeyleri ile ilişkisi olduğu belirtilmektedir (109). Benzer olarak gastrik kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada da, adiponektin düzeyi ile yaş, histolojik tip ve evre arasında bir ilişki saptanmazken, erkeklerde düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur (34). KHDAK hastalarda yapılan bir çalışmada da bizim çalışmamıza benzer olarak yüksek adiponektin düzeyleri ile ileri yaş arasında bir ilişki saptanmıştır (110).

Adiponektin düzeyleri ile kilo arasında ters bir ilişki vardır. Obezlerde düşük adiponektin düzeyleri varken, anoreksiya nevroza ve kilo kaybında yüksek adiponektin düzeyleri tespit edilmektedir (111,112). Düşük adiponektin değerleri, insülin resistansı ve diyabet gelişimi ile de ilişkilidir (113,114). Adiponektin TNF- α nın etkisini bloke eder. Adiponektin düzeylerinin düşük olması tümör hücre proliferasyonu üzerindeki TNF- α 'nın etkisini arttırarak karsinogenezde rol oynar. Birçok çalışmada düşük adiponektin düzeyi ile meme, endometrium ve gastrik kanser riski arasında ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmalarda düşük adiponektin düzeyinin nedeni olarak TNF - α gibi sitokinlerle down regulasyona uğradığı görüşüdür (34,52,115). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda adiponektin değeri düşük bulundu ancak hasta sayımız az olduğu için anlamlı değildi. Tanı anında kilo kaybı olan hastalarda ise adiponektin düzeyi yüksek idi ancak bu yükseklik de anlamlı değildi. Adiponektin vücut yağındaki değişime (azalmaya) fizyolojik yanıt sonucu yada mevcut katabolik süreçte anti-inflamatuar rolü nedeniyle kompensatuar olarak artmış olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda, adiponektin değeri ile VKİ, insülin direnci arasında bir ilişki saptanmadı. Kaşeksinin adiponektin düzeyi artışı ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Artmış adiponektinin kaşeksinin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu kesin olarak anlamak için bu konuda moleküler düzeyde daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Yine çalışmamızda adiponektin düzeyinin progresyon ve sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi olmamakla birlikte, adiponektin düzeyi düşük olan hastaların medyan tüm sağkalım süresi daha uzundu. KHDAK hastalarda yapılan bir çalışmada ise adiponektin düzeyleri ile tüm sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında bir ilişki bulunmamıştır (110).

Wolf ve arkadaşlarının 14 meme kanseri, 26 kolorektal kanser ve 22 sağlıklı kontrol grubunda yaptığı bir çalışmada hastaların 22'si kaşektik ve 18'i non-kaşektik olup, kaşektik

grupta bizim çalışmamızla benzer olarak adiponektin değerleri daha yüksek bulunmuştur (109). Adiponektin düzeyinin yüksekliğinin kanser kaşeksisinde daha çok iskelet kası kaybının olup adipoz dokunun korunmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Kilo kaybı olan ileri evre KHDAK'lı hastalarda adiponektin ve sistemik inflamatuvar yanıt arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada hasta grubunda adiponektin ve leptin değerleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Yine aynı çalışmada düşük adiponektin ve leptin ile düşük triceps kalınlığı arasında bir ilişki saptanırken, adiponektin ile IL-6 ve CRP arasında bir ilişki saptanmamıştır. Kanser hastalarında yağ dokusu kaybına bağlı olarak triceps kalınlığının düşüklüğünün leptin ile ilişkili olduğu normal hastalarda kilo kaybını takiben adiponektinin leptinin etkisini antagonize edebileceği belirtilmiş, bunun sonucunda adiponektinin sistemik inflamatuvar yanıt ve kanser kaşeksisine direkt katkısının az olduğu, kilo kaybı olan hastalarda adiponektin üretiminin normal olduğu ve anormal yağ metabolizmasında major bir rol oynamasının olası olmadığı düşünülmüştür (116).

Adiponektinin KHDAK'deki inflamatuvar süreçteki ve kanser kaşeksisindeki rolünü araştıran, bu peptidin diagnostik ve prognostik bir belirteç gibi kullanılabilirliğini inceleyen başka bir çalışmada, hasta ve sağlıklı kontrol grubunda bazal adiponektin değerleri birbirine yakın bulunmuştur (110). Çalışmamıza benzer olarak ileri yaşı olanlarda adiponektin düzeyi daha yüksek saptanmış ve adiponektin ile kilo kaybı arasında bir ilişki bulunmamıştır. Yine adiponektin değerlerinin bizim çalışmamıza benzer olarak, tüm sağkalım ve progresyona kadar geçen süre ile ilişkisi saptanmamıştır (110). Adiponektinin anti-inflamatuvar bir hormon gibi etkinliği varsa KHDAK'de düzeyinin azalmış olması beklenir hipotezine uymayan bu sonuç bu peptidin kanser inflamasyonunda direkt bir rolü olmadığını yada diğer proinflamatuvar sitokinlerin bilinmeyen etkilerine bağlı olarak nötröle edildiğini düşündürmektedir.

Yetmiş beş gastrik kanser tanılı hastada yapılan bir çalışmada, adiponektin değeri hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuş ve düşük adiponektin düzeyleri gastrik kanser için bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (34). Nutrisyonel durumun adiponektin düzeylerini etkileyebileceği, ancak bu çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında albumin, protein ve kan lipidleri değerleri açısından farklılık olmadığı için adiponektin değeri üzerine nutrisyonel durumun bu çalışmada etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Bizim hasta grubumuzda albumin değerleri düşük olup adiponektin düşüklüğü ile arasında bir ilişki bulunmamıştır. Adiponektin

üretiminin inflamatuvar süreçte ve kaşekside düzeyi artan ve kanser hücrelerinden salınan TNF- α tarafından inhibe edildiği bu ve bir çok çalışmada gösterilmiştir (117,118). Adiponektinin endotel hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe ettiği, apoptozisi indüklediği için düşük adiponektin düzeyinin gastrik kanser için bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür (34). Çalışmamızda, diğer sitokinleri değerlendirmedığımız için bu sitokinlerle olan olası ilişkileri hakkında yorum yapamadık. Yine bu çalışmada düşük saptanan adiponektin düzeylerinin, kaşeksi patogenezinde rolünün ortaya konabileceği belirtilmiştir (34).

Bir çok kanser obezite ile ilişkilidir. Bu ilişki hiperinsülinemi ve insülin direnci ile açıklanabilir. Obez hastalarda artmış insülin düzeyleri ile düşük adiponektin düzeyleri arasında bir ilişki vardır ve birçok çalışmada da düşük adiponektin düzeyi ile endometrium, prostat, renal, kolon, meme kanseri riski arasındaki ilişki gösterilmiştir (119-125). İnsülin, etkisini insülin benzeri büyüme faktör-1(IGF-1) etkisini artırarak kansere yol açan bir ajan gibi gösterir (120). IGF-1 apoptozisi inhibe eder, vasküler endotelial büyüme faktörünü artırır. Yapılan deneysel çalışmalarda, gastrik kanser hücre serilerinin mitozunu artırdığı görülmüştür. Gastrik kanser hastalarında yapılan çalışmada yüksek IGF-1 değerleri bulunmuş, düşük adiponektin düzeyleri ile birlikteliğinin gastrik kanser karsinogenezine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (34).

Adiponektinin kolonik epitelyal kanser hücreleri üzerine de proinflamatuvar ve büyümeyi uyarıcı etkileri saptanmıştır. Yapılan prospektif bir çalışmada, plazma adiponektin düzeyi erkeklerde kolorektal kanser riskiyle ters ilişkili olarak bulunmuştur. Bu ilişki VKİ, bel çevresi, bel-kalça oranı ve fiziksel aktiviteden bağımsız bulunmuştur (122).

Dalamaga ve arkadaşları obezitenin multiple myeloma etyolojisindeki rolünden yola çıkarak, adipoz dokudan salınan adiponektinin lösemi gibi bazı malignitelere koruyucu rolü olabileceğini düşünmüşlerdir. Multiple myelomalı 73 hasta ile kontrol grubunun adiponektin düzeylerini karşılaştırmışlar ve düşük adiponektin düzeylerinin multiple myelom görülme riskini artırdığını ileri sürmüşlerdir (126).

Dalamaga ve arkadaşları tarafından myelodisplastik sendromlu (MDS) hastalarda total ve yüksek molekül ağırlıklı adiponektin, resistin düzeylerine bakılmış, bu hastalıkla olan ilişkileri araştırılmıştır. MDS tanısı konan 101 hasta 2004–2007 yılları arasında takip edilmiş

ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır (127). Hem total serum adiponektin düzeyi hem de yüksek molekül ağırlıklı adiponektin düzeyinin düşük bulunmasının yüksek MDS görülme riskini artırdığını ileri sürmüşlerdir. Ayrıca düşük resistin seviyelerinin de yüksek MDS görülme riski ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (38).

Visseral yağ dokusuna göre subkutan yağ dokusunda üretimi daha fazla olan leptin düzeyleri en iyi beden kütle indeksi ve vücut yağ oranıyla pozitif korelasyona sahiptir (38). Bizim çalışmamızda kaşeksisi olan hastalarda leptin düzeyi düşük bulundu. Düşük VKİ ve diğer antropometrik ölçümleri olan hastaların da leptin düzeyi düşüktü. Çalışmamızda hasta grubunda ve tanı anında kilo kaybı olanlarda leptin düzeyleri daha düşük, VKİ >25 olan ise daha yüksekti. Leptin düzeyi literatürle uyumlu olarak kadınlarda daha yüksek bulundu. İnsülin direnci ile leptin arasında pozitif korelasyon olup, insülin direnci olan hastalarda leptin değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Yapılan bir çalışmada da adipoz doku miktarından bağımsız olarak leptin konsantrasyonu insülin direnci olan kişilerde insülin duyarlı kişilere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (100).

Leptin seviyeleri ile kanser ve kanser kaşeksisi arasındaki ilişki kanser türlerine göre değişmekle birlikte net olarak ortaya konmamıştır. Leptin düzeyleri gastrointestinal ve pankreas kanseri hastalarında düşük saptanırken, meme ve jinekolojik kanserlerde yüksek saptanmıştır (128,129). Bazı çalışmalarda düşük leptin düzeyleri ile kanser kaşeksisi arasında bir ilişki bulunurken bazı çalışmalarda bu ilişki saptanmamıştır (128,129). Yetmiş altı ileri evre KHDAK hastanın ve 30 sağlıklı kontrol grubunun yer aldığı bir çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde VKİ ve serum leptin seviyeleri hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuş (130). Anoreksi, hiperkatabolizma ve birçok sitokinin yer aldığı akut faz yanıtının kanser ve kanser kaşeksi patogenezinde rol aldığı düşünülürse, artmış leptin düzeylerinin patogeneizde rolü olabileceği beklenmelidir. Kanser kaşeksisi patofizyolojisinde yer alan proinflamatuvar bir sitokin olan TNF-alfa ve IL-1 tarafından leptin ob gen aşırı ekspresyonu ile açıklanmıştır. Ancak bu çalışma ve bizim çalışmamızda akut faz reaktanları (CRP, ferritin,trombosit) arttığı halde bu hipotezin tersine leptin seviyeleri artmamıştır. Sonuçlar göstermektedir ki bizim çalışmamızda leptin üretimi, her ne kadar çalışmamızda TNF- α , IL-6, IL-2 gibi sitokinler değerlendirilmemiş olsa da inflamatuvar süreçle tetiklenmemekte gibi görünmekte ve leptin seviyesi daha çok yağ dokusu ile korelasyon gösteriyor gibi görünmektedir. Beslenme durumunun ve yağ dokusu kaybının göstergesi olan albumin, VKİ ve diğer antropometrik ölçümlerin leptin ile pozitif korelasyon göstermesini

bunun ispatı olarak gösterebiliriz. Artmış akut faz reaktanlarını düşük leptin düzeyi ve kötü beslenme durumu ile ilişkilendirebiliriz. Leptini akut faz mediatörü olarak değil de, beslenme durumunu gösteren bir belirteç olarak kabul edebiliriz. Bu hipotezimiz kaşeksi ile seyreden kronik obstruktif akciğer hastalığı ve kronik kalp yetmezliği ilgili yapılan çalışmalarla da desteklenmiştir (131,132).

