



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**DR. SUAT SEREN GÖĞÜS HASTALIKLARI VE**  
**CERRAHİSİ EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**5. GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**AKCİĞER KANSERİNDE N-TERMİNAL PRO B**  
**TİP NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYİNİN**  
**TANISAL DEĞERİ VE ÖNEMİ**

**Dr. Sinem İnan**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Semra Bilaçeroğlu**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**İZMİR /2018**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**DR. SUAT SEREN GÖĞÜS HASTALIKLARI VE**  
**CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**5. GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**AKCİĞER KANSERİNDE N-TERMİNAL PRO B**  
**TİP NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYİNİN**  
**TANISAL DEĞERİ VE ÖNEMİ**

**Dr. Sinem İnan**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Semra Bilaçeroğlu**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**İZMİR /2018**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO DİZİNİ.....	iv
ŞEKİL DİZİNİ.....	iv
ÖZET.....	v
SUMMARY.....	vi
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1. NATRİÜRETİK PEPTİDLER.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1.1. BNP ve NT-proBNP.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2. AKCİĞER KANSERİ.....</b>	<b>7</b>
<b>2.2.1. Semptom ve Bulgular.....</b>	<b>8</b>
<b>2.2.2. Tanı Yöntemleri.....</b>	<b>8</b>
<b>2.2.2.1. Girişimsel tanı yöntemleri.....</b>	<b>9</b>
<b>2.2.3. Histopatolojik Tanı.....</b>	<b>9</b>
<b>2.2.4. Evreleme.....</b>	<b>11</b>
<b>2.2.5. Tedavi.....</b>	<b>11</b>
<b>2.3. AKCİĞER KANSERİ VE TANISAL BELİRTEÇLER.....</b>	<b>14</b>
<b>2.4. AKCİĞER KANSERİ DIŞI MALİGNİTELER VE BNP/NT-PROBNP.....</b>	<b>16</b>
<b>2.5. AKCİĞER KANSERİ VE BNP/NT-PROBNP.....</b>	<b>18</b>

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>19</b>
<b>3.1. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARI.....</b>	<b>19</b>
<b>3.2. NT-PROBNP LABORATUAR TESTİ.....</b>	<b>20</b>
<b>3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....</b>	<b>21</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>21</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>27</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>31</b>
<b>7. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>39</b>

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, her konuda ilgi ve desteğini esirgemeyen, tezimin hazırlanışı ve yazım aşamalarında her daim yardımını gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. Semra Bilaçeroğlu'na,

Rotasyon yaptığım sürede tanıdığım, farklı hayat görüşünden ve mesleki bilgilerinden yararlandığım değerli hocam Dr. Salih Zeki Güçlü'ye,

Hastanemiz başhekimi Dr. Enver Yalnız'a,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm asistan, uzman ve hemşire arkadaşlarıma,

Rotasyon yaptığım kliniklerde tanıştığım değerli hocalarım ve arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında desteklerini ve ilgilerini esirgemeyen sevgili anneme, kardeşlerime ve şu anda aramızda olmayan canım babama,

Asistanlık eğitimimin tüm zorluklarını beraber aştığımız, gülümsemeleri ile hayat bulduğum, yaşama sevincim canım oğluma ve kızıma,

Benim ve çocuklarıma her konuda en büyük destekçisi, hayat arkadaşım, sevgili eşime,

Sonsuz teşekkürler.

Dr. Sinem İnan

## KISALTMALAR

<b>ACTH</b>	Adrenokortikotropik Hormon
<b>ADH</b>	Anti-Diüretik Hormon
<b>ALK</b>	Anaplastik Lenfoma Kinaz
<b>ANP</b>	Atrial Natriüretik Peptid
<b>BNP</b>	B-tipi Natriüretik Peptid
<b>BT</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>CEA</b>	Karsinoembriyonik Antijen
<b>CgA</b>	Cromogranin A
<b>cGMP</b>	cyclic Guanosone Monophosphate
<b>CK-MB</b>	Creatine Kinase-MB
<b>CNP</b>	C-tipi Natriüretik Peptid
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DNP</b>	D-tipi natriüretik peptid
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EBUS</b>	Endobronşial Ultrasonografi
<b>EF</b>	Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>EGFR</b>	Epidermal Growth Faktörü Reseptörü
<b>EKG</b>	Elektrokardiyografi
<b>EKO</b>	Ekokardiyografi
<b>EMN</b>	Elektromanyetik Navigasyon
<b>EUS</b>	Transözefageal Endoskopik Ultrason
<b>GOLD</b>	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases
<b>GRP</b>	Gastrin Releasing Peptid
<b>HE4</b>	Human Epididim Protein 4
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>İAH</b>	İnterstisyel Akciğer Hastalığı
<b>KAH</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>KHAK</b>	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
<b>KHDAK</b>	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
<b>KOAH</b>	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
<b>KY</b>	Kalp Yetmezliği

<b>M2-PK</b>	M2 pirüvat Kinaz
<b>MR</b>	Manyetik Rezonans
<b>NET</b>	Nöroendokrin Tümör
<b>NP</b>	Natriüretik Pepidler
<b>NPR - A</b>	Natriüretik Peptit Reseptörü A
<b>NPR - C</b>	Natriüretik Peptit Reseptörü C
<b>NSE</b>	Nöron Spesifik Enolaz
<b>NT-proBNP</b>	N-terminal pro- Brain Natriüretik Peptid
<b>PET-BT</b>	Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>ProGRP</b>	Pro-Gastrin Releasing Peptid
<b>PTE</b>	Pulmoner Tromboemboli
<b>ROS1</b>	Receptor Tyrosine Kinase c-Ros Cyncogene 1
<b>SCC A</b>	Squamous Cell Carcinoma Antigen
<b>TBİA</b>	Transbronşial İnce İğne Aspirasyonu
<b>TGF-β</b>	Transforming Growth Faktör-β
<b>TNF-α</b>	Tümör Nekroz Faktör-α
<b>TnT</b>	Troponin T
<b>TPA</b>	Tissue-Polypeptide Antijen

## TABLO LİSTESİ

**Tablo 1:** BNP ve NT-proBNP özellikleri

**Tablo 2:** Yüksek BNP ve NT-proBNP nedenleri

**Tablo 3:** Sekizinci TNM sınıflaması

**Tablo 4:** Sekizinci TNM sınıflaması devamı

**Tablo 5:** Grupların demografik özellikleri

**Tablo 6:** Çalışma ve kontrol gruplarının komorbidite birlikteliğine göre NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki

**Tablo 7:** Komorbiditeye göre NT-proBNP düzeylerinin çalışma ve kontrol grupları içinde karşılaştırılması

**Tablo 8:** Komorbiditesi Olmayan Akciğer Kanseri Tanılı Grubun Radyolojik ve Patolojik Bulgularına Göre NT-proBNP Düzeylerinin Karşılaştırılması

**Tablo 9:** Komorbiditesi Olmayan Akciğer Kanseri Hastaların Histopatolojik Alt Tiplerine Göre NT-proBNP Median Değerlerinin Karşılaştırılması

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1:** BNP ve NT-proBNP'nin kalp kası hücresinden sekresyonu

## ÖZET

**Amaç:** Son 10 yılda, akciğer kanseri (AK) de dahil olmak üzere, çeşitli malignitelerde kandaki N-terminal pro-brain natriuretik peptid (NT-proBNP) düzeylerinde artış olabildiği gösterilmiştir. AK'da NT-proBNP yüksekliğinin önemi ve bu hastalıkla ilişkisi yeterince açık değildir. Çalışmamızda yüksek NT-proBNP düzeyinin AK tanısındaki rolü ve önemini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2010-Eylül 2017 tarihleri arasında hastanemizde takip edilmiş hastalara ait veriler hastane bilgi sistemi kullanılarak geriye dönük incelendi. Çalışma grubuna, AK tanısı almış ve NT-proBNP düzeyi ölçülmüş olan toplam 105 hasta, kontrol grubuna ise kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), intertisyel akciğer hastalığı (İAH), pulmoner tromboemboli (PTE) veya pnömoni tanısı almış ve NT-proBNP düzeyi ölçülmüş her bir alt grupta 30'ar tane olmak üzere toplam 120 hasta alındı. Tüm hastaların demografik verileri, ek hastalıkları, ekokardiyografi bulguları ve NT-proBNP düzeyi ile ilişkisinin yanısıra, AK'lı olgularda tümörün histolojik alt tipi, çapı, evresi, radyolojik ve/veya patolojik olarak mediasten, kalp, perikard ve ana damar invazyonu ile NT-proBNP düzeyi ilişkisi incelenmiştir.