Kilo kaybı olan 20 KHDAK hasta ve 13 sağlıklı kontrol grubunda yapılan bir çalışmada, adiponektin ve leptin değerleri ölçülmüş, hasta grubunda adiponektin ve leptin değerleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada triceps kalınlığı, leptin ve adiponektin ile anlamlı olarak korele bulunmuştur. Yine bu çalışmada, kilo kaybı, IL-6 ve CRP, ne adiponektin değeri ne de leptin değeri ile korele bulunmamıştır (116). Adipokin üretimlerinin normal olduğu, hem anormal yağ metabolizmasındaki rolü hem de sistemik inflamatuvar yanıt varlığındaki rolü ile patogeneze yer alabileceği belirtilmiştir (116). Yine başka bir çalışmada da GIS kanserli kaşektik hastalarda leptin düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuş ve leptin düzeyi düşüklüğü hem adipoz hücrelerin kaybı hem de inflamatuvar sitokinlerin artışı ile ilişkilendirilmiştir (133).

Yirmi beş ileri evre mide, 19 ileri evre kolorektal kanserli ve 25 sağlıklı kontrol grubunda yapılan bir olgu kontrol çalışmasında, leptin değerleri hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Leptin değerlerinin cinsiyet, yaş, kilo kaybı ve VKİ ile ilişkisi bulunmamış, düşük leptin değerleri kilo kaybına sekonder gelişen vücut yağ kütlelerinin azalmasına bağlanmıştır. Sağlıklı insanlarda leptin düzeyleri azaldığı zaman hipotalamustan neuropeptid Y salgılanması artar ve sonuç olarak iştah artar, enerji kullanımı azalır. Ancak bu çalışmada hastalarda iştah artışı ve enerji kullanımı azalmamıştır. Bu bulguda böyle hastalarda düşük leptin değerine hipotalamusun yanıtında bir blok olabileceğini düşündürmektedir (129). Benzer bir çalışmada yine ileri evre üst GIS kanseri olan hastalarda yapılmıştır. Hasta grubunda ve kaşektik grupta leptin seviyeleri anlamlı olarak düşük, hasta grubunda IL-1 β ve IL-6 anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Kaşektik ve non-kaşektik hasta grubunda sitokin değerleri arasında bir fark bulunmamıştır. Bu yüzden kaşeksi patogenezinin artmış sitokin seviyesi ile açıklanamayacağını belirtmişler. Bu sitokinlerin leptin salınımını ve ekspresyonunu stimüle ederek yada leptinin hipotalamus üzerindeki negatif feedback etkisini taklit ederek beslenmenin uzun süreli inhibisyonuna neden olabileceğini öne sürmüşlerdir (133)

Yüz bir ileri evre KHDAK hastası (76 kilo kaybı olmayan ve 25 kilo kaybı olan) ile 51 sağlıklı kontrol grubunu içeren bir çalışmada da, çalışmamıza benzer olarak hasta grubunda ve kilo kaybı olan hastalarda tanı anında leptin değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (110). Hastaların leptin düzeyleri 3. ve 6. kemoterapi sonrası tekrar ölçülmüş ve leptin düzeylerinin kemoterapi sonrası anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Ayrıca, hastalık relaps ettiğinde de, leptin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Ancak kemoterapiye yanıt veren hastaların leptin değerleri diğer gruptan farklı bulunmamıştır. Tanı anındaki leptin seviyelerinin tüm sağkalım ve progresyona kadar geçen süre ile ilişkisi saptanmamıştır. Hastalık progresyonuna kadar geçen süre ile anlamlı korelasyon saptanmasa da, kilo kaybı ve kötü performansı olanların düşük sağkalıma yatkın oldukları görülmüştür (110). Bizim çalışmamızda sadece tanı anında ölçüm yapıldı, ancak hastaların kemoterapiye yanıtları, progresyonları ve sağkalımları izlendi. Leptin değeri yüksek olan hastaların medyan progresyonsuz sağkalım süreleri daha kısaydı ancak anlamlı değildi. Leptin değeri düşük olan hastaların ise medyan tüm sağkalımı daha fazlaydı ancak anlamlı değildi. Hasta sayımızın azlığı, 3. ve 6. kemoterapi sonrası ölçümlerin olmaması, çalışmamızı sınırlandırmaktadır.

KHDAK hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise leptin değerleri erken evrede anlamlı olarak daha yüksek saptanırken ileri evrede anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (134). Bir çok in vivo çalışmada, in vitro kanser hücre kültürlerinde (135) leptinin proliferatif ve anti-apoptotik etkilerinden dolayı leptin ve/veya onun reseptörleri ile kolorektal adenom (136), meme kanseri (137) ve melanom (138) arasındaki ilişki gösterilmiştir. Meme, over, mesane, endometrium ve hepatosellüler kanser hücrelerinde leptin reseptör ekspresyonları in vivo çalışmalarda gösterilmiştir (135,139) Bu çalışmalarda da leptin düzeylerindeki artış onun proliferatif özelliklerine bağlanmıştır. Ayrıca erken evrede kilo kaybına sekonder leptin salgısının kompensatuar olarak artmış olabileceği de ileri sürülmüştür. Literatür de KHDAK ile ilgili yapılan çalışmalar yeterli olmamakla birlikte, moleküler bir çalışmada, leptin geninin artmış ekspresyonu ve polimorfizmi artmış akciğer kanser riski ile ilişkili bulunmuştur (140) .

Postmastektomi radyoterapi uygulanan meme kanserli olgularda gelişen yorgunluğun derecesinin serum sitokin ve leptin düzeyleri ile ilişkisini inceleyen prospektif bir çalışmada hastaların radyoterapi (RT) öncesi ve sonrası leptin düzeyleri ölçülmüştür (141). Kanser Yorgunluk Skalası, HAD ve EORTC-QLQ-C30 anketleri yapılmıştır. RT sonrası hastaların yorgunluğunun arttığı, gelişen yorgunluğun yüksek leptin düzeyleri ile bağlantılı olduğu bulunmuştur. Leptinin vücut kütle indeksinden öte yağ kütlesi miktarı ile bağlantılı olduğu ve

proinflamatuvar sitokinlerle yakın ilişkili olduğu ve TNF- α sisteminin sistemik aktivasyonunun leptin salımında artışa yol açtığı bilinmektedir. Sistemik proinflamatuvar sitokin salınımına neden olabilecek farklı hastalık gruplarında artmış leptin düzeyleri ile halsizlik arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (142,143). Leptin aktivasyonunun proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β ve IL-6) ekspresyonunda artışa neden olduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (82). Leptinin belli işlevlerini de bu sitokinlerin kontrolü altında gerçekleştirdiği bilinmektedir. Büyüme hormonu endojen ligandı olan ghrelin, leptin aktivasyonu ve ilgili sitokinlerin ekspresyonunu inhibe etmektedir. (82). Bu çalışmada proinflamatuvar sitokinler RT'ye bağlı gelişen yorgunluğun oluşmasından sorumlu tutulmuş ve yüksek serum leptin düzeyli olgularda daha fazla yorgunluk görülmesi de bu şekilde açıklanmıştır. Bu durumda da RT'ye bağlı gelişen yorgunluğun başlangıç biyokimyasal sorumlusu proinflamatuvar sitokinlerden ziyade leptin olabileceği ve ilgili sitokinlerin radyoterapiye bağlı artışlarının yanı sıra leptin aktivasyonunun olası bir sonucu da olabileceği belirtilmiştir.

Çalışmamızda sigara içen hastalarda leptin düzeyi düşük bulundu. Literatüre baktığımızda bazı çalışmalar sigara içenlerde düşük leptin düzeyleri saptarken (144,145), bazıları yüksek leptin değerleri saptamışlardır (146). Hiçbir ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur (147).

Resistin özellikle glukoz homeostazi olmak üzere metabolizmanın regülasyonunda bir mediatör, adipogenezde bir regülatör ve inflamasyonda bir modülatör rolü olduğu öne sürülmüştür (148). İnsanlarda resistini üreten ve eksprese eden majör hücre popülasyonu periferik kan mononükleer hücreleri, makrofajlar ve kemik iliği hücreleridir. İn vitro olarak makrofaj stimülasyonu ve ekzojen endotoksin uygulanması resistin üretiminde artışa neden olmaktadır. Bunun sonucunda da, resistinin sepsisle ve diğer inflamatuvar hastalıklarla ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (149,150) Resistinin bu süreçteki yeri sistemik inflamatuvar yanıt, anjiogenez, hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve migrasyonun regülasyonunda rol oynayan TNF- α , IL-6, IL-10 gibi sitokinlerle güçlü resiprokal etkileşimlerle sistemik inflamatuvar yanıtta rol alması olarak düşünülmektedir (150).

Resistin ve kanser arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma vardır (151). Bizim çalışmamızda resistin düzeyi hasta grubunda ve erkeklerde yüksek bulundu. Tanı anında kilo kaybı olan hastalarda resistin düzeyi yüksek olmasına rağmen anlamlılık

bulunmadı. Yine CRP ve kortizol değeri yüksek olan hastalarda resistin daha yüksekti. Bu sonuçta resistinin inflamatuvar süreçte yer aldığını düşündürmektedir. Resistin ile yaş, insülin direnci ve VKİ arasında bir ilişki saptanmadı. Kırk bir meme kanseri ve 43 sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan bir çalışmada da hasta grubunda anlamlı olarak resistin değerleri yüksek bulunmuştur (152) Çalışmamıza benzer olarak ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada da resistin düzeyi hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (110). Burada artmış resistin düzeylerinin sadece adipoz doku kaynaklı olmadığı, inflamatuvar süreçte yer alan monosit aktivasyonuna da bağlı olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada resistinin yaş, cinsiyet, VKİ, hastalık evresi, tüm sağkalım ve progresyona kadar geçen süre ile ilişkisi saptanmamıştır. Artmış resistin düzeyleri kötü performans ile ilişkilendirilmiş ve tanı anında kilo kaybı olan hastalarda resistin değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (110) Bizim çalışmamızda tanı anında kilo kaybı olan hastalarda resistin değerinin yüksek olmasına rağmen anlamlılık bulunmamasını hasta sayımızın az olmasına bağlayabiliriz. Resistin değerlerinin kanser hastalarında kilo kaybı ile ilişkisini değerlendiren kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Tanı anında kilo kaybı olan hastalarda resistin değerinin yüksek olması resistinin bu hiperkatabolik süreçte rol alabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda resistin değeri yüksek olan hastaların medyan progresyonsuz sağkalım süresini daha kısa bulundu ancak progresyon ve sağkalım üzerine bir etkisi saptanmadı. Çalışmamız göstermektedir ki resistin kanser ve kanser kaşeksisinde proinflamatuvar bir sitokin gibi rol almaktadır ancak diagnostik ya da prognostik bir belirteç gibi kullanılması henüz mümkün olmamakla birlikte bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Ghrelinin kanserdeki inflamatuvar süreçte rolü henüz belirsizdir. Birçok çalışmada sitokin inhibisyonu yaptığından ve anti-proliferatif özelliğinden bahsedilmektedir (82,153). Bu çalışmalarda artmış ghrelin düzeylerinin, ghrelinin anti-inflamatuvar özelliklerine bağlı olarak kompensatuvar amaçlı olduğu düşünülmüştür. İn vivo bir model de eksojen verilen ghrelinin bağırsaktaki inflamatuvar cevabı inhibe ederek, mukozal immün toleransı yeniden sağladığı gösterilmiştir (154).