**Bulgular:** AK ve kontrol grupları arasında, cinsiyet ( $p=0,996$ ) ve yaş ( $p=0,177$ ) açısından önemli fark bulunmadı. Hem AK'lı ve hem de kontrol grubunda, 50 yaş altı ile üzerinde NT-proBNP düzeyi önemli fark göstermedi; benzer durum 60 yaş altı ile üzerinde de izlendi ( $p>0.05$ ). AK ve kontrol grupları arasında, global olarak veya komorbiditeli alt grupları karşılaştırmada da NT-proBNP düzeyi anlamlı farklılık göstermedi. Ancak, komorbiditesi olmayan AK'lı grupta ( $n:68$ ) NT-proBNP 249 pg/ml, komorbiditesiz kontrol grubunda ( $n:58$ ) ise 88 pg/ml saptandı ( $p=0.001$ ). Komorbiditesi olmayan ve kalp, perikard, ana damar veya mediasten invazyonu olan AK'lı hastalarda ( $n:27$ ) NT-proBNP düzeyi 303 pg/ml, belirtilen invazyonları olmayan hastalarınki ( $n:41$ ) ise 166 pg/ml saptandı ( $p=0.031$ ).

**Sonuç:** NT-proBNP yüksekliği saptanan ama buna neden olabilecek komorbiditesi bulunmayan, özellikle malignite şüphesi yüksek hastalarda, ayırıcı tanıda AK de yer almalıdır. AK'lı hastalarda yüksek NT-proBNP değerleri saptandığında ise, özellikle mediasten, perikard ve ana vasküler yapılara invazyon varlığı araştırılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer kanseri, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), invazyon, komorbidite

## SUMMARY

**Objective:** In the last decade, it has been shown that there can be increase in the blood levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in various malignancies. In lung cancer, the importance of NT-proBNP and its relation to this disease is not sufficiently clear. In this study, we aimed to investigate the role and importance of high NT-proBNP levels in the diagnosis of lung cancer.

**Materials and Methods:** The data of the patients who were followed up in our hospital between January 2010 and September 2017 were retrospectively reviewed by using the hospital database. A total of 105 patients with lung cancer diagnosis and measured NT-proBNP levels were included in the study group while 120 patients diagnosed with chronic obstructive lung disease, interstitial lung disease, pulmonary thromboembolism or pneumonia and with measured NT-proBNP levels were included in the control group (30 patients/subgroup). Besides the relation of demographic data, comorbidities and echocardiographic findings to NT-proBNP levels in all patients, the relation of histologic subtype, diameter, stage and radiologic and/or pathologic mediastinal, cardiac, pericardial or major vessel invasion of the tumor to NT-proBNP levels in patients with lung cancer were also studied.

**Results:** Regarding gender ( $p=0,996$ ) or age ( $p=0,177$ ), there was no significant difference between the lung cancer and control groups. NT-proBNP levels were not significantly different under and above age 50 in both lung cancer and control groups; similar situation was observed under and above age 60 ( $p>0.05$ ). When lung cancer and control groups were compared globally or between subgroups with comorbidities, NT-proBNP levels did not show meaningful difference. However, NT-proBNP levels were determined to be 249 pg/ml in lung cancer group without comorbidities (n:68) and 88 pg/ml in the control group without comorbidities (n:58) ( $p=0.001$ ). In lung cancer patients without comorbidities (n:27) and with cardiac, pericardial, major vessel or mediastinal invasion, NT-proBNP level was 303 pg/ml whereas it was 166 pg/ml in those without these invasions (n:41) ( $p=0.031$ ).

**Conclusion:** Lung cancer should also be in the differential diagnosis in patients with high NT-proBNP levels but with no comorbidity that could cause it, particularly in those with high suspicion of malignancy. When high NT-proBNP levels are

determined in lung cancer patients, particularly presence of mediastinal, pericardial, cardiac or major vessel invasion should be sought.

**Key Words:** Lung cancer, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), invasion, comorbidity



## 1.GİRİŞ

AK, 20. yüzyılın ortalarından itibaren, özellikle sigara kullanımının artmasıyla beraber toplum sağlığını tehdit eden, önemli mortalite ve morbidite nedeni olan bir hastalık haline gelmiştir (1) ve tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en önemli nedeni akciğer kanseridir. Akciğer kanserinde tedavi şansının, tanı anındaki hastalığın evresi ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle akciğer kanserinin erken tanısı çok önemlidir. Fakat bu hastaların çoğunluğu ileri evrede tanı almaktadır (2).

Natriüretik peptid ( NP) hormonlar kalp, beyin ve diğer organlarda sentezlenen atrial natriüretik peptid (ANP), B-tipi natriüretik peptid (BNP), C-tipi natriüretik peptid (CNP), D-tipi natriüretik peptid (DNP) nörohormonlarından oluşur (3,4). Etkileri arasında, natriürez ve diürezin yanı sıra hipotansif etki, aldesteron salınımının inhibisyonu, anti-fibrotik aktivite, anjiyogenik aktivite ve damar geçirgenliğinin artması sayılabilir (5). Kardiyomiyositler tarafından basınç ve hacim aşırı yüklenmesinden kaynaklanan ventriküler duvar gerilmesi sonucu salınan BNP ve NT-proBNP, çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda (koroner arter hastalığı, valvüler kalp hastalığı, konstriktif perikardit, pulmoner hipertansiyon konjenital kalp hastalıkları ) güçlü biyobelirteçler olduğu belirtilmektedir (6,7). Ayrıca, BNP ve NT-proBNP serum konsantrasyonlarının böbrek hastalıkları, nörolojik bozukluklar, sepsis, pulmoner emboli, sağ ventrikülün basınç yüklenmesi ve yapısal anomalilerine bağlı olarak gelişen kor pulmonale gibi hastalıklarda da yükseldiği çok sayıda yayında bildirilmiştir(8–12).

Akciğer kanseri ve diğer malign hastalıklarda NT-proBNP düzeylerini araştıran daha az sayıda çalışma vardır (13–21). Bu çalışmalarda gösterilen yüksek NT-proBNP düzeylerinin kemo-radyoterapi (17,18,22,23), tümöre bağlı sıvı yüklenmesi, hiperviskozite (24), paraneoplastik sendromlar (25), tümör metastazları ve tümörden salınan vazoaktif peptidlere (19,26–29) bağlı olabileceği ifade edilmiştir. Az sayıda çalışmada, bu peptidlerin malign hücrelerde üretilip salınabileceği dolaylı olarak gösterilmiştir. Bu çalışmada, akciğer kanserinde NT-proBNP düzeylerinin önemini tümör evresi, çapı, histopatolojisi, mediasten, perikard ve ana damar invazyonu gibi özellikler açısından retrospektif olarak araştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. NATRİÜRETİK PEPTİDLER

NP hormonlar kalp, beyin ve diğer organlarda sentezlenen nörohormonlardan oluşur (3). Kan basıncı ve hacminin düzenlenmesinde ve birçok farklı biyolojik olayda görev almaktadırlar. Ayrıca çeşitli patolojik durumlarda kan serum seviyelerinde değişiklikler görülür (30). Etkileri arasında, natriürez ve diürezin yanı sıra hipotansif etki, aldosteron salınımının inhibisyonu, anti-fibrotik aktivite, anjiyogenik aktivite ve damar geçirgenliğinin artması sayılabilir (5).

NP'ler ortak bir 17 aminoasit halkası ve iki sistein molekülü arasındaki bir disülfid köprüsünden oluşan karakteristik bir biyokimyasal yapıya sahiptir (31) ve ANP, BNP, CNP ve DNP nörohormonlarından oluşur (4).

NP'lerin bilinen ilk üyesi olan ANP'nin başlıca sentez yeri kalp atriumudur. Ancak sol ventrikül disfonksiyonu ya da hipertrofisi durumunda ventrikül dokusundan da köken alabilmektedir (32). Dolaşımdan endopeptidazlar veya toplayıcı reseptörler tarafından endositoz yolu ile uzaklaştırılır (33).

ANP, atrium kası hücreleri içerisinde granüllerde depolanmaktadır ve kalp dışında, hipotalamus, hipofiz, adrenal medulla, gastrointestinal sistem, timus, korpus luteum, ovaryum, testis gibi organlarda da sentezlenebilmektedir (34,35). Bu nedenle ANP serum seviyeleri, kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği (KY), hipertansiyon, siroz, atrial fibrilasyon ve taşikardi gibi durumlarda da yüksek çıkabilmektedir (36).

ANP esas olarak atriumda, BNP ise ventriküllerde sentezlendiği için kardiyak hormonlar olarak isimlendirilirler (5). İlk olarak beyin dokusunda bulunduğu için beyin natriüretik peptid olarak da isimlendirilen BNP, kalpte beyinden daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Hemodinamik etkileri yüksek oranda ANP'ye benzeyen BNP'nin serum seviyesi klinik olarak önem taşımaktadır (37). Ventriküler miyositler, yüksek ventriküler dolum basıncına yanıt olarak hem ANP hem de BNP salgılar. Sonuç olarak hem ANP hem de BNP'nin salınması kalp yetmezliğinde artar (38).

BNP, kalp duvarında gerilmeye ve nörohormonal aktivasyona reaksiyon olarak sentezlenir. Sistemik dolaşımında BNP, hücre içi cGMP üretimine neden olan natriüretik peptid reseptörü A ile etkileşime girerek çeşitli biyolojik etkilere aracılık eder. BNP, natriüretik peptid reseptörü C'ye bağlanarak da nötral endopeptidazlar tarafından proteoliz yoluyla plazmadan temizlenir (31).

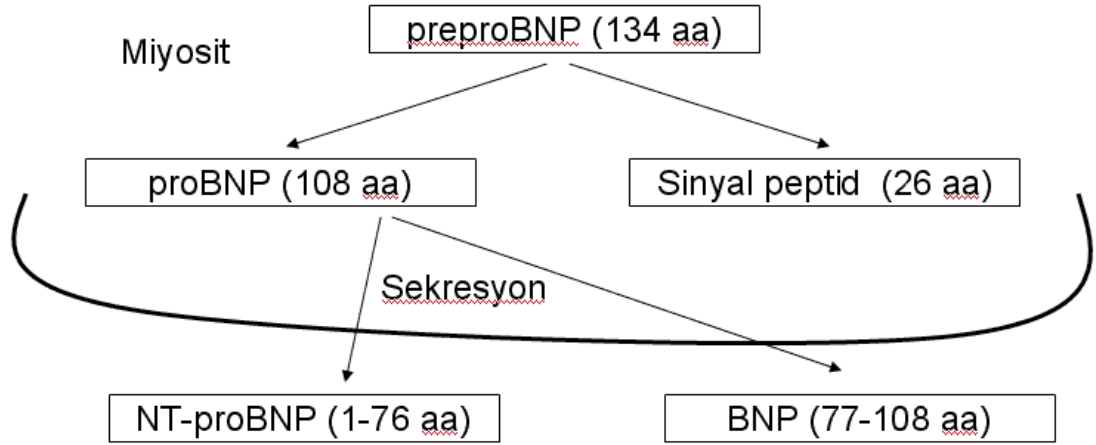
CNP, esas olarak damar duvarlarında sentezlenmektedir. Ayrıca makrofajlar, nöronlar, osteoblastlarca da sentezlenmektedir. Kardiyak CNP sentezi ANP ve BNP'ye göre çok düşüktür (39). ANP ve BNP'nin aksine CNP granüllerde depolanmaz. Konjestif kalp yetmezliğinde serum seviyeleri önemli derecede artmaktadır (40). Bunun yanında CNP, kemik gelişimi, düz kas çoğalması ve endotel hücre göçünü engelleme gibi özelliklere de sahiptir (41,42).

Yeşil mamba yılanı olarak bilinen *Dendroaspis angusticeps* zehrinden izole edilen DNP, 38 aminoasitlik bir peptittir (43). Yapılan çalışmalarda vazodilatör etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (44). DNP, insan plazmasından izole edilebilir ve konjestif kalp yetmezliği gibi patolojik durumlarda plazma seviyesinde yükselme görülür (45).

### **2.1.1. BNP ve NT-proBNP**

Kardiyomiyositler tarafından, basınç ve hacim aşırı yüklenmesinden kaynaklanan ventriküler duvar gerilmesine ve stresine tepki olarak (6) 134 aminoasitten oluşan preproBNP sentezlenir. PreproBNP, bir sinyal peptidi ve bir propeptide (proBNP 108 aminoasit) parçalanır. ProBNP ise kardiyomiyositlerden sekresyon sırasında fizyolojik olarak aktif C-terminal fragmanına (BNP, 32 aminoasit) ve biyolojik olarak inaktif N-terminal fragmanına (NT proBNP, 76 aminoasit) 1: 1 oranında ayrılır (46) (Şekil 1).

BNP vazokonstrüksiyon, sodyum retansiyonu ve aktif renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin antidiüretik etkilerine karşı önemli bir düzenleyici role sahiptir (47). Kardiyak myofibroblastlar üzerinde, ekstraselüler sinyale bağlı kinazın uyarılması yoluyla fibrotik yanıtları inhibe etmek için doğrudan bir etkiye sahiptir; bu da BNP'nin kalpte patolojik koşullarda kardiyak remodelingi önlemek için antifibrotik bir faktör olarak işlev gördüğünü göstermektedir (48).



**Şekil 1:** BNP ve NT-proBNP'nin kalp kası hücresinden sekresyonu( aa= aminoasit, NT-proBNP=N-terminal proBNP ) (33)

Yapılan çalışmalarda NT-proBNP ölçümü ile BNP ölçümü benzer sonuçlar vermiştir. BNP serumdan natriüretik peptid reseptör-C ve endopeptidazlar aracılığı ile hızlıca ortadan kaldırılmaktadır. NT-proBNP ise daha uzun ömürlü ve kararlı bir serum düzeyine sahiptir, gece ve gündüz varyasyon göstermez (33). BNP'nin yarı ömrü 20 dakika iken NT proBNP'nin 120 dakikadır, bu da her iki molekülün eşit oranlarda salınmasına rağmen NT-proBNP serum değerlerinin BNP değerlerinden neden yaklaşık altı kat daha yüksek olduğunu açıklamaktadır (31) (Tablo 1).

Ayrıca bu test hızlı bir şekilde çalışılabilmektedir. Ancak NT-proBNP'nin daha çok renal yol ile atılmasından dolayı böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda BNP'ye göre daha kullanışsız olması en önemli dezavantajıdır (33). BNP ve NT-proBNP plazma konsantrasyonları pg / ml veya pmol / l olarak ifade edilir (31).