Çalışmamızda hasta grubunda ghrelin değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Bizim çalışmamıza benzer ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada da ghrelin değerleri hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur (110). Yine bizim çalışmamız

sonucunu destekleyen bir çalışmada da hepatosellüler adenokarsinomlarda yapılmış ve hasta grubunda ghrelin değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Akciğer, gastrik ve kolorektal kanserli hastalarda yapılan iki çalışmada da hasta gruplarında ghrelin değerleri daha yüksek olup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (154,155). Başka bir kolorektal kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada ise ghrelin hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (156). Bu farklılıkların ghrelinin farklı formlarından ve reseptörlerinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Ghrelin oreksojenik bir hormondur ve besin alımını azaltan leptine karşı antagonize etki gösterir. Periferal ghrelin verilmesi GH dan bağımsız mekanizmalarla pozitif enerji dengesine, kilo alımına ve iştahın artmasına neden olur (157). Ghrelin verilmesinin iştah ve kilo kaybı üzerine etkili olan sitokinlerin etkisini antagonize ettiği düşünülmektedir (157). Yine hayvan çalışmalarında açlıkla ghrelin üretiminin arttığı gösterilmiştir (158). Ghrelin değerleri konjestif kalp yetmezliği ve anoreksia nervosa gibi bir çok kaşektik durum ile pozitif korelasyon gösterir (79,159,160). Kilo alımında ve obezitede ise ghrelin seviyeleri düşük bulunmuştur (159). Çalışmamızda tanı anında kilo kaybı olan hastalarda ghrelin değerleri daha yüksek bulundu. Yine çalışmamızda triceps kalınlığı ve ghrelin arasında negatif korelasyon saptandı. Kaşektik hastalarda ghrelinin artmasını katabolik sürece karşı kompensatuar olduğu düşünülebilir (161,162). Bu hipotezi destekleyen bir çalışmada akciğer kanserli kaşektik (3 ay yada daha kısa zamanda 5 kilodan fazla kilo kaybı olması yada normal kilosunun %10 unudan daha fazla kilo kaybı) hastalarda yapılan bir çalışmadır. Bu çalışmada kaşektik hastalarda bazal ghrelin değerleri non-kaşektik gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve kemoterapi sonrası 8. ve 21. günde besin alımı azalan hastalarda (anoreksisi olan) ölçülen ghrelin değerlerinin anlamlı olarak daha yükseldiği görülmüştür (155). Bu sonuçlar anoreksinin akciğer kanserli hastalarda ghrelin değerlerini etkileyebileceğini göstermiştir. Anoreksiyi kompanse etmek için ghrelinin yükselmiş olabileceğini ve kısa süreli iştah kaybının, açlığın ve yeniden beslenmenin ghrelin düzeylerini etkilediği düşünülmüştür. Anoreksik hastalarda ghrelin değeri yüksek olmasına ve yüksek ghrelin değerlerinin iştah artışına neden olması beklenilmesine rağmen hastaların iştahsız oldukları görülmektedir. Bu iştahsızlığın muhtemel sebebi; insülin duyarsızlığı mekanizmasına benzer şekilde kanda ghrelin derişimi yüksek olmasına rağmen hücrelerin ghrelin algılama reseptörlerinin bulunmamasından kaynaklanmaktadır. Yine aynı çalışmada performans durumu ile ghrelin arasında korelasyon olup, performans durumu kötü olan hastaların ghrelin değerleri anlamlı olarak yüksek saptanmış. Bizim çalışmamızda sadece

bazal ghrelin değeri ölçülmüş olup, kemoterapi sonrası değerler ölçülmemiştir. Ayrıca, çalışmamızda performans durumu ile ghrelin değerleri arasında herhangi bir korelasyon da saptanmadı.

Yirmi bir kaşektik, 24 non-kaşektik kanser hastası ve 23 sağlıklı kontrol grubunun olduğu bir çalışmada ghrelin seviyeleri kaşektik hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (109). Yine 18 kaşektik ve 22 non-kaşektik kanser hastası ile yapılan çalışmada da ghrelin seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (163). İleri evre akciğer kanserli 101 hasta ve 60 sağlıklı kontrol grubunda kilo kaybı olan ve olmayan hastalarda tanı anında kemoterapi almadan bazal ghrelin değerleri ölçülmüştür. Çalışmada tanı anında 75 hastada kilo kaybı görülürken, 26 hastada kilo kaybı saptanmamıştır. Tanı anında kilo kaybı olan hastalarda ghrelin değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (110). Aynı çalışmada artmış ghrelin düzeyleri ile kadın cinsiyet arasında da bir ilişki saptanırken, yaş, hastalık evresi, histolojik tip, performans durumu, progresyonsuz sağkalım, tüm sağkalım ile herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Ancak düşük VKİ ve kötü performans düzeyi olan hastaların anlamlı olmasa bile düşük tüm sağkalıma sahip olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da ghrelinin yaş, cinsiyet, performans durumu ve diğer biyokimyasal değerlerle arasında bir ilişki saptanmadı. Ghrelin düzeyleri progresyonu olan hastalarda 2.8 kat daha yüksek saptandı. Tüm sağkalım ile bir ilişkisi saptanmadı.

Kırk meme ve kolon kanserli hasta (14 meme ve 26 kolon kanser) ve 22 sağlıklı kontrol grubunda yapılan bir çalışmada hastalar kaşektik (son 6 ayda % 5 den fazla kilo kaybı olan) ve non-kaşektik olarak 2 gruba ayrılmıştır (22 kaşektik, 18 non-kaşektik). Kaşektik hastalarda ghrelin seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada ghrelin seviyeleri kaşektik kadın hastalarda erkeklere göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (109). Bizim çalışmamızda cinsiyet ve ghrelin değeri arasında bir ilişki saptanmamıştır, ancak bizim çalışmamızda kadın hasta sayısının (5 kadın) az olması bunda bir etken olabilir.

İleri evre gastrointestinal kanserli 16 kaşektik hasta (2 özefagus, 9 mide, 5 kolorektal) ve 10 sağlıklı kontrol grubunun alındığı bir çalışmada ghrelin seviyeleri kaşektik hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve VKİ ile ilişkisi bulunmamıştır (163). Ghrelinin salgılandığı esas yer midedir ve gastrektomi sonrası ghrelin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (163). Bu çalışmada hasta grubunda 7 kişi gastrektomi operasyonu geçirmiş,

ancak gastrektomili olan ve olmayan grup arasında ghrelin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (163). Bu durum gastrektomi sonrası diğer dokulardan (T hücreleri, dalak, timus, ince barsak) kompanseuar olarak ghrelin düzeyinin artırılmış olabileceği ile açıklanmaktadır. Bu çalışmada artmış ghrelin seviyeleri ile kilo kaybı arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bu yüzden bu çalışmadaki artışın kilo kaybına karşı kompanseuar bir artış olarak değerlendirilemeyeceği söylenmiştir. Bu artışın sadece ghrelin sekresyon artışına bağlanamayacağı ghrelinin inaktivasyonun azalmasının ya da ghrelin direncinin rolünün olabileceği düşünülmüştür. Kaşektik gastrik ve kolorektal kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada ise ghrelin seviyeleri kaşektik hastalarda anlamlı olarak artmamıştır. Bu durum özellikle gastrik kanserli olan hastalarda ghrelin üretimi üzerine başka özel etkilerin olabileceğini düşündürmüştür ve bu yüzden artışın az olabileceği ileri sürülmüştür. Bu yüzden de eksojen ghrelin uygulaması için belki de en uygun grubun mide kanserli hastalar olabileceği belirtilmiştir (164).

Plasebo kontrollü randomize faz II bir çalışmada kaşektik ve non-kaşektik kanser hastalarına ghrelin verilmesi ile iştah ve besin alımında %30 luk bir artış saptanmıştır (165). Yine kanser kaşeksili ratlar üzerinde yapılan ve çift-kör randomize placebo kontrollü kanser kaşeksili hasta grubunda yapılan bir çalışmada eksojen ghrelin uygulamasının olumlu sonuçları rapor edilmiştir (166,167)

Çalışmamız ve diğer çalışmalar ghrelinin kanser kaşeksi patogenezinde kompanseuar bir rolü olduğunu ve bunu da yağ metabolizması üzerine etkili mediatörlerden çok diğer sistemik inflamasyon üzerine etkili olan mediatörlerle gösterdiği düşünülmektedir. Kaşeksinin teşhisinde diagnostik ve prognostik bir belirteç gibi kullanılabilirliği için umut verici olmakla birlikte daha çok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Kanser kaşeksinin erken teşhis edilmesi ve eksojen ghrelin uygulanması kaşeksinin daha ciddi düzeylere ilerlemesini engelleyebilir.

Son yıllarda yaşam kalitesi skorları ve/veya anksiyete ve depresyon ölçümleri gibi hasta ifadesine dayalı parametrelerin prognostik faktör olarak kullanıldığı çalışmalarda önemli artış söz konusudur (168,169). Tedavi öncesi gerçekleştirilen ölçümler ile hastalığın boyutu ve hastanın kilo kaybı ile performans durumu hakkında bilgiler edinilmektedir. Bu parametrelerin tekrarlanan ölçümleri ile hastalığın ve tedavinin seyri hakkında ilave bilgiler elde edilmektedir. Yaşam kalitesi skorları içinde depresyon durumu gibi bazı parametrelerin daha yoğun olarak araştırıldığı dikkati çekmektedir. Bunlardan birinde radyoterapi ile tedavi

edilen 198 akciğer kanserli hastada yaşam kalitesi EORTC-QLQ-C30 ile değerlendirilmiştir. Çok değişkenli analizde global yaşam kalitesi skorunun en güçlü prognostik faktör olduğu, performans durumunun ise anlamlı rolünün olmadığı saptanmıştır (170). ‘Cancer and Leukemia Group B’ tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise ileri evre KHDAK’lı 206 hastada yaşam kalitesi ile sağkalım arasındaki ilişki araştırılmış ve fiziksel fonksiyonel aktivite ile yaşam kalitesinin sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur (171).

Kilo kaybı ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalardan biride Ovesen ve arkadaşlarının akciğer, meme ve over kanseri hastalarda yaptığı kohort bir çalışmadır. Bu çalışmada kilo kaybı, düşük performans ve genel sağlık anketlerindeki düşük puan ile ilişkilendirilmiştir (172). Yine EORTC-QLQ-C30 kullanılarak yapılan çalışmalarda kilo kaybı ile düşük yaşam kalitesi, iştahsızlık ve ağrı arasında bir ilişki saptanmıştır (173,174). Bizim çalışmamızda da tanı anında kilo kaybı ile düşük yaşam kalitesi, yorgunluk, dispne ve iştahsızlık arasında bir ilişki bulunmuştur.

İleri evre KHDAK hastalarında kilo kaybı, sistemik inflamatuvar yanıt ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırmada kilo kaybı son 6 ayda % 5 den fazla olan kayıp olarak tanımlanmış, performansları Karnofsky performans skalasına göre belirlenmiş ve tanı anında hastalara EORTC-QLQ-C30 anketi kendilerine verilerek yapılmıştır (175). Hastaların yaklaşık %40 ında tanı anında kilo kaybı, %80 ninde de CRP yüksekliği bulunmuştur. Ortalama performans puanları 70 olarak değerlendirilmiştir. Hastaların fiziksel, emosyonel, kognitif, sosyal, ağrı ve iştahsızlık puanları düşük, halsizlik puanları yüksek tespit edilmiştir. Tanı anında kilo kaybı olan hastalarda hb ve albumin değerleri ,performans puanları, yaşam kalitesi anlamlı olarak daha düşük; CRP değerleri, halsizlik ve ağrı puanları ise anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Tanı anında kilo kaybı olmayan grup CRP si yüksek ve düşük olarak ikiye ayrılmıştır. CRP değeri yüksek olan hastaların kognitif fonkiyon puanı daha düşük, halsizlik puanı daha yüksek bulunmuş olup, sadece halsizlik puanı anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki sonuçlarda bu çalışma ile benzerlik göstermektedir. Hastalarımızın yaklaşık % 62 sinde tanı anında kilo kaybı, % 88 inde CRP yüksekliği mevcuttu. Elli sekiz hastanın performansı 0-1, sadece 1 hastanın performası 2 idi. Yani hasta grubumuzun performası bu çalışmaya alınan hasta grubuna göre daha iyiydi. Hastalarımızın fiziksel, emosyonel, global yaşam kalitesi puanları yüksek; halsizlik, ağrı, dispne ve iştahsızlık puanları ise düşüktü. Çalışmamızda tanı anında kilo kaybı olan hastalarda hb ve albumin değerleri ,fiziksel ve rol fonksiyon puanları düşük, CRP değerleri, halsizlik, dispne

ve iştahsızlık puanları ise yüksekti. Albumin, fiziksel,rol fonksiyon puanı, iştahsızlık, dispne ve halsizlik puanı anlamlıydı. Bizim çalışmamızda da tanı anında kilo kaybı olan hastalarda yaşam kalitesi düşük saptanmıştır. Bu çalışma ile ters olarak CRP değeri yüksek olan hastaların kavrama fonksiyon puanı anlamlı olarak daha yüksek, dispne puanı anlamlı olarak daha düşük saptandı. Ancak CRP yüksekliği bu çalışmada olduğu gibi sadece kilo kaybı olmayan hastalarda değil tüm hastalarda değerlendirildi. Sonuçlar kilo kaybı ve sistemik inflamatuvar yanıtın yaşam kalitesi üzerine etkisinin olduğunu göstermektedir. Yine benzer bir çalışmada ileri evre KHDAK hastalarında sistemik inflamatuvar yanıtın artmış kilo kaybı, halsizlik semptomu, kötü performans ve sağkalım ile arasındaki ilişki gösterilmiştir (176).