**Tablo 1: BNP ve NT-proBNP özellikleri (49,50)**

	<b>BNP</b>	<b>NT-proBNP</b>
<b>Aminoasit sayısı</b>	32	76
<b>Molekül ağırlığı (kd)</b>	3,5	8,5
<b>Yarı ömrü (dakika)</b>	20	60-120
<b>Primer atılım</b>	Nötral endopeptidazlar	Böbrek
<b>GFH'den etkilenme</b>	Orta	Yüksek
<b>Değerler (pg/ml)</b>	0-5000	0-35000

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, kd:kilodalton

BNP ve NT-proBNP, KY'nin doğru teşhisine ve dışlanmasına yardımcı olan en iyi belirlenmiş ve en iyi değerlendirilen belirteçlerdir (51). KY kılavuzu tanısal testler içerisinde, BNP ve NTproBNP'yi, acil servise akut dispne ile gelen ve akut KY şüphesi olan tüm hastalarda ayırıcı tanı için güçlü endikasyonla önermektedir (52). Hemodinamik miyokard stresini altta yatan patolojiden bağımsız olarak yansıtırlar ve bu nedenle KY gibi belirgin bir patolojiye spesifik değildirler, genel olarak kardiyovasküler hastalıklar için spesifiktirler. KY, stabil koroner arter hastalığı, akut koroner sendrom ve valvüler aort darlığı olan hastalarda güçlü ve bağımsız prognostik bilgi sağlarlar (31).

KY'nde, akut olmayan ortamda BNP için normalin üst sınırı 35 pg/mL ve NT-proBNP için 125 pg/mL'dir. Akut ortamda daha yüksek değerler, BNP >100 pg/mL ve NT-proBNP >300 pg/mL kullanılmalıdır. NP'ler KY'nde tek başına teşhis koydurmazlar (52).

BNP ve NT-proBNP seviyeleri çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (7) (Tablo 2). Bu peptidlerin seviyelerinin, kadınlarda ve yaşlı bireylerde daha yüksek değerlerde olabileceği gösterilmiştir. Cinsiyetle olan ilişkisinin metabolizmadaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülürken, yaşla olan ilişkisinin ise mevcut tekniklerle saptanamayan prelinik yapısal ve fonksiyonel miyokardiyal değişiklikleri yansıttığı düşünülmektedir (53).

Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda BNP ve NT-proBNP değerleri kreatinin klirensi ile negatif korelasyon ile artmaktadır. Azalmış renal klirensin yanı sıra, diyastolik ve sistolik sol ventrikül disfonksiyonu ve aşırı sıvı yüklenmesi, BNP ve NT-proBNP konsantrasyonlarının artmasına katkıda bulunabilir. NT-proBNP seviyeleri, böbrek fonksiyon bozukluğundan BNP seviyelerine göre daha fazla etkilenmektedir. Bununla birlikte, böbrek hastalığı olan hastalarda her iki belirteç de benzer tanısal performans göstermektedir (8).

Ayrıca koroner arter hastalığı, valvüler kalp hastalığı, konstriktif perikardit, pulmoner hipertansiyon bulunan bazı hastalarda natriüretik peptid düzeyleri yükselebilmektedir (7).

Nörolojik bozukluklar ve sepsis, KY ile ilişkili olmayan BNP yükselmelerine neden olan faktörlerdir. Sepsis birçok proinflamatuvar sitokinlerin upregülasyonuna neden olduğu için, bu sitokinlerin BNP'nin yanlış bir şekilde yükselmesinde rol

oynadığı düşünülmektedir. Sistemik inflamatuvar yanıtta salındığı gösterilmiş olan interlökin 1 ve tümör nekroz faktörü (TNF -  $\alpha$ ), BNP genindeki promotörün bir transkripsiyon aktivatörüdür ve BNP mRNA'yı düzenler (9–11,21).

**Tablo 2: Yüksek BNP ve NT-proBNP Nedenleri (7)**

<b>Kardiyak Nedenler</b>	<b>Nörolojik Bozukluklar</b>
Azalmış EF'li kalp yetmezliği	İskemik inme
Korunmuş EF'li kalp yetmezliği	Hemorajik inme
Sağ ventrikül yetmezliği	<b>Diğer</b>
Valvüler kalp hastalığı	Yılan ısırıkları
Miyokard hastalıkları (SVH, miyokardit)	Kanser kemoterapi
Koroner arter hastalığı	Sepsis
Miyokardiyal travma	Yanık
Aritmiler (atriyal fibrilasyon)	Transfüzyon sonrası yüklenme
Perikart hastalığı	Böbrek yetmezliği
<b>Akciğer Hastalıkları</b>	Anemi
Akut PTE (RV yetmezliği olanlar)	Hiperaldosteronizm
Pulmoner hipertansiyon	Siroz
Obstrüktif uyku apnesi	Hipertansiyon
Akciğer enfeksiyonu	Tiroid hastalıkları
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	İleri yaş

(EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, SVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi, PTE: Pulmoner Tromboembolizm RV: Sağ Ventrikül)

Sağ ventrikülün basınç yüklenmesi ve yapısal anomalilerine bağlı olarak kor pulmonale, pulmoner emboli, primer pulmoner hipertansiyon, konjenital kalp hastalıkları gibi durumlarda da BNP artışı izlenebilir. Ancak bu artış sol ventrikül disfonksiyonuna göre çok daha azdır (12).

Diğer taraftan obez hastalardaki düşük NT-proBNP seviyeleri, azalmış miyokardiyal hormon salınımı (54), bozulmuş sentez veya artmış peptid klirensi (55,56) nedeniyle natriüretik peptidlerin azaltılmış salgılanması nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Bunlara ek olarak, yapılan çalışmalarda malignitelerde de, NT-proBNP düzeylerinde belirgin artış olabileceği gösterilmiştir (13-21).

## 2 .2.AKCIĞER KANSERİ

AK, 20. yüzyılın ortalarından itibaren, özellikle sigara kullanımının artmasıyla beraber toplum sağlığını tehdit eden, önemli mortalite ve morbidite nedeni olan bir hastalık haline gelmiştir (1). AK, tüm dünyada erkeklerde en sık rastlanan kanser olma özelliği taşımaktadır. Kadınlarda beklenen insidans hızları genellikle daha düşüktür ve kansere bağlı ölüm nedenleri içinde erkeklerde birinci, kadınlarda ikinci sırada olan malignitedir (57). Kadınlarda sigara kullanımı alışkanlığındaki artış nedeniyle sıklığı giderek artmaktadır (58).

AK insidansı yaşla artmakta, 6.-7. dekadlarda pik yapmaktadır. Genç erişkinlerde sıklığı daha azdır. Genç yaştaki hastalarda genellikle aile öyküsü vardır ve en sık izlenen kanser tipi adenokanserdir. Dünya geneline bakıldığında, ABD ve Japonya'da histopatolojik olarak en sık adenokanser saptanırken, Asya ülkelerinde skuamöz hücreli kanser hala en sık kanser tipidir (1). Ülkemizde ise 2014 yılı verilerine göre akciğer kanserlerinin %79,2'sini küçük hücreli dışı AK (KHDAK) oluşturmaktadır. Bunun %43,8'i adenokarsinom, %37,5 skuamöz hücreli karsinom iken, %16,8'inde alt grup sınıflandırılması yapılamamıştır (59).

AK'nin gelişimi için birincil risk faktörü, tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık % 90'ını oluşturduğu tahmin edilen sigara içilmesidir (60). Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riski 24-36 kat artmıştır(61). Bu risk, günlük içilen sigara sayısı ve sigara içme süresinin uzunluğu ile artmaktadır. Özellikle 20 paket/yıldan sonra belirgin olarak artış göstermektedir (62). Ayrıca diğer risk faktörleri, sigaraya başlama yaşı, inhalasyon derecesi, sigaraların katran ve nikotin içeriği ve filtre uygulanmamış sigara kullanımı (63), yaş, ırk, cinsiyet, çevresel sigara maruziyeti, asbest, radon, arsenik, krom, nikel gibi metaller ile polisiklik hidrokarbonlara maruziyet, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar ve genetik faktörlerdir (2,64,65).

### **2.2.1. Semptom ve Bulgular**

Genel olarak tüm hastalarda halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, nöropatik ağrılardan oluşan nonspesifik semptomlar olarak görülebilir.