Anksiyete ve depresyon hastanın yaşam kalitesini kötü etkilemektedir. Kemoterapinin yan etkilerinden ya da hastalığın kontrol edilemeyen semptomlarından dolayı kanser hastalarında depresyon görülme sıklığının yüksek olduğu saptanmıştır (177). Kanser hastalarında yaygın olarak görülmelerine rağmen, bu problemler hastaların çok azında tanınmakta ve tedavi edilmektedir. Kanser farklı aşamalarında gözlemlenen klinik depresyon ve anksiyete, sıklıkla yaşanan güçlüklerin doğasına ve yoğunluğuna bağlıdır. Bizim çalışmamızda tanı anında 5 hastanın anksiyete puanı yüksek (% 7.4), 10 hastanın ise depresyon puanı yüksekti (%14.9) Yapılan çalışmalarda kemoterapi sonrası anksiyete ve depresyon puanlarının tedavi öncesi değerlere göre yükseldiği bulunmuştur (178).

SF-36 anketinin tüm alt ölçekleri hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük saptanmıştı. En düşük medyan puan duygusal ve fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılığı alt ölçeklerine aitti. Bu sonuçlarda hastaların büyük bir kısmının yaşam kalitesinin bozulduğunu ifade etmektedir. İleri evre KHDAK hastalarda yapılan bir çalışmada bizim sonuçlarımızı desteklemektedir (179).

PG-SGA'nin kanser hastalarında nütrisyon durumunun ve buna bağlı komplikasyonların önceden belirlenmesinde, tek başına diğer objektif testlerden daha iyi belirleyici olduğu bulunmuştur (180). Klasik yöntemlerle (antropometri ve laboratuvar testlerini içeren) PG-SGA'yi karşılaştırdığında, malnütrisyonu tanımada PG-SGA nin yaklaşık % 80 pozitif tahmini değere sahiptir (180). PG-SGA'nin birçok objektif parametrelerle (antropometrik, biyokimyasal ve immünolojik) korelasyon göstermesine rağmen, kısa dönemde gelişen malnütrisyonu tanımlamada hassasiyetinin zayıf olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda 26 hastanın orta (PG-SGA puanı 2-8), 1 hastanın ağır

malnutrisyonu (PG-SGA puanı >9) vardı ve bu hastalar antropometrik ve biyokimyasal açıdan da malnütrisyon tanımına uymaktaydı.

Progresyonu olan hastaların uykusuzluk ve anksiyete puanları anlamlı olarak daha yüksek, sosyal fonksiyon puanları ise anlamlı olarak daha düşüktü. Kötü yaşam kalitesinin hastalığın prognozunu belirleyebileceğini düşünebiliriz. Tüm bu sonuçlara rağmen anketlerin ve beslenme durumlarının sonuçlarının progresyon ve sağkalım üzerine etkisi bulunmamıştır. Bu sonucu hasta sayımızın az olmasına ve bu anketlerin sadece tanı anında yapılmış olmasına kemoterapi sonrası tekrar değerlendirilmemiş olmasına bağlıyoruz. Yapılacak çalışmalardan elde edilecek sonuçların güvenilirliği ve günlük pratik hayata geçirilebilmesi için önerilen ve ideal olanı bir hasta grubunun farklı zamanlarda (tedavi öncesi-sırası ve sonrasında) değerlendirilmesidir. Zaman ve kaynak açısından araştırmacıyı zorlayıcı olmasına rağmen ancak bu tarz çalışmalarla kansere ya da kanser tedavisine bağlı oluşan değişiklikler ve prognozu etkileyen faktörler hakkında net bilgilere ulaşarak etkin korunma ve tedavi programları geliştirilebilir.

Çalışmamızda ileri evre KHDAK hastalarda adiponektin, leptin, ghrelin, resistin değerleri ile yaşam kalitesi anketleri arasındaki ilişki araştırıldı. Bu durumu araştıran literatürde bir çalışma bulunmamıştır. Anket sonuçları yorumlandığında adiponektin düzeyi yüksekliği ve ghrelin düzeyi düşüklüğü ile iyi yaşam kalitesi arasında bir ilişki mevcutken, resistin yüksekliği ile kötü yaşam kalitesi arasında bir ilişki mevcuttu. Ayrıca düşük ghrelin düzeyleri olan hastalarda anksiyete ve depresyon saptanmazken, iyi beslenme durumu ile bir ilişki saptandı.

SONUÇLAR

Çalışmamızda 67 ileri evre KHDAK tanılı hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu değerlendirildi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre kilo, bel çevresi, kalça çevresi, kol çevresi, triceps kalınlığı, hb, albumin ve leptin düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı. Hasta grubunda VKİ ve adiponektin düzeyleri de düşük bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta grubunda WBC, PNL, trombosit, CRP, LDH, ferritin, kortizol, resistin değerleri ise anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ghrelin değeri ise hasta grubunda yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tanı anında kilo kaybı olan 42 hastamız vardı. Tanı anında kilo kaybı olan hastaların hb, albumin, insülin ve leptin değerleri düşüktü ancak sadece albumin ve leptin düşüklüğü anlamlıydı. Tanı anında kilo kaybı olan hastaların CRP, ferritin, kortizol, adiponektin, resistin ve ghrelin değerleri ise yüksek bulundu, sadece ghrelin değerinin yüksekliği anlamlıydı. Tanı anında kilo kaybının kemoterapi yanıtı ve hastanın sağkalımı üzerine bir etkisi bulunmadı.

Adiponektin düzeyleri 55 yaşın üzerinde daha yüksek, kadınlarda ve anemisi olanlarda ise daha düşüktü. Leptin düzeyleri ise kadınlarda, ek hastalığı olanlarda, obezlerde ve insülin direnci olanlarda daha yüksek, kaşeksisi olanlarda, anemisi olanlarda ve sigara kullananlarda daha düşük bulundu. Resistin düzeyleri erkeklerde, CRP yüksekliği ve kortizol yüksekliği olan hastalarda daha yüksek saptandı. Ghrelin düzeyleri ise non-skuamoz histolojik alt tipinde daha yüksek bulundu.

Bel /kalça oranı ve triceps kalınlığı düşük olan hastalarda leptin düzeyi düşüktü .Ayrıca triceps kalınlığı düşük olan hastaların ghrelin düzeyide yüksek bulundu.

Progresyon ve sağkalım açısından değerlendirildiğinde, adiponektin, leptin ve resistin düzeylerinin herhangi bir etkisi bulunmazken, ghrelin düzeyleri progresyonu olan hastalarda 2.8 kat daha yüksek tespit edildi.

Hastaların yaşam kalitesi anketlerinden EORTC-QLQ-C30 yaşam kalitesi alt ölçeklerinden fiziksel, rol, kavrama, duygusal ve sosyal fonksiyon puanları yüksek, yorgunluk, ağrı, bulantı-kusma, global yaşam kalitesi, dispne, uykusuzluk, iştahsızlık, kabızlık, ishal ve mali zorluk puanları ise düşük bulundu.

SF-36 yaşam kalitesi alt ölçeklerinde de fiziksel fonksiyon, ağrı, genel sağlık algılaması, enerji, sosyal fonksiyon ve mental sağlık puanı yüksek, fiziksel ve emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılığı puanları ise düşük bulundu.

EORTC-QLQ-C30 yaşam kalitesi alt ölçeklerinden fiziksel fonksiyon, duygusal fonksiyon ve global yaşam kalitesi puanları hasta grubuna göre daha yüksek; yorgunluk, ağrı, dispne ve iştahsızlık puanları ise daha düşük bulundu.

SF-36 anketi alt ölçeklerinin tümünün puanları ise kontrol grubunda daha yüksek saptandı.

Tanı anında kilo kaybı olan hastaların EORTC-QLQ-C30 ve SF-36 anketi alt ölçeklerinden fiziksel ve rol fonksiyon puanları daha düşük, yorgunluk, dispne ve iştahsızlık puanları ise daha yüksek saptandı. Bununla birlikte, HAD ve beslenme durumu anketleri ile kilo kaybı arasında bir ilişki saptanmadı.

Albumin düşüklüğü olanlarda, EORTC-QLQ-C30 anketinin alt ölçeklerinden olan fiziksel fonksiyon puanları daha düşüktü. Ancak, SF-36, HAD ve beslenme durumu anketleri ile albumin düzeyi arasında bir ilişki bulunmadı.

CRP düzeyleri yüksek olan hastaların EORTC-QLQ-C30 anketinin alt ölçeklerinden kavrama fonksiyon puanları ve HAD anketi alt ölçeklerinden depresyon puanları daha yüksek; EORTC-QLQ-C30 anketi alt ölçeklerinden dispne puanları SF-36 anketinin alt ölçeklerinden fiziksel fonksiyon, ağrı, enerji, rol kısıtlılığı (emosyonel sorunlara bağlı), mental sağlık puanları ise daha düşüktü. Beslenme durumu anketi ile CRP düzeyi arasında bir ilişki bulunmadı.

LDH düzeyleri yüksek olanların EORTC-QLQ-C30 anketinin alt ölçeklerinden fiziksel, rol, kavrama, duygusal fonksiyon puanları ve SF-36 anketinin alt ölçeklerinden fiziksel ve rol fonksiyon puanları daha düşük; EORTC-QLQ-C30 anketi alt ölçeklerinden olan yorgunluk, ağrı, bulantı-kusma, dispne, iştahsızlık puanları ise daha yüksek saptandı. Ancak HAD ve beslenme durumu anketi ile LDH düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı.

Ferritin düzeyleri yüksek olanların EORTC-QLQ-C30 anketi alt ölçeklerinden fiziksel ve rol fonksiyon puanları ile SF-36 alt ölçeklerinden fiziksel fonksiyon puanları daha düşük bulundu. HAD ve beslenme durumu anketi ile ferritin düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı.

Kortizol düzeyleri yüksek olanların SF-36 anketi alt ölçeklerinden genel sağlık algılama ve sosyal fonksiyon puanı daha yüksek bulundu. EORTC-QLQ-C30, HAD ve beslenme durumu anketi ile kortizol düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı

Ellibeş yaş üzeri ya da altında olma, histolojik tip, anemi, lökositoz, sigara kullanımı ve insülin direnci varlığı ile EORTC-QLQ-C30, SF-36, HAD anketleri alt ölçekleri ve beslenme durumu ile aralarında bir ilişki saptanmadı.

Progresyonu olan hastaların EORTC-QLQ-C30 anketi alt ölçeklerinden uykusuzluk ve anksiyete puanı daha yüksek; sosyal fonksiyon puanı ise daha düşük bulundu. İzlem sonunda yaşayan ve ölen hastaların EORTC-QLQ-C30, SF-36, HAD anketlerinin alt ölçekleri ve beslenme durumu açısından aralarında bir ilişki saptanmadı

Adiponektin düzeyi yüksek olan hastaların EORTC-QLQ-C30 anketi alt ölçeklerinden yorgunluk ve ağrı puanı daha düşük, SF-36 anketi alt ölçeklerinden fiziksel fonksiyon puanı daha yüksek, HAD anksiyete puanı ise normal bulundu. Adiponektin düzeyi ile beslenme durumu arasında bir ilişki saptanmadı.