Primer tümör ile ilişkili öksürük, göğüs ağrısı, hemoptizi, dispne gibi semptomlar görülmektedir. Bunların yanı sıra, ses kısıklığı, frenik sinir paralizisi, disfaji, vena kava superior sendromuna bağlı dilate boyun damarlarını, göğüste, omuz ve kollarda dilate ve torsiyone venler, fasiyal ödem, superior sulkus tümörlerinde omuz ve ön kola vuran ağrı, horner sendromu, plevral tutulumu bağlı malign plevral efüzyon sonucu gelişen göğüs ağrısı gibi tümörün intratorasik yayılımına bağlı semptom ve bulgular da görülebilir (66).

Ayrıca paraneoplastik sendromlara bağlı hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu, cushing sendromu gibi endokrin hastalıklar ile ilişkili bulgular; çomak parmak ve hipertrofik pulmoner osteoartropati gibi iskelet sistemi bulguları; Lambert-Eaton sendromu, limbik ensefalopati, nöropatlere bağlı nörolojik sistem bulguları ve anemi, lökositoz, trombositoz, hiperkoagübilite bozuklukları gibi hematolojik sistemle ilgili bulgular görülebilmektedir (66).

Tümörün ektratorasik yayılımında ise tutulan organa spesifik, kemik ağrısı, baş ağrısı, bulantı, kusma gibi semptom ve bulgular da görülebilir (67).

### **2.2.2. Tanı Yöntemleri**

İki yönlü akciğer grafisi, AK'nın görüntülenmesinde ilk başvurulacak kolay, non-invazif, ucuz bir tanı yöntemidir. Anamnez, fizik muayene ve akciğer grafisi bulguları ile AK'dan şüphe edilen tüm hastalara kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir. Primer tümörün göğüs duvarı ve mediasten ile ilişkisini, mediastinal lenf nodlarını, karşı akciğeri, göğüs duvarını ve üst abdominal yapıları tanımlayabilir. Hastaların çoğunda evreleme için pozitron emisyon tomografisi (PET) BT, beyin BT, manyetik rezonans (MR) ve kemik sintigrafisi gibi ilave yöntemler gerekir. PET/BT, BT'ye göre evrelemede daha doğru sonuçlar verir. Ancak kesin tanı için doku örnekleme gerekir (68).

### 2.2.2.1. Girişimsel tanı yöntemleri

Kesin tanı için histopatolojik veriler gereklidir. Primer tümör dokusundan örnekleme tanısız olmasına karşılık, metastatik bölgelerden (lenf nodları, plevral efüzyon) örnekleme de tanı koydurabilir ve evrelemede önemlidir. Örnek, hastalığın evresini en iyi belirleyecek yerden alınmalıdır.

Transtorasik iğne biyopsisi gibi invazif tanı işlemleri, ciddi komorbiditeleri nedeni ile yapılamayan hastalarda balgam sitolojisi tanıda yardımcı olabilir. Santral yerleşimli tümörlerde balgam sitolojisi ile tanı olasılığı artmaktadır (69).

Primer tümörün örneklemesinde kullanılan transtorasik iğne aspirasyon biyopsisinin, 2 cm'den küçük lezyonlarda tanı oranı azalmakla birlikte akciğer kanserinde tanısız değeri %90'dır. Ancak pnömotoraks riski diğerlerine göre yüksektir. Bronkoskopik biyopsi ve/veya transbronşial ince iğne aspirasyonu (TBİA) %88 tanısızdır ve aynı seansta mediastinal lenf nodu örnekleme de mümkündür, periferik lezyonlarda ise tanısız değeri azalır. Endobronşial ultrasonografi (EBUS) ve elektromanyetik navigasyon bronkoskopi (EMN) ile tanı verimliliği artar. Özellikle 3 cm'den küçük lezyonlarda EBUS rehberliğinde örnekleme başarısı yüksektir. EMN rehberliğinde örneklem özellikle küçük periferik lezyonlarda umut vericidir (70,71).

Lenf nodu örnekleme ise, periferik lenf nodu biyopsisi veya iğne aspirasyonu, EBUS veya transözofageal endoskopik ultrason eşliğinde biyopsi, bronkoskopik TBİA gibi cerrahi olmayan yöntemlerle yapılabildiği gibi; mediastinoskopi, torakoskopi gibi cerrahi yöntemlerle de yapılabilmektedir (72).

Mediasten evrelemede mediastinoskopi altın standart kabul edilir ancak genel anestezi ve hospitalizasyon gerektirmesi kullanılabilirliğini kısıtlar. EBUS-TBİA yöntemi, BT ve PET'e göre belirgin üstün, mediastinoskopi ile benzer tanısız özelliğe sahiptir (72).

### 2.2.3. Histopatolojik Tanı

Hastalığın kesin tanısının konulmasında, prognoz tayini ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde histopatolojik değerlendirme oldukça önemlidir. Akciğer tümörlerinin %95'i bronş epitelinden kaynaklanır. %5'ini ise bronşial karsinoidler, mezotelyomalar, bronşial bez neoplazmları, mezenkimal tümörler, lenfomalar ve bazı benign lezyonlar oluşturmaktadır (73).

Akciğer karsinomları, klinik olarak metastaz yetenekleri ve terapiye verdikleri cevaba göre yüksek oranda metastatik ve kemoterapiye iyi cevap veren küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve daha az metastaz yapan kemoterapiye daha az cevap veren KHDAK olarak 2 gruba ayrılır (74).

Tüm AK olgularının %80-85 kadarı KHDAK'dır ve 3 ana gruba ayrılır: skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom (73).

Skuamöz hücreli karsinom, akciğer karsinomlarının %25-40'ını oluşturur. %90 sigara içenlerde görülür (1). Uzun yıllar en sık görülen AK olma özelliğini son dönemlerde ve özellikle gelişmiş ülkelerde adenokansere devretmiştir (75).

Adenokanserlerin tersine skuamöz hücreli kanserler geç metastaz yaparlar (76).

Akciğer adenokarsinomu, genç yaş, kadın hasta grubu, sigara içmeyen ve sigara içmeyi bırakan kişilerde tümör tipi olarak belirlenmekte ve gelişmiş ülkelerde en sık görülen kanser tipini oluşturmaktadır. Adenokanserler heterojen periferik kitle ve erken metastaz yaparak kendini gösteren, sıklıkla da altta yatan bir akciğer hastalığına bağlı gelişen tümörlerdir (77). Büyük hücreli karsinom, tüm AK'larının %9'unu oluşturmaktadır. DSÖ tarafından sitolojik diferansiyasyon göstermeyen, herhangi bir kategoriye giremeyecek kadar indifferansiyel tümör olarak tanımlanmıştır (73).

Küçük hücreli kanser, genellikle sigara içenlerde görülmekte, AK'larının %20-25'ini oluşturmaktadır ve köken hücresi bronş epitelinde dağınık olarak bulunan kulchitsky hücrelidir (73). Klinik olarak agresif seyrederek, sıklıkla santral bölgede yerleşerek mediastinal invazyon yapar ve erken dönemde ekstratorasik metastazlarla seyrederek. Paraneoplastik sendromlara sık neden olur ve kemoterapiye cevap vermesine rağmen teşhis sırasında genellikle ileri evrede oldukları için hastaların prognozları kötüdür (78).

KHDAK'li olgularda çeşitli prognostik faktörler tanımlanmıştır. Yaş, cinsiyet, pulmoner fonksiyonlar, eşlik eden hastalık varlığı, hastanın performans durumu, tümör evresi, tümör tipi, moleküler biyolojik faktörler ve tedavi ile ilişkili durumlar prognozu etkileyen başlıca faktörlerdir. Bu faktörler arasında en önemlisi tümör evresidir (79).

#### **2.2.4. Evreleme**

AK'nda tedavi planlaması, prognoz tayini hastalığın evresine göre değişmektedir. Uluslararası kabul gören evreleme sistemi, tümörün TNM sistemi ile evrelendirilmesidir. TNM evreleme sistemi, primer tümörün büyüklüğü ve yayılımını (T), bölgesel lenf nodu tutulumunu (N), uzak metastaz varlığını ya da yokluğunu (M) belirler. Kanser yayılımının anatomik kapsamını gösterdiği için en çok kullanılan evreleme sistemi TNM sistemidir (80).

Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği ve Amerikan Kanser Komitesi Ortaklığı'nın katılımı ile Ocak 2017'de sekizinci TNM sınıflaması yürürlüğe girmiştir (Tablo 3-4).

#### **2.2.5. Tedavi**

KHDAK tedavisi, hastalığın evresine göre değişim göstermektedir. Evre I veya II KHDAK'li hastalar mümkün olduğunda tam cerrahi rezeksiyonla tedavi edilmelidir. Evre I hastalıkta, cerrahi sonrası yüksek risk faktörlerinin varlığında kemoterapi önerilebilmektedir. Postoperatif adjuvan kemoterapi, patolojik evre II hastalığı olan hastalarda sağkalımı artırır.

Lokal ileri evre olarak adlandırılan evre III hastalıkta ise eşzamanlı kemoradyoterapi kullanılan bir kombine modalite yaklaşımı tercih edilir. T3 veya T4 lezyonları ve negatif mediastinal lenf nodları olan seçilmiş evre III hastalarda tedaviye cerrahi eklenebilir.

Evre IV hastalıkta ana tedavi yöntemi, sistemik tedavidir ve tedavi seçimi histolojik alt tip ve tümörde saptanan mutasyonlara (EGFR, ALK, ROS1 vs.) göre kişiselleştirilir. EGFR mutasyonu ve ALK mutasyonu olan hastalarda bu mutasyonu hedefleyen ajanların kullanılmasının kemoterapiye üstün olduğu gösterilmiştir. Seçilmiş Evre IV vakalarda sistemik tedavi ile birlikte gerektiğinde palyatif amaçlı da olsa radyoterapi ya da cerrahi tedavi uygulanabilir (81–83).

KHAK, genellikle metastatik hastalık olarak tanı almaktadır. Çok erken evre hastalık dışında, tedavide cerrahinin yeri yoktur. Ana tedavi yöntemi evre I-III hastalıkta mümkün olduğunca erken, eşzamanlı kemoradyoterapidir. Evre IV'te ise sistemik kemoterapi ve gerektiğinde radyoterapidir. Tüm sınırlı evre hastalara ve tümör yanıtı olan yaygın evre KHAK hastalarına profilaktik kranial radyoterapi

önerilmektedir. Kemoterapi cevabı iyi olan fakat toraksta rezidüel hastalığı olan yaygın evre KHAK hastalarına torasik radyoterapi önerilmektedir (84).

**Tablo 3. Sekizinci TNM sınıflaması**

Evre IA1	T1a(mi)-T1a	N0	M0
Evre IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0-N1	M0
IIIB	T1a-T2b	N3	M0
	T3-T4	N2	M0
IIIC	T3-T4	N3	M0
IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a-M1b
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

**Tablo 4. Sekizinde TNM sınıflaması devamı**

Tx		Tümörün değerlendirilemediği veya malign hücrelerin balgam yada bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (lepidik patern baskın soliter adenokarsinom (=3cm) veya en geniş yerinde =5 mm invazyon
T1		Normal akciğer veya viseral plevra ile çevrili, en geniş çapı $\leq 3$ cm tümör. Bronkoskopik olarak lob bronşunun proksimaline invazyon yoktur. Bronşiyal duvar ile sınırlı nadir yüzeysel tümörlerde lob bronşunun proksimaline invazyon olabilir
	T1a(mi)	Minimal invaziv adenokarsinom
	T1a	Tümörün en geniş çapı $\leq 1$ cm
	T1b	Tümörün en geniş çapı $>1$ cm, $\leq 2$ cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı $>2$ cm, $\leq 3$ cm
T2		Tümörün en geniş çapı $>3$ cm, $\leq 5$ cm: Karinaya uzaklığı veya invazyonuna bakılmaksızın ana bronş invazyonu Viseral plevra invazyonu Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi lobar veya total olabilir)
	T2a	Tümör en geniş çapı $>3$ cm, $\leq 4$ cm
	T2b	Tümör en geniş çapı $>4$ cm, $\leq 5$ cm
T3		Tümör en geniş çapı $>5$ cm, $\leq 7$ cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon: Göğüs duvarı invazyonu (süperior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikardium veya aynı lobda farklı nodül(ler)
T4		Tümör en geniş çapı $>7$ cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon: Diyafagma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebral cisim, karina, aynı taraf akciğer farklı lobda nodül(ler)
Nx		Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemedi
N0		Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1		İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2		İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3		Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz
M0		Uzak metastaz yok
M1	M1a	Karşı akciğerde ayrı tümör nodül(leri), plevral veya perikardiyal nodüller veya malign plevral veya perikardiyal metastaz. (Paramalign efüzyonlar hariç)
	M1b	Tek ekstratorasik organda tek metastaz (Bölgesel olmayan tek lenf bezi metastazı dahil)
	M1c	Tek veya multipl organda multipl ekstratorasik metastaz

### 2.3. AKCİĞER KANSERİ VE TANISAL BELİRTEÇLER

Tümör belirteçleri, düşük duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle AK tanısında nadiren kullanılır. Genel olarak tedavinin etkinliğinin izlenmesinde ve nükslerin erken tespitinde yararlı olabilmektedirler (85)

Nöron spesifik enolaz (NSE), merkezi-periferik nöronlarda ve KHAK, nöroblastomlar ile intestinal karsinoid gibi nöroektodermal orijinli malign tümörlerde üretilen nöron spesifik enzimdir (85). Karaciğer kanseri, lenfoma ve seminomda da yükselebileceği dikkate alınmalıdır. AK'nda, özellikle KHAK ayırıcı tanısı için NSE kullanılmaktadır (86).

Karsinoembriyonik antijen (CEA), immünoglobulinler ile ilişkili büyük bir glikoproteindir ve birçok adenokarsinom için nispeten yüksek duyarlılığa sahiptir. Bu hastaların tanısında, tedaviyi izlemede ve nüks taramada yararlı olabilir. Diğer AK histolojik alt tiplerinde, benign akciğer patolojilerinde ve sigara içenlerde de CEA salınımında artış olabileceği için AK taraması için uygun değildir görülebilir (87).

Pro-gastrin releasing peptid (proGRP), bağırsak hormonu gastrin serbest bırakıcı peptidin (GRP) bir öncüsüdür. GRP, insan sinir sisteminde vücut sıcaklığını ve santral homeostatik mekanizmaları düzenleyen bir nörotransmitter olarak hareket eder. Ayrıca gastrointestinal ve solunum yollarında nöroendokrin dokular tarafından üretilir. ProGRP nispeten yeni bir serum tümör belirteçidir ve KHAK için bir belirteç olarak ümit verici sonuçlara sahiptir. (85,87) .

Squamous cell carcinoma antigen (SCC A), solunum, gastrointestinal sistem ve serviksin yassı epitel hücrelerinden eksprese edilir. SCC A sitoplazmada bulunur ve skuamöz hücreli kanserlerin farklılaşma derecesini yansıtan bir yapısal protein olarak kabul edilir. Yüksek değerler, özellikle skuamöz hücreli tümörler olmak üzere KHDAK olasılığı ile ilişkilidir (87,88).

Kromogranlar (Cg), nöroendokrin hücreler tarafından yaygın olarak salınan asidik glikoproteinlerdir. CgA, nöroendokrin doku tarafından yaygın olarak eksprese edilir ve nöropeptitler ve peptid hormonlarının yanında salgılanır. CgA, NET'ler için tümöre özgü bir antijen değildir ve böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, hipertansiyon, karaciğer hastalıklarında da yükselebilmektedir (89).

CYFRA 21-1, serumda bulunan sitokeratin 19'un fragmanıdır. Akciğer skuamöz hücre karsinomunda kötü bir prognostik faktördür (90). Özellikle skuamöz hücreli AK'da en duyarlı tümör belirteçlerinden biri olarak bildirilmiştir. Ayrıca ürolojik, gastrointestinal ve jinekolojik kanserli hastaların serumlarında da yükselebilmektedir. CYFRA 21-1, rekürren hastalıkların tedavisi ve takibi için de kullanılır (85,88).