Leptin düzeyi ile EORTC-QLQ-C30, SF-36, HAD anketleri ve beslenme durumu arasında bir ilişki saptanmadı.

Resistin düzeyi yüksek olan hastaların EORTC-QLQ-C30 alt ölçeklerinden global yaşam kalitesi puanı daha düşük, SF-36 alt ölçeklerinden genel sağlık algılaması ve sosyal fonksiyon puanı ise daha yüksek bulundu. HAD anketi ve beslenme durumu ile arasında bir ilişki saptanmadı.

Ghrelin düzeyi düşük olan hastaların EORTC-QLQ-C30 alt ölçeklerinden fiziksel ve rol fonksiyon puanları ile SF-36 alt ölçeklerinden fiziksel fonksiyon, ağrı ve mental fonksiyon puanları daha yüksek; EORTC-QLQ-C30 alt ölçeklerinden yorgunluk ve ağrı puanları ise

daha yüksek bulundu. Ayrıca bu hastaların HAD ölçeklerinden anksiyete ve depresyon puanları ile beslenme durumu puanları normal bulundu.

Altmış yedi hastanın 33 ünde (%49.25) progresyon gelişti. Medyan progresyonsuz sağkalım süresi 60 hafta, medyan tüm sağkalım süresi ise 40 hafta bulundu. Hastaların 1 yıllık ve 2 yıllık sağkalımları % 45 ve % 19 idi.

LDH düzeyi yüksek olan hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım süresi 22 hafta olarak bulundu ancak normal olanlarda medyan progresyonsuz sağkalım süresine ulaşılamadı.

Ghrelın düzeyi yüksek olan hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım süresi 22 hafta saptandı, düşük olanlarda medyan progresyonsuz sağkalım süresine ulaşılamadı

Performans durumu, ek hastalık varlığı, tanı anında kilo kaybı, kaşeksi, anemi, lökositöz, trombositöz, CRP, LDH, kortizol yüksekliği, insülin direnci varlığı, adiponektin, leptin, resistin düzeyi, sigara kullanımı açısından medyan progresyonsuz sağkalım sürelerine bakıldığında anlamlı farklılık saptanmadı

55 yaş altı ve üstü, histolojik tip, ek hastalık varlığı, performans durumu, tanı anında kilo kaybı, anemi, albumin düşüklüğü lökositöz, trombositöz, CRP, ferritin, LDH ve kortizol, yüksekliği, adiponektin, leptin, resistin, ghrelın düzeyi, insülin direnci varlığı, sigara kullanımı açısından medyan tüm sağkalım sürelerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Yaşın, cinsiyetin, histolojik tipin, performans durumunun, tanı anında kilo kaybının, kaşeksinin, aneminin, lökositözün, trombositözün, albumin düşüklüğünün, CRP yüksekliğinin ve insülin direncinin progresyonu etkilemediği, ancak LDH, ferritin ve ghrelın yüksekliğinin etkilediği saptandı.

Tüm sağkalımı etkileyen faktörler arasında ise leptin düşüklüğü, ferritin ve kortizol yüksekliği anlamlı bulundu. Diğer faktörlerde istatistiksel bir anlam kaydedilmedi.

EORTC-QLQ-C30, SF-36, HAD anketi alt ölçek puanlarının ve PG-SGA puanlarının progresyon ve sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmadı.

ÖZET

İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda serum leptin, adiponektin, resistin ve ghrelin düzeylerinin yaşam kalitesi ile ilişkisi

Dr.Atike Gökçen Demiray

Malignensilerin en sık etkilerinden biri olan kanser kaşeksisi, kansere bağlı ölümlerin %20 sinden fazlasından sorumlu olabilir ve kötü prognozla ilişkilidir. Kanser kaşeksisi, artmış iskelet kası ve yağ dokusu kaybına sekonder kilo kaybı ve anoreksiyi içeren kompleks, multifaktöryel metabolik bir durumdur. Birçok sitokin ve akut faz proteinlerinin bu katabolizmada rolü olmasına rağmen, kanser kaşeksi patogenezi henüz tam anlamıyla açıklanmamıştır. Serum adipokin düzeyleri kanser kaşeksisi ve yaşam kalitesi ile ilişkilidir fakat rolleri henüz kanıtlanmamıştır.

Çalışmamızın amacı ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda kanser kaşeksisi, serum adiponektin, resistin, leptin, ghrelin düzeyi, beslenme durumu ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Altmış yedi hasta (62 erkek ve 5 kadın) ile 20 sağlıklı gönüllü (16 erkek ve 4 kadın) çalışmaya dahil edildi. İki grupta demografik, antropometrik, labaratuvar verileri ve serum adipokin düzeyleri ölçüldü. Beslenme durumunu gösteren PG-SGA ve SF-36, EORTC-QLQ-C30, HAD yaşam kalitesi anketleri değerlendirildi.

Hastaların kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek serum resistin ve düşük serum leptin düzeyleri vardı. Kilo kaybı olan hastaların anlamlı olarak yüksek serum ghrelin ve düşük serum leptin düzeyleri vardı. Düşük serum ghrelin ve yüksek serum adiponektin düzeyleri yorgunluk ve ağrı ile ilişkiliydi. Yüksek serum resistin düzeylerine sahip olan hastaların yaşam kalitesi düşüktü. LDH, ferritin ve ghrelin yüksekliği progresyon ile ilişkiliydi. Leptin düşüklüğü sağkalım ile ilişkiliydi.

Sonuç olarak adipokinlerin kanser kaşeksisinde ve yaşam kalitesindeki rolü gösterildi. Fakat adipokinlerin kanser kaşeksisindeki potansiyel rollerini ortaya koymak için birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

The Relationship with quality of life and serum levels of adiponectin, resistin, leptin, ghrelin in advanced non-small cell lung cancer patients

Dr. Atike Gökçen Demiray

Cancer cachexia is one of the most frequent effects of malignancy, is often associated with poor prognosis, and may account for up to 20% of cancer deaths. Cancer cachexia is a complex, multifactorial metabolic state, involving anorexia and decreasing body weight secondary to accelerated loss of skeletal muscle and adipose tissue. Pathogenesis of cancer cachexia is not clearly explained although several cytokines and acute phase proteins have some roles on this catabolism. Serum levels adipokines are strongly associated with cancer cachexia and the quality of life but their roles is not established yet.

The aims of our study were to evaluate the relationship with cancer cachexia and serum levels of adiponectin, resistin, leptin, ghrelin and nutritional assesment and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients.

Sixty seven patiens (62 male, 5 female) and twenty healthy (16 male, 4 female) volunteers were included in this study. Demographical, anthropometrical, laboratory data and serum levels of adipokines were mesured for two groups. PG-SGA for evaluation of nutrition and the questionnaire of quality of life like SF-36, EORTC QLQ-C30 and HAD were assessed.

Patients presented significantly higher serum resistin ($p=0.000$) and lower serum leptin levels ($p=0.025$) than controls. Patients with weight loss presented significantly increased serum ghrelin ($p=0.009$) and decreased serum leptin levels ($p=0.044$) compared to patients without weight loss. Low serum ghrelin levels and high adiponectin serum levels were associated with fatigue and pain. Patients who had high serum resistin levels had low quality of life. High serum levels of LDH, ferritin and ghrelin were associated with disease progression. Low serum levels of leptin was associated with survival.

In conclusion, the role of adipokines in cancer cachexia and quality of life is showed. But further studies are needed to determine its potential role in cancer cachexia.

KAYNAKLAR

1. Saka B. Kanserli hastada anoreksi-kaşeksi sendromu. İç Hastalıkları Dergisi 2010;17: 17-25.
2. Fortunati N, Manti R, Birocco N, Pugliese M, Brignardello E, Ciuffreda L, et al. Pro-inflammatory cytokines and oxidative stress/antioxidant parameters characterize the bio-humoral profile of early cachexia in lung cancer patients. *Oncol Rep* 2007;18: 1521-1527.
3. Johnson G, Salle A, Lorimier G, Laccourreye L, Enon B, Blin V, et al. Cancer cachexia: measured and predicted resting energy expenditures for nutritional needs evaluation. *Nutrition* 2008;24: 443-450.
4. Ryden M, Arner P. Fat loss in cachexia-is there a role for adipocyte lipolysis? *Clin Nutr* 2007;26: 1-6.
5. Deans C, Wigmore SJ. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8: 265-269.
6. Bosaeus I, Daneryd P, Lundholm K. Dietary intake, resting energy expenditure, weight loss and survival in cancer patients. *J Nutr* 2002;132: 3465-3466.
7. Bennani-BN, Walsh D. What is the cancer anorexiacachexia syndrome? *J R Coll Physicians Edinb* 2009;39: 257-262.
8. Hopkinson JB, Wright DNM, Foster C. Management of weight loss and anorexia. *Ann Oncol* 2008;19: 289-293.
9. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Cancer Cachexia Study Group. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006;83: 1345-1350.
10. MacDonald N. Nutrition as an integral component of supportive care. *Oncology* 2003;17: 8-10.

11. Ramos EJ, Suzuki S, Marks D, Inui A, Asakawa A, Meuid MM. Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and neuropeptides. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7: 427-434.
12. Yavuzsen T, Walsh D, Mellar P, Kirkova DJ, Jin T, LeGrand S et al. Components of the anorexia-cachexia syndrome: gastrointestinal symptom correlates of cancer anorexia. *Support Care Cancer* 2009;17: 1531-1541.
13. Hopkinson JB, MacDonald J, Wright DNM, Corner JL. The prevalence of concern about weight loss and change in eating habits in people with advanced cancer. *J Pain Symptom Manag* 2006;32: 322-331.
14. Strasser F, Bruera E. Update on anorexia and cachexia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16: 589-617.
15. Durham W, Dillon EL and Moore MS. Inflammatory burden and amino acid metabolism in cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12: 72-77
16. Perboni S, Mantovani G, Inui A, Takimoto Y .Anorexia: central and peripheral mechanisms. In: Hofbauer KG, Anker S, Inui A, Nicholson JR, editors. *Pharmacotherapy of Cachexia*. Boca Raton 2005;10: 11-17.
17. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D. Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *J Clin Oncol* 2005;23: 8500-8511.
18. Skipworth RJE, Fearon KCH. The scientific rationale for optimizing nutritional support in cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19: 371-377.
19. Ravasco P., Grillo I.M., Camilo M. Cancer Wasting and Quality of Life React to Early Individualized Nutritional Counselling! *Clin Nutr* 2007;26: 7-15.
20. Bauer J, Capra S, Battistutta D. Compliance with nutrition prescription improves outcomes in patients with unresectable pancreatic cancer. *Clin Nutr* 2005;24: 998-1004.
21. Hopkinson JB, Corner JL. Helping patients with advanced cancer live with concerns about eating: a challenge for palliative care professionals. *J Pain Sympt Manag* 2006;31: 293-305.

22. McClement SE. Cancer anorexia–cachexia syndrome: psychological effect on the patient and family. *Ostomy Continence Nurses Soc* 2005;32: 264–268.
23. Rahmanoğlu U.D, Kronik Periton Diyalizi Hastalarında Beslenme Durumunun Tayininde Kullanılan Yöntemlerin Karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2005.
24. Atalay Basaran G. Kanser Hastalarında Beslenme. *Klinik Gelişim* 2004;17: 24-32.
25. Thoresen L., Fjeldstad I., Krogstad K. Nutritional status of patients with advanced cancer: the value of using the subjective global assessment of nutritional status as a screening tool. *Palliat Med* 2002;16: 33-42.
26. Ravasco P. Cancer: disease and nutrition are key determinantof patients' Quality of life. *Support Care Cancer* 2004;12: 246-252.
27. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92: 347-355.
28. Meier U and Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin ,Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clin Chem* 2004;50: 1511-1525.
29. Hekimoğlu A. Metabolik sendromda adiponektin. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007;4: 61–68.
30. Chandran M Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003;26: 2442-2450.
31. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin-journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005;257: 167-175.
32. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte- derived protein. *Diabetes* 2002;51: 2734-2741.