İnsan epididim protein 4 (HE4), bir proteaz inhibitörü olabilir. Yüksek konsantrasyonda solunumsal epitelde bulunur, bu da bağışıklık savunmasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir. HE4 özellikle over kanserinde kullanılır. Sigara içmeyenlerde erken evre akciğer kanserini, özellikle adenokarsinomları tespit etmede daha yararlı bir serum tümör belirteçidir (87).

Tissue-polypeptide Antijen (TPA), sitokeratin ailesinden bir polipeptittir. Hücre siklusunun S ve G fazında sentezlendiği için hücre üretimi ile tümörün agresifliğinin bir göstergesi olarak kullanılır (91). Akciğer ve meme kanserinde serum TPA düzeyi ile tümörün hacmi ile ilişkili bulunmuştur, evrelemek ve prognoz belirlemede kullanılabilir (92).

Tümör M2-PK'nin, AK'larındaki tanı değeri CEA ve CYFRA'dan daha duyarlı bulunmuştur. KHDAK'de sırasıyla M2-PK, CYFRA, KHAK'inde NSE en duyarlı belirteç olarak saptanmaktadır(92).

Son yıllarda KHDAK tedavisinde moleküler belirteçlerin kullanılması gündemdedir. Hedefe yönelik tedavinin etkinliğini tahmin etmede en yararlı biyobelirteçler, sürücü mutasyonları olan somatik genom değişiklikleridir. Bu mutasyonlar, hücre büyümesi ve hayatta kalması için kritik olan proteinleri kodlayan kanser hücrelerinde ortaya çıkar. Bazı ilerlemiş KHDAK'lerinde, özellikle de epidermal büyüme faktörü reseptöründeki (EGFR) mutasyonlar ve anaplastik lenfoma kinaz (ALK) veya ROS1 genlerinin yeniden düzenlenmelerinde, tirozin kinazların onkojenik aktivasyonunun belirlenmesi, hastalar için spesifik moleküler tedavilerin geliştirilmesini sağlamıştır.

Kılavuzlar, KHDAK'leri içinde adenokarsinom komponenti olan tüm hastalarda EGFR mutasyonu ve ALK rearranjanına bakılmasını önermektedir (93).

AK'nda, paraneoplastik endokrin sendrom nedeni ile salgılanan ACTH, ADH, bombesin, büyüme hormonu, human plasental laktojen, nörofizinler, prolaktin ve paratiroid hormonu da tümör belirteci olarak kullanılabilir (94).

#### **2.4. AKCİĞER KANSERİ DIŞI MALİGNİTELER VE BNP/NT-PROBNP**

Akciğer dışı malignitelerde NT-proBNP ve BNP düzeylerindeki yükseklikler, kanser kemoterapisi ve torasik radyoterapiye bağlı gelişen kardiyotoksisite ile ilişkili olabileceği gibi, farklı nedenlerden de kaynaklanabileceği yapılan çalışmalarında gösterilmiştir.

Kemoterapi ile çeşitli malignitelerin tedavisini takiben NP'lerin yükselebildiği gösterilmiştir (95,96). Özellikle antrasiklin ile tedavi edilmiş olan kanser hastalarında kardiyak etkilenmeye bağlı olarak NT-proBNP artışı izlenmektedir (96). Kemoterapi sistemik inflamasyon, kilo kaybı, kardiyotoksisite ve böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olarak NT-proBNP değerlerinde yükselmelere neden olabilmektedir (97).

Ayrıca adriamisin, siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin, sisplatin dahil olmak üzere çeşitli kemoterapötiklerle de oksidatif strese bağlı kardiyotoksisite gelişebileceği bildirilmiştir (98). Kemoterapi alan kanser hastalarında kardiyotoksisitenin erken belirlenmesi açısından BNP'nin yararlı bir tarama aracı olabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (99). Benzer şekilde, kardiyotoksisite torasik radyasyonun bilinen bir sonucudur. Alınan radyasyon dozu, süresi, sıklığı, etkilenen kalp volümü, erken yaşta maruziyet, beraberinde sitotoksik kemoterapi almak, DM, HT, dislipidemi, obezite gibi komorbiditelerinin olması ve sigara içmek radyasyon ile ilişkilili kardiyotoksisiteyi etkileyen risk faktörleridir (99).

Meme kanseri ve lenfoma hastalarında en iyi şekilde belgelendirilmiş olmakla birlikte, hem akciğer kanseri hem de özofagus kanseri hastalarında da göğüs radyasyonu sonucu kardiyotoksisite belgelenmiştir (17,22). Bunların aksine, torasik (kemo) radyasyonun serum TnT, CK-MB veya NT-proBNP'nin yükselmesine neden olmadığını belirten yayınlar da vardır. Kardiyak irradyasyonun bu zararlı etkilerinin çoğu hastada torasik malignitelerin kötü prognozu ve sık görülen komorbiditelere bağlı olabileceği öne sürülmüştür (100,101).

Bunlara ek olarak, spesifik tümör varlığında, son derece yüksek NT-proBNP peptid düzeyleri ve kanser arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (20,102). Son yayınlarda, kanser hastalarında çoğunlukla vasküler endotelial hücrelerden türeyen birçok kardiyovasküler nörohormonun seviyelerinde yükseklikler bildirilmiştir (26,28,102). Malign hücrelerin hem vazoaaktif peptidler (adrenomedullin, vazopressin, endotelin-1) hem de kardiyak hormonlar (ANP, BNP) ürettiği gösterilmiştir. Fakat fizyolojik rolleri henüz bilinmemektedir (26–28,103). Bu konuda yapılan bazı çalışmalarda, BNP'deki belirgin yükselmelerin, hematolojik malignitelere göre solid tümörlü hastalarda daha yaygın olduğu gösterilmiştir (104).

Bunun tersine, onkolojik malignite ile karşılaştırıldığında, hematolojik maligniteleri olan hastalarda daha sık NT-proBNP artışı saptanan çalışmalar da mevcuttur. Bunu hematolojik malignitesi olan hastalardaki artmış kan vizkositesi ile bağdaştırmışlardır. Vakaların çoğunda, yüksek NP'li kanser hastalarında sıvı aşırı yükü olduğu ifade edilmiştir (24).

Ayrıca, NT-proBNP ölçümünün hematolojik kanserler ile ilişkili paraproteinemiden etkilendiği ve hipervolemik durumlara yanıt olarak beklenen NT-proBNP değerlerinden daha yüksek olabileceğini, bunun da hematolojik kanserlerde üretilen maddelerle miyokardın olası infiltrasyonuna bağlı olabileceğini gösteren yayımlar da mevcuttur (105).

Multipl myelomlu hastalarda hafif zincir amiloidozda anormal NT-proBNP düzeylerinin, kardiyak disfonksiyon için oldukça hassas bir belirteç olduğu gösterilmiştir (106). Diğer taraftan, malign hastalıklarda görülebilen serebral tuz kaybı sendromu, uygunsuz ADH sendromu gibi paraneoplastik sendromlarda da NT-proBNP düzeylerinde artışlar görülebilmektedir(25).

Sonuç olarak, NT-proBNP gibi kardiyovasküler peptidlerin dolaşımdaki seviyeleri, herhangi bir kardiyotoksik antikanser tedavisi almamış olan kanser hastalarında da yüksek çıkabileceği gösterilmiştir. Kanser hastalarında, kardiyovasküler belirteçlerin yüksek başlangıç seviyelerinin beklenmesi gerektiği gösterilmiştir. Bu nedenle artmış NT-proBNP seviyelerinin, özellikle kardiyovasküler hastalık öyküsü yokluğunda, dikkatli bir şekilde yorumlanması gerektiği, çünkü artmış bir NT-proBNP seviyesinin altta yatan malign bir hastalığı yansıtılabileceği öne sürülmüştür (20).