33. Cnop M. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003;46: 459–469.
34. Ishikawa M, Kitayama J, Kazama S, Hiramatsu T, Hatano K, Nagawa H. Plasma adiponectin and gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2005;1: 466-472.
35. Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhiotovskiy B, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101: 2476-2481.
36. Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS. Adiponectin and cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2006;94: 1221–1225
37. Kosova F, Arı Z. Adipositokinler ve Meme Kanseri, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2008;22: 377–384.
38. Emral R. Adiponektin ve Diğer Sitokinler. *J Med Sci* 2006;26: 409-420.
39. Kralisch S, Bluher M, Paschke R. Adipokines and Adipocyte Targets in the future management of obesity and the metabolic syndrome. *Mini- Reviews in Medicinal Chemistry* 2007;7: 39-45.
40. Frühbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochemical Society* 2006;393: 7-20.
41. Pan W, Kastin AJ. Diurnal variation of leptin entry from blood to brain involving partial saturation of the transport. *System. Life Sci* 2001;68: 2705-2714.
42. Bjorback C, Kahn BB. Leptin signalling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004;59: 305-331.
43. Münzberg H, Björnholm M, Bates SH. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. *Cell. Mol. Life Sci* 2005;62: 642-652.
44. Guzik TJ. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006;57: 505-528.

45. Menendez C. TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. *J Endocrinol* 2003;176: 7-12.
46. Trujillo ME. Interleukin-6 Regulates Human Adipose Tissue Lipid Metabolism and Leptin Production in Vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2004;89: 5577-5582.
47. Hekimoğlu A. Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. *Dicle Tıp Dergisi* 2006;33: 259-267.
48. Kershaw LE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 2548-2556.
49. Schulze PC, Krantzsch J. Leptin as a new diagnostic tool in chronic heart failure. *Clinica Chimica Acta* 2005;362: 1-11.
50. Brabant G, Nave H, Mayr B, Behrend M, Harmelen V. and Arner P. Secretion of Free and Protein-Bound Leptin from Subcutaneous Adipose Tissue of Lean and Obese Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 3966-3970.
51. Lam QL, Lu L. Role of leptin in immunity. *Cell Mol Immunol* 2007;4: 1-13.
52. Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, Kaklamani VG, Liolios A, Doulgerakis DE et al. Leptin concentrations in relation BMI and TNF- α system in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 3408-3413.
53. Mantovani G, Maccio A, Madeddu C. 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.
54. Garofalo C, Surmacz E. Leptin and cancer. *J Cell Physiol* 2006;207: 12-22.
55. Park HY, Kwon HM, Lim HJ, Hong BK, Lee JY, Park BE et al. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Exp Mol Med* 2001;33: 95-102.
56. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13: 18-23.

57. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ. Resistin is expressed in human macrophage and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;300: 472-476.
58. Yang RZ, Huang Q, Xu A. Comparative studies of resistin expression and phylogenomics in human and mouse. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;310: 927-935.
59. Yura S, Sagawa N, Itoh H. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 1394-1397.
60. Minn AH, Patterson NB, Pack S. Resistin is expressed in pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;310: 641-645.
61. Adeghate E. An update on the biology and physiology of resistin. *Cell. Mol. Life Sci* 2004;61: 2485–2496.
62. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 4848-4856.
63. Heilbronn LK, Rood J, Janderova L. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 1844-1848.
64. Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Comm* 2001;285: 561-564.
65. Mojiminiyi O. A, Abdella N.A. Associations of resistin with inflammation and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67: 215-225.
66. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *Plos Med* 2004;1: 45-52.

67. Silswal N. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;334: 1092–1157.
68. Wagsater D. Resistin in human colorectal cancer: increased expression independently of resistin promoter -420C > G genotype. *Cancer Invest* 2008;26: 1008-1014.
69. Hou WK. Adipocytokines and breast cancer risk. *Chin Med J* 2007;120: 1592-1596.
70. Aydın S. Ghrelin hormonunun keşfi, araştırmaları ve klinik uygulamaları. *Türk Biyokimya Dergisi* 2007;32: 76-89.
71. Higgins SC, Gueorguiev M, Korbonits M. Ghrelin, the peripheral hunger hormone. *Ann Med* 2007;39: 116-136.
72. Soares JB, Moriera AF. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin: Three pieces of the same puzzle. *Peptides* 2008;29: 1255-1270.
73. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M. Ghrelin- a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004;25: 27-68.
74. Kojima M, Hosoda H, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth-hormonereleasing and appetite-stimulating peptide from stomach. *Best Pract Res Clin Endocri Metab* 2004;18: 517-530.
75. Date Y, Murakami N, Toshinai K. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterol* 2002;123: 1120-1128.
76. Jeffery PL, Herington AC, Chopin LK. The potential autocrine/ paracrine roles of ghrelin and its receptor in hormone-dependent cancer. *Cytokine Growth Factor* 2003;14: 113-122.
77. Nakazato M, Murakami N, Date Y. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409: 194-198.

78. Tschop M, Smiles DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;407: 908-913.
79. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 240-244.
80. Aydın S, Özkan Y, Caylak E. Ghrelin ve biyokimyasal fonksiyonları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26: 272-283.
81. Nagaya M, Kojima M, Uematsu M. Hemodynamics and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integ Comp Physiol* 2001;280: 1483-1487.
82. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004;114: 57-66.
83. Lebovitz HE. Insulin resistance and the insulin resistance syndrome. In *Clinical's manuel on insulin resistance*. Science 2002;9: 1-15.
84. World Health Organization (WHO). Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO consultation: 2000 WHO Technical Report Series no.894. Geneva.
85. Davies M. Nutritional screening and assessment in cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol* 2005;9: 64-73.
86. Guzelant A, Goksel T, Ozkok S, Tasbakan S, Aysan T, Bottomley A. The European Organization For Research And Treatment Of Cancer Qlq-C30: An Examination Into The Cultural Validity And Reliability Of The Turkish Version Of The Eortc Qlq-C30. *Eur J Cancer Care* 2004;13: 135-144.
87. Fayers P.M. Interpreting quality of life data: population based reference data for the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer Care* 2001;37: 1331-1334.

88. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Memiş A. Kısa form -36(KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1999;12: 102-106.
89. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2002;56: 779-785.
90. Carroll BT, Kathol RG, Noyes R Jr, Wald TG, Clamon GH. Screening for depression and anxiety in cancer patients using the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Gen Hosp Psychiatry* 1993;15: 69-74.
91. Aydemir Ö. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1997;8: 280-287.
92. Glare P, Sinclair C, Downing M, Stone P, Maltoni M, Vigano A. Predicting survival in patients with advanced disease. *Eur J Cancer* 2008;44: 1146–1156.
93. Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung cancer* 2004;45: 53-59.
94. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003;123: 97-104.
95. Scangliotti GV. Symptoms, signs and staging of lung cancer. *Eur Respir Mon* 2001;17: 86-119.
96. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004;18: 187-201.
97. Songür N, Kuru B, Ok U. İleri evre küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde sağkalımı etkileyen prognostik faktörler. *Tur Toraks Der* 2005;6: 91-97.
98. Mandrekar SJ, Schild SE, Hillman SL. A prognostic model for advanced stage nonsmall cell lung cancer. Pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer* 2006;107: 781-792.

99. Arınç S, Erdal N, Ece F, Hatabay N, Oruç Ö, Hazar A. Kemoterapi Almış Olan Evre IIIB-IV Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olgularında Prognostik Faktörlerin İncelenmesi *Tur Toraks Der* 2010;11: 93-97.
100. Erbaycu A, Uçar H, Uslu Ö, Tuksavul F, Kazancı M, Batum Ö, ve ark. Prognostic Significance of Serum Iron, Iron-Binding Capacity, Ferritin and Bronchoalveolar Lavage Ferritin Levels in Primary Lung Cancer. *International Journal of Hematology and Oncology* 2008;18: 217-225.
101. Yaren A, İlhan Ö. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Prognostik Faktörleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27: 72-78.
102. Paralkar VR, Li T, Langer CJ. Population characteristics and prognostic factors in metastatic non-small-cell lung cancer: a Fox Chase Cancer Center retrospective. *Clin Lung Cancer* 2008;9: 116-121.
103. Okamoto T, Maruyama R, Shoji F. Long-term survivors in stage IV non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005;47: 85-91.
104. Bozzetti F, Mariani L. Defining and classifying cancer cachexia: a proposal by the Scrino Working Group. *J Parenter Enteral Nutr* 2009;33: 361-367.
105. Lasheen W, Walsh D. The cancer anorexia-cachexia syndrome: myth or reality? *Support Care Cancer* 2009;9: 772-776.
106. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease, *Circ Res* 2005;96: 939-949.
107. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon M.J. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells, *J Biol Chem* 2003;278: 45021-45026.
108. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamäki J, Ilkka Vauhkonen I, Kainulainen S, Punnonen K, et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. *Circulation* 2004;110: 3842-3848.

109. Wolf I, Sadetzki S, Kanety H, Kundel Y, Pariente C, Epstein N, et al. Adiponectin, ghrelin, and leptin in cancer cachexia in breast and colon cancer patients. *Cancer* 2006;106: 966-973.
110. Karapanagiotou EM, Tsochatzis EA, Dilana KD, Tourkantonis I, Gratsias I, Syrigos KN. The significance of leptin, adiponectin, and resistin serum levels in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2008;61: 391-397.
111. Staiger H, Tschritter O, Machann J. Relationship of serum adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans. *Obes Res* 2003;11: 368-372.
112. Pannacciulli N, Vettor R, Milan G. Anorexia nervosa is characterized by increased adiponectin plasma levels and reduced nonoxidative glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 1748-1752.
113. Spranger J, Kroke A, Mohlig M. Adiponectin and protection against Type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361: 226-228.
114. Yamauchi T, Kamon J, Waki H. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7: 941-946.
115. Dal Maso L, Augustin LS, Karalis A. Circulating adiponectin and endometrial cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 1160-1163.
116. Nigel B. Jamieson, Duncan J.F. Brown, A. Michael Wallace, Donald C. McMillan. Adiponectin and the systemic inflammatory response in weight-losing patients with non-small cell lung cancer. *Cytokine* 2004;27: 90-92.
117. Wang B, Jenkins JR, Trayhurn P. Expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture: Integrated response to TNF- α . *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288: 731-740.
118. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285: 527-533.

119. Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C, Bonnet F, Laville M, Lukanova A, et al. Plasma adiponectin levels and endometrial cancer risk in pre- and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 255–263.
120. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmeler KM, Slomovitz BM, Bray MS, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer* 2006;106: 2376–2381.
121. Tworoger SS, Eliassen AH, Kelesidis T, Colditz GA, Willett WC, Mantzoros CS, et al. Plasma adiponectin concentrations and risk of incident breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 1510-1516.
122. Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS: Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97: 1688-1694.
123. Spyridopoulos TN, Petridou ET, Skalkidou A, Dessypris N, Chrousos GP, Mantzoros CS: Low adiponectin levels are associated with renal cell carcinoma: a case-control study. *Int J Cancer* 2007;120: 1573–1578.
124. Goktas S, Yilmaz MI, Caglar K, Sonmez A, Kilic S, Bedir S. Prostate cancer and adiponectin. *Urology* 2005;65: 1168–1172.
125. Petridou E, Koukoulomatis P, Alexe DM, Voulgaris Z, Spanos E, Trichopoulos D: Endometrial cancer and the IGF system: a case-control study in Greece. *Oncology* 2003;64: 341–345.
126. Dalamga M, Karmaniolas K, Panagiotou A, Hsi A, Chamberland J, Dimas C, et al. Low circulating adiponektin and resitin, but not leptin, levels are associated with multiple myeloma risk: A case- control study. *Cancer* 2009;20: 193–199.
127. Dalamga M, Karmaniolas K, Nikolaidou A, Chamberland J, Hsi A, Dionyssiou-Asteriou A, et al. Adiponectin and resistin are associated with risk for myelodysplastic syndrome, independently from the insulin-like growth factor–1 system. *Eur J Cancer* 2008;44: 1744-1753.