## 2.5. AKCİĞER KANSERİ VE BNP/ NT-PROBNP

AK tanılı hastalarda bakılan BNP ve NT-proBNP düzeyleri birçok faktörden etkilenebilmektedir. Bu faktörler, tümör, tedavi veya tümörün meydana getirdiği sonuçlarla ilgili olabilmektedir.

Torasik radyoterapinin komplikasyonlarından biri kardiyak toksisitedir. Radyasyon bölgesinde kardiyovasküler yapıların önemli miktarda ışınlanması halinde erken ve geç kardiyovasküler yan etkiler ortaya çıkmaktadır (23). AK nedeni ile torasik radyoterapi alan (17) ve kardiyotoksik etkileri bilinen (sisplatin, docetaksel, etoposid, tirozin kinaz inhibitörleri vb) kemoterapötikler ile tedavi gören hastalarda serum NT-proBNP ve BNP düzeylerinde artış olabileceği tahmin edilebilen bir sonuçtur (18).

Çoğunluğu (%96) metastatik ve primer AK tanısı olan bilinen koroner arter hastalığı, KY, atrial fibrilasyon, kardiyak ilaç kullanım öyküsü olmayan hastalar ile yapılan bir çalışmada, elektif toraks cerrahisinden 24 saat sonra bakılan BNP seviyeleri, post-operatif komplikasyon gelişen hastalarda, komplikasyon olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bunun sonucu olarak, pulmoner rezeksiyon uygulanan hastalarda post-operatif BNP yüksekliği kardiyopulmoner komplikasyonların en güçlü bağımsız belirleyicisi olduğu öne sürülmüştür (107).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, bilinen kalp hastalığı olmayan KHDAK tanılı hastalarda kardiyak metastaz varlığı, basınç ve hacim yalancı aşırı yüklenme durumuna neden olarak miyokardın esnekliğini ve uyumluluğunu azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca miyokardiyal ve perikardiyal infiltrasyonların, miyokardın restriktif disfonksiyonuna neden olarak NT-proBNP seviyelerinde artışa neden olduğu tespit edilmiştir (15).

Yapılan başka bir çalışmada ise, yüksek NT-proBNP için KY, koroner arter hastalığı, atrial fibrilasyon, böbrek yetmezliği, tiroid hastalığı, sağ kalpte yüklenme yapabilecek olan KOAH, PTE gibi bilinen herhangi bir risk faktörü olmayan 75 yaş altındaki toplamda 439 hastanın dahil olduğu popülasyonda, AK tanısı olan ve olmayanlar arasında bakılan NT-proBNP düzeylerinde, AK'lı grupta anlamlı yükseklik tespit edilmiştir. Sonuçta AK'nda NT-proBNP'nin yükselebileceği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, daha önce yapılmış olan bir çalışmanın (103)

aksine sadece KHAK hücrelerinden BNP salınımının olmadığı ve az sayıda KHAK(%15, 4/26) tanılı hasta olması nedeni ile diğer AK histolojik alt tiplerinin de NT-proBNP'yi salgılayabildikleri öne sürülmüştür (13).

Diğer taraftan, metastatik KHDAK tanılı hastalarda plazma BNP düzeyi belirgin olarak düşük tespit edilen çalışmalar da mevcuttur. BNP'nin, tümör invazyonu ve metastazda etkili olan TGF- $\beta$  ile indüklenen hücre proliferasyonunun yanı sıra kollajen 1 ve fibronektin proteinlerinin üretimini inhibe ederek uzak metastazları azalttığı öne sürülmüştür (48,108).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak 2010-Eylül 2017 tarihleri arasında, İzmir Dr Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. Göğüs hastalıkları servisi ve 23. Göğüs hastalıkları polikliniğinde takip edilmiş hastaların bilgisayar verileri incelenerek retrospektif ve kontrollü olarak yürütüldü.

Çalışma grubuna, patolojik olarak AK tanısı almış ve NT-proBNP düzeyi ölçülmüş olan toplam 105 hasta, kontrol grubuna ise KOAH, İAH, PTE, pnömoni tanısı almış ve NT-proBNP düzeyi ölçülmüş herbir grupta 30'ar tane olmak üzere toplam 120 hasta alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların demografik özellikleri, ekokardiyografi bulguları ve ek hastalıkları ile NT-proBNP düzeyi ile ilişkisi, AK tanılı olgularda ise tümörün histolojik alt tipi, çapı, radyolojik ve patolojik olarak mediasten, kalp, perikard ve ana damar invazyonu varlığı yanı sıra TNM 8'e göre tümörün evresi ile NT-proBNP düzeyi ilişkisi incelenmiştir.

AK tanılı grup ve kontrol grupları komorbideteleri olan ve olmayan şeklinde ikişer alt gruba ayrılarak, NT-proBNP düzeyleri karşılaştırılmıştır. Tüm hastalarda KY varlığı yapılmış kardiyoloji konsültasyonu, ekokardiyografi bulguları ve radyolojik-klinik bulgularla kesinleştirilmiştir. Gerekli olgularda mevcut bilgisayar ve dosya verilerine dayalı olarak kardiyoloji uzmanından doğrulama istenmiştir.

#### 3.1. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARI

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri, tanıların aşağıda tanımlandığı gibi kesinleştirilmiş olmasıdır:

**Akciğer ca-Histopatolojik bulgularla AK kanıtlanması**

**KOAH-** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD) 2017 kriterlerine göre tanı almış olması

**İAH-** Toraks BT ve/veya bronkoskopik biyopsi histopatolojik bulgularının olması

**PTE-**Klinik bulguları olan hastalarda toraks angioBT ile ana pulmoner arter ve/veya segmenter dallarında tromboemboliye bağlı dolum defekti tespit edilmesi

**Pnömoni-** Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla pnömoninin kanıtlanması

Kontrol ve çalışma gruplarında çalışmadan çıkarılma kriterleri ise, aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

-Kesin tanının 1 ay öncesi ve sonrasında NT-proBNP ölçümünün olmaması

-Kemoterapi/radyoterapiden sonraki 30 gün içinde NT-proBNP ölçümü

-AK Histopatolojik tanısının bulunmaması

-Kardiyoloji konsültasyonu ve/veya ekokardiyografi bulgularının olmaması

-NT-proBNP düzeyini etkileyebileceği için 75 yaş ve üzerindeki hastalar

Çalışma ve kontrol grupları ek hastalıklar açısından incelendi ve DM, HT, kalp hastalıkları, tiroid hastalıkları, nörolojik hastalıklar, renal hastalıklar, diğer maligniteler, obezite ve kor pulmonale mevcut olan olgular not edildi. KOAH, İAH, PTE, solunum yetmezliği gibi nedenler ile kor pulmonale gelişmiş olan hastalar, ekokardiyografik, radyolojik ve laboratuvar bulgularıyla tespit edildi. Vücut kitle indeksi 30 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olan hastalar obez olarak değerlendirildi. Kalp yetmezliği, KAH (by-pass, stent), kalp kapak hastalıklarının tümü kalp hastalıkları olarak adlandırıldı. NT-proBNP düzeyi için normalin üst sınırı 125 pg/ml olarak kabul edildi ve 125 pg/ml üzeri yüksek düzey olarak ifade edildi.

### **3.2. NT-PROBNP LABORATUAR TESTİ**

Serum NT-proBNP düzeyi ECLIA (Electrochemiluminescence immunassay) ile Elecsys 1010/2010 analizatör (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) kullanılarak E170 cihazında sandviç yöntemiyle ölçüldü. Sandviç yönteminde; numunedeki NT-proBNP, biotinlenmiş monoklonal NT-proBNP'ye özgü antikor ve rutenyum ile işaretli monoklonal NT-proBNP'ye özgü antikor, bir sandviç kompleks oluşturur. Streptavidin kaplı mikropartiküllerin ilavesiyle, streptavidin ve biotin arasındaki ilişkiye bağlı olarak, kompleks katı faza bağlanmış olur. Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine magnetik olarak yakalandıkları

ölçüm hücresi içine aspire edilir. Elektrota bir