128. Brown DR, Berkowitz DE, Breslow MJ. Weight loss is not associated with hyperleptinemia in humans with pancreatic cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 162–166.
129. Bolukbas FF, Kilic H, Bolukbas C. Serum leptin concentration and advanced gastrointestinal cancers: a case controlled study. *BMC Cancer* 2004;4: 29-33.
130. Aleman MR, Santolaria F, Batista N, De La Vega MJ, Reimers EG, Milena A, et al. Leptin role in advanced lung cancer. A mediator of the acute phase response or a marker of the status of nutrition? *Cytokine* 2002;19: 21-26.
131. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Hino T, Saito H, Yuki H, et al. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159: 1215-1219.
132. McEntegart MB, Awede B, Petrie MC, Sattar N, Dunn FG, MacFarlane NG, et al. Increase in serum adiponectin concentration in patients with heart failure and cachexia: relationship with leptin, other cytokines, and B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J* 2007;28: 829-835.
133. Dülger H, Alici S, Sekeroğlu MR, Erkog R, Ozbek H, Noyan T, et al. Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in patients with gastrointestinal cancer. *Int J Clin Pract* 2004;58: 545-549.
134. Agapios T, Theodoros NS, Antonopoulos G, Syrigos C, Efremidis A, Polyzos A, et al. Elevated Serum Leptin Levels: A Risk Factor for Non-Small-Cell Lung Cancer? *Oncology* 2009;76: 19-25.
135. Housa D, Housova J, Vernerova Z, Haluzik M. Adipocytokines and cancer. *Physiol Res* 2006; 55: 233–244.
136. Chia VM, Newcomb PA, Lampe JW, White E, Mandelson MT, McTiernan A, et al. Leptin concentrations, leptin receptor polymorphisms, and colorectal adenoma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16: 2697–2703.

137. Liu CL, Chang YC, Cheng SP, Chern SR, Yang TL, Lee JJ, et al. The roles of serum leptin concentration and polymorphism in leptin receptor gene at codon 109 in breast cancer. *Oncology* 2007;72: 75–81.
138. Gogas H, Trakatelli M, Dessypris N, Terzidis A, Katsambas A, Chrousos GP, et al. Melanoma risk in association with serum leptin levels and lifestyle parameters: a case control study. *Ann Oncol* 2008;19: 384–389.
139. Wang SN, Chuang SC, Yeh YT, Yang SF, Chai CY, Chen WT, et al. Potential prognostic value of leptin receptor in hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol* 2006;59: 1267–1271.
140. Ribeiro R, Araujo AP, Coelho A, Catarino R, Pinto D, Araujo A, et al. A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene increases susceptibility for non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2006;42: 1188–1193.
141. Diclehan Ü, Atınç A, Ümit B, Müge A. Postmastektomi radyoterapi uygulanan meme kanserli olgularda gelişen yorgunluğun derecesi, serum sitokin ve leptin düzeyleri ile ilişkisi: Prospektif değerlendirme. *Türk Onkoloji Dergisi* 2007;22: 1-12.
142. Jacobsen PB, Thors CL. Fatigue in the radiation therapy patient: current management and investigations. *Semin Radiat Oncol* 2003;13: 372-380.
143. Cleare AJ, O'Keane V, Miell J. Plasma leptin in chronic fatigue syndrome and a placebo-controlled study of the effects of low-dose hydrocortisone on leptin secretion. *Clin Endocrinol* 2001;55: 113-119.
144. Reseland JE, Mundal HH, Hollung K, Haugen F, Zahid N, Anderssen SA, et al. Cigarette smoking may reduce plasma leptin concentration via catecholamines. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;73: 43–49.
145. Chu NF, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB: Dietary and lifestyle factors in relation to plasma leptin concentrations among normal weight and overweight men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25: 106–114.

146. Supervia A, Enjuanes A, Vila J, Mellibovsky L, Nogues X, Diez-Perez A. Effect of tobacco smoking on leptin serum levels and its relationship with steroid hormones and bone mineral density. *Med Clin* 2006;127: 645–647.
147. Perkins KA, Fonte C. Effects of smoking status and smoking cessation on leptin levels. *Nicotine Tob Res* 2002;4: 459–466.
148. McTernan PG, Kusminski CM, Kumar S. Resistin. *Curr Opin Lipidol* 2006;17: 170-175.
149. Karmiris K, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin-implications for inflammatory bowel disease. *Mol Nutr Food Res* 2008;8: 855-866.
150. Pang SS, Le YY. Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. *Cell Mol Immunol* 2006;3: 29-34.
151. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005;174: 5789- 5795.
152. Kang J, Yu BY, Youn DS. Relationship of Serum Adiponectin and Resistin Levels with Breast Cancer Risk. *J Korean Med Sci* 2007;22: 117-121.
153. Li WG, Gavrila D, Liu X, Wang L, Gunnlaugsson S, Stoll LL, et al. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB activation in human endothelial cells. *Circulation* 2004;109: 2221–2226.
154. Huang Q, Fan YZ, Ge BJ, Zhu Q, Tu ZY. Circulating ghrelin in patients with gastric or colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2007;52: 803–889.
155. Shimizu Y, Noritoshi N, Takeshi I. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res* 2003;9: 774-778.
156. D’Onghia V, Leoncini R, Carli R, Santoro A, Giglioni S, Sorbellini F, et al. Circulating gastrin and ghrelin levels in patients with colorectal cancer: correlation with tumour stage, *Helicobacter pylori* infection and BMI. *Biomed Pharmacother* 2007;61: 137–141.

157. Druce MR, Neary NM, Small CJ, Milton J, Monteiro M, Patterson M, et al. Subcutaneous administration of ghrelin stimulates energy intake in healthy lean human volunteers. *Int J Obes* 2006;30: 293–296.
158. Toshinai K, Mondal MS, Nakazato M, Date Y, Murakami N, Kojima M, et al. Upregulation of ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia and leptin administration. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;281: 1220-1225.
159. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, Nakazato M, Okumura H, et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001;104: 2034–2038.
160. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2001;145: 669–673.
161. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Christiansen JS, et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol* 2002;56: 203–206.
162. Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT, Frere D, Foulon C, Bossu C, et al. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 109–116.
163. Takahashi M, Takagane MTA, Kenichi O, Fujiwara H, Wakabayashi G. Ghrelin and leptin levels in cachectic patients with cancer of the digestive organs. *Int J Clin Oncol* 2009;14: 315–320.
164. Jeon TY, Lee S, Kim HH. Changes in plasma ghrelin concentration immediately after gastrectomy in patients with early gastric cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 5392–5396.

165. Neary NM, Small CH, Wren AM. Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 2832–2836.
166. DeBoer MD, Zhu XX, Levasseur P, Meguid MM, Suzuki S, Inui A, et al. Ghrelin treatment causes increased food intake and retention of lean body mass in a rat model of cancer cachexia. *Endocrinology* 2007;148: 3004–3012.
167. Strasser F, Lutz TA, Maeder MT, Thuerlimann B, Bueche D, Tschop M, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of intravenous ghrelin for cancer-related anorexia/cachexia: a randomised, placebo-controlled, double-blind, doublecrossover study. *Br J Cancer* 2008;98: 300–308.
168. Coates A, Porzsolt F, Osoba D. Quality of life in oncology practice: prognostic value of EORTC QLO-C30 scores in patients with advanced malignancy. *Eur J Cancer* 1997;33: 1025-1030.
169. Montazeri A, Milroy R, Hole D. Quality of life in lung cancer patients: as an important prognostic factor. *Lung Cancer* 2001;31: 233-240.
170. Langendijk H, Aaronson NK, De Jong JM. The prognostic impact of quality of life assessed with EORTC QLQ-C30 in inoperable non-small cell lung carcinoma treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000;55: 19-25.
171. Herndon II JE, Fleishman S, Kornblith AB, Kosty M, Green MR, Holland J. Is quality of life predictive of the survival of patients with advanced non-small cell lung carcinoma? *Cancer* 1999;85: 333-340.
172. Ovesen L, Hannibal J, Mortensen EL. The interrelationship of weight loss, dietary intake, and quality of life in ambulatory patients with cancer of the lung, breast, and ovary. *Nutr Cancer* 1993;19: 159-167.
173. Simons JP, Aaronson NK, Vansteenkiste JF. Effects of medroxyprogesterone acetate on appetite, weight, and quality of life in advanced-stage non-hormone-sensitive cancer: a placebocontrolled multicenter study. *J Clin Oncol* 1996;14: 1077-1084.

174. O’Gorman P, McMillan DC, McArdle CS. Impact of weight loss, appetite, and the inflammatory response on quality of life in gastrointestinal cancer patients. *Nutr Cancer* 1998;32: 76-80.
175. Scott HR, McMillan DC, Brown DCF, Forrest LM, McArdle CS, Milroy R. A prospective study of the impact of weight loss and the systemic inflammatory response on quality of life in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* .2003;40: 295-299.
176. Scott HR, McMillan DC, Forrest LM, Brown DJF, McArdle CS, Milroy R. The systemic inflammatory response, weight loss, performance status and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2002;87: 264-267.
177. Aygencel G ve Öztürk C. Akciğer kanserinde yaşam kalitesi değerlendirmeleri. *Türk Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 2001;3: 260-268.
178. Beser N, Öz F. Kemoterapi alan hastaların Anksiyete-Depresyon düzeyleri ve yaşam kalitesi. *C. Ü. Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi* 2003;7: 47-57.
179. Gültekin Z, Pınar G, Pınar T, Kızıltan P, Doğan N, Algıer L, ve ark. Akciğer Kanserli Hastaların Yaşam Kaliteleri ve Sağlık Bakım Hizmet Beklentileri. *Türk Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 2008;18: 99-106.
180. Laky B, Janda M, Cleghorn G, Obermair A. Comparison of different nutritional assessments and bodycomposition measurements in detecting malnutrition among gynecologic cancer patients. *Am J Clin Nutr* 2008;87: 1678–1685.

EK

EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Siz ve sağlınız hakkında bazı Őeylerle ilgileniyoruz. Lutfen soruların tamamını size uygun gelen rakamı daire içine alarak yanıtlayınız. Soruların “doğru” veya “yanlış”yanıtları yoktur. Verdiğiniz yanıtlar kesinlikle gizli kalacaktır.

Lutfen ad ve soyadınızın baŐharflerini yazınız:

--	--

Doğum gүнünüz (Gүн,Ay,Yıl):

--	--	--

Bugünkü tarih (Gүн,Ay,Yıl) :

--	--	--

		Hiç	Biraz	Oldukça	ok
1.	Ağır bir alıŐveriŐ torbası veya valiz taŐımak gibi zorlu hareketler yaparken güçlük ekermisiniz?	1	2	3	4
2.	Uzun bir yürüyüŐ yaparken herhangi bir zorluk eker misiniz?	1	2	3	4
3.	Evin dışında kısa bir yürüyüŐ yaparken zorlanır mısınız?	1	2	3	4
4.	Gүнn büyük bir kısmını oturarak veya yatarak geçirmeye ihtiyacınız oluyor mu?	1	2	3	4
5.	Yemek yerken, giyinirken, yıkanırken ve tuvaleti kullanırken yardıma ihtiyacınız oluyor mu?	1	2	3	4
Geçtiğimiz hafta zarfında:		Hiç	Biraz	Oldukça	ok
6.	İŞinizi veya günlük aktivitelerinizi yapmaktan sizi alıkoyan herhangi bir engel var mıydı?	1	2	3	4
7.	BoŐ zaman aktivitelerinizi sürdürmekten veya hobilerinizle uđraŐmaktan sizi alıkoyan bir engel var mıydı?	1	2	3	4
8.	Nefes darlığı çektiğiniz mi?	1	2	3	4
9.	Ağrınız oldu mu ?	1	2	3	4
10.	Dinlenme ihtiyacınız oldu mu?	1	2	3	4
11.	Uyumakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
12.	Kendinizi güçsüz hissettiniz mi?	1	2	3	4
13.	İŐtahınız azaldı mı?	1	2	3	4
14.	bulantınız oldu mu?	1	2	3	4
15.	Kustunuz mu?	1	2	3	4

Geçtiğimiz hafta zarfında:	Hiç	Biraz	Oldukça	Çok
16. Kabız oldunuz mu?	1	2	3	4
17. İshal oldunuz mu?	1	2	3	4
18. Yoruldunuz mu?	1	2	3	4
19. Ağrılarınız günlük aktivitelerinizi etkiledi mi?	1	2	3	4
20. Televizyon seyretmek veya gazete okumak gibi aktiviteleri yaparken dikkatinizi toplamakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
21. Gerginlik hissettiniz mi?	1	2	3	4
22. Endişelendiniz mi?	1	2	3	4
23. Kendinizi kızgın hissettiniz mi?	1	2	3	4
24. Bunalıma girdiniz mi?	1	2	3	4
25. Bazı şeyleri hatırlamakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
26. Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz aile yaşantınıza engel oluşturdu mu?	1	2	3	4
27. Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz sosyal aktivitelerinize engel oluşturdu mu?	1	2	3	4
28. Fiziksel durumunuz veya tedaviniz maddi zorluğa düşmenize yol açtı mı?	1	2	3	4

Aşağıdaki sorular için 1 ila 7 arasındaki size en uygun rakamı daire içine alınız

29. Geçen haftaki sağlığınıza genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?	1	2	3	4	5	6	7
	Çok kötü						Mükemmel
30. Geçen haftaki hayat kalitenizi genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?	1	2	3	4	5	6	7
	Çok kötü						Mükemmel

HASTANE ANKSİYETE VE DEPRESYON ÖLÇEĞİ (HAD)

1. KENDİMİ GERGİN, “PATLAYACAK GİBİ” HİSSEDİYORUM

- ÇOĞU ZAMAN
- BİR ÇOK ZAMAN
- ZAMAN ZAMAN, BAZEN
- HİÇBİR ZAMAN

2. ESKİDEN ZEVK ALDIĞIM ŞEYLERDEN HALA ZEVK ALIYORUM.

- AYNI, ESKİSİ KADAR
- PEK ESKİSİ KADAR DEĞİL
- YALNIZCA BİRAZ ESKİSİ KADAR
- NEREDEYSE HİÇ ESKİSİ KADAR DEĞİL

3. SANKİ KÖTÜ BİR ŞEY OLACAKMIŞ GİBİ BİR KORKUYA KAPILIYORUM.

- KESİNLİKLE ÖYLE VE OLDUKÇA DA ŞİDDETLİ
- EVET, AMA ÇOK DA ŞİDDETLİ DEĞİL
- BİRAZ AMA BENİ ENDİŞELENDİRİYOR
- HAYIR, HİÇ ÖYLE DEĞİL

4. GÜLEBİLİYORUM VE OLAYLARIN KOMİK TARAFINI GÖREBİLİYORUM

- HER ZAMAN OLDUĞU KADAR
- ŞİMDİ PEK O KADAR DEĞİL
- ŞİMDİ KESİNLİKLE O KADAR DEĞİL
- ARTIK HİÇ DEĞİL

5. AKLIMDAN ENDİŞE VERİCİ DÜŞÜNCELER GEÇİYOR.

- ÇOĞU ZAMAN
- BİR ÇOK ZAMAN
- ZAMAN ZAMAN, AMA ÇOK SIKI DEĞİL
- YALNIZCA BAZEN

6. KENDİMİ NEŞELİ HİSSEDİYORUM.

- HİÇBİR ZAMAN
- SIK DEĞİL
- BAZEN
- ÇOĞU ZAMAN

7. RAHAT RAHAT OTURABİLİYORUM VE KENDİMİ GEVŞEK HİSSEDİYORUM.

- KESİNLİKLE
- GENELLİKLE
- SIK DEĞİL
- HİÇBİR ZAMAN

8. KENDİMİ SANKİ DURGUNLAŞMIŞ GİBİ HİSSEDİYORUM.

- HEMEN HEMEN HER ZAMAN
- ÇOK SIK
- BAZEN
- HİÇBİR ZAMAN

9. SANKİ İÇİM PIR PIR EDİYORMUŞ GİBİ BİR TEDİRGİNLİĞE KAPILIYORUM.

- HİÇBİR ZAMAN
- BAZEN
- OLDUKÇA SIK
- ÇOK SIK

10. DIŞ GÖRÜNÜŞÜME İLGİMİ KAYBETTİM.

- KESİNLİKLE
- GEREKTİĞİ KADAR ÖZEN GÖSTERMİYORUM
- PEK O KADAR ÖZEN GÖSTERMEYEBİLİYORUM
- HER ZAMANKİ KADAR ÖZEN GÖSTEREBİLİYORUM

11. KENDİMİ SANKİ HEP BİR ŞEY YAPMAK ZORUNDAYMIŞIM GİBİ HUZURSUZ HİSSEDİYORUM.

- GERÇEKTENDE ÇOK FAZLA
- OLDUKÇA FAZLA
- ÇOK FAZLA DEĞİL
- HİÇ DEĞİL

12. OLACAKLARI ZEVKLE BEKLIYORUM.

- HER ZAMAN OLDUĞU KADAR
- HER ZAMANKİNDEN BİRAZ DAHA AZ
- HER ZAMANKİNDEN KESİNLİKLE DAHA AZ
- HEMEN HEMEN HİÇ

13. ANİDEN PANİK DUYGUSUNA KAPILIYORUM.

- GERÇEKTENDE ÇOK SIK
- OLDUKÇA SIK
- ÇOK SIK DEĞİL
- HİÇBİR ZAMAN

14. İYİ BİR KİTAP, TELEVİZYON YA DA RADYO PROGRAMINDAN ZEVK ALABİLİYORUM.

- SIKLIKLA
- BAZEN
- PEK SIK DEĞİL
- ÇOK SEYREK

Hasta kimlik bilgileri

**Skorlu Hasta Esaslı Subjektif
Global Değerlendirme (PG-SSGA)**

Öykü (kutu 1-4 hastanın doldurabileceği biçimde tasarlanmıştır)

<p>1. Kilo Bu günkü ve son dönemde kiloma baktığımda:</p> <p>Şu sıralar kilo kadarım Boyum yaklaşık</p> <p>Bir ay önce yaklaşık kiloydum Altı ay önce yaklaşık kiloydum</p> <p>Son iki hafta kilom <input type="checkbox"/> azaldı (1) <input type="checkbox"/> değişmedi (0) <input type="checkbox"/> arttı (0) kutu 1 <input type="checkbox"/></p>	<p>2. Yeme: Her zamankine göre; son bir ayda yediğim yiyecek miktarı: <input type="checkbox"/> Değişmedi (0) <input type="checkbox"/> olağandan fazla (0) <input type="checkbox"/> olağandan az (1) Şu sıralar yediğim,: <input type="checkbox"/> normal yiyecekler, ama normalden az (1) <input type="checkbox"/> pek katı bir şey yok (2) <input type="checkbox"/> yalnız sıvıları içebiliyorum (3) <input type="checkbox"/> çok az bir şey (4) <input type="checkbox"/> yalnız tüple ya da damırdan besleniyorum (0) kutu 2 <input type="checkbox"/></p>
<p>3. Semptomlar: son iki haftadır yemek engel olan (uyanların tümünü işaretleyiniz)</p> <p><input type="checkbox"/> yemek yeme sorunum yok (0) <input type="checkbox"/> iştahım yok, yemek istemedim (3) <input type="checkbox"/> bulantı (1) <input type="checkbox"/> kusma (3) <input type="checkbox"/> kabızlık (1) <input type="checkbox"/> ishal (3) <input type="checkbox"/> ağızda yara (2) <input type="checkbox"/> ağız kuruluğu (1) <input type="checkbox"/> yiyecekler tatsız ya da tuhaf (1) <input type="checkbox"/> kokusu kötü geliyor (1) <input type="checkbox"/> yutkunma sorunum var(2) <input type="checkbox"/> hemen şişiveriyorum(1) <input type="checkbox"/> ağrı yer?(3)</p>	<p>4. Hareketlilik ve iş görme : geçtiğimiz ay hareketlilik seviyem için söyleyebileceğim,</p> <p><input type="checkbox"/> normaldi, yapmadığım bir şey yoktu(0) <input type="checkbox"/> her zamanki gibi değildim, ama kalkıp normal işimi yapabiliyordum(1) <input type="checkbox"/> çok şeyi yapmak istemiyordum, ama koltukta veya yatakta geçen zamanım günün yarısından azıydı (2) <input type="checkbox"/> pek hareket edemedim, günün çoğu koltukta veya yatakta geçti (3) <input type="checkbox"/> yatalak gibiydim, yataktan pek çıkmadım (3)</p>

Formun kalanını doktorunuz, hemşireniz veya terapistiniz dolduracak. Teşekkürler.

<p>5. Hastalık ve besin gereksinimiyle ilişkili Bütün anlamlı tanılar (belirtin) Birincil hastalığın evresi (biliniyorsa ya da I II III IV diğer) Uygunsa yuvarlak içine alın) Yaş</p> <p>6. Metabolik gereksinim</p> <p>7. Fiziksel</p>	<p>Açıklama 2 den gelen sayısal puan <input type="checkbox"/> B Açıklama 3 den gelen sayısal puan <input type="checkbox"/> C Açıklama 4 den gelen sayısal puan <input type="checkbox"/> D</p>
<p>Genel değerlendirme <input type="checkbox"/> İyi besleniyor ya da anabolik (SGA-A) <input type="checkbox"/> Orta ya da kuşku malnütrisyon (SGA-B) <input type="checkbox"/> Ağır malnütrisyon (SGA-C)</p>	<p>Toplam PG-SGA skoru (A+B+C+D sayısal toplamı)</p>

Klinisyenin Ünvanı ve İmzası

Tarih

YAŞAM KALİTESİ ANKET FORMU – (SF-36)

I. Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

a) Mükemmel b) Çok İyi c) İyi d) Orta e) Kötü

II. Bir yıl öncesine karşılaştığımızda şimdi genel olarak sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?

- a) Bir yıl öncesine göre çok daha iyi
b) Bir yıl öncesine göre biraz daha iyi
c) Bir yıl öncesine göre hemen hemen aynı
d) Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü
e) Bir yıl öncesinden çok daha kötü

III. Aşağıdaki maddeler gün boyunca yaptığımız etkinlikler ile ilgilidir. Sağlığınız şimdi bu etkinlikleri kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

		Evet, Oldukça kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
3a	Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3b	Bir masaya çekmek, elektrik süpürGESİNİ İTMEK ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3c	Günlük alışverişte alınanları kaldırmak veya taşıma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3d	Merdivenle çok sayıda kat çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3e	Merdivenle 1 kat çıkmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3f	Eğilme veya diz çökme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3g	Bir - iki kilometre yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3h	Birkaç sokak öteye yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3i	Bir sokak öteye yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3j	Kendi kendine banyo yapmak veya giyinmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

IV. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

		Evet	Hayır
4a	İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4b	Hedeflediğinizden daha azını mı yaptınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4c	İş veya diğer etkinliklerinizde kısıtlama oldu mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4d	İş veya diğer etkinlikleri yaparken güçlük çektiniz mi? (örneğin; daha fazla çaba gerektirmesi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

V. Son 4 hafta boyunca duygusal sorunlarınızın (örneğin; çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

		Evet	Hayır
5a	İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5b	Hedeflediğinizden daha azını mı yaptınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5c	İş veya diğer etkinliklerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VI. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

- a) Hiç etkilemedi
- b) Biraz etkiledi
- c) Orta derecede etkiledi
- d) Oldukça etkiledi
- e) Aşırı etkiledi

VII. Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu?

- a) Hiç b) Çok hafif c) Hafif d) Orta e) Şiddetli f) Çok şiddetli

VIII. Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız normal işinizi (hem ev işlerinizi hem de ev dışındaki işlerinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

- a) Hiç etkilemedi
- b) Biraz etkiledi
- c) Orta derecede etkiledi
- d) Oldukça etkiledi
- e) Aşırı etkiledi

IX. Aşağıdaki sorular sizin 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz.

		Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
9a	Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9b	Çok sinirli bir insan oldunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9c	Sizi hiçbir şeyin neşelendiremeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9d	Kendinizi sakin ve uyumlu hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9e	Kendinizi enerjik hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9f	Kendinizi kederli ve hüzünlü hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9g	Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9h	Kendinizi mutlu hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9i	Kendinizi yorgun hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

X. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

- a) Her zaman
- b) Çoğu zaman
- c) Bazen
- d) Nadiren
- e) Hiçbir zaman

XI. Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır? Her ifade için en uygun olanını işaretleyiniz?

		Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle doğru
11a	Diğer insanlardan biraz daha kolay hastalanıyor gibiyim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11b	Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11c	Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11d	Sağlığım mükemmel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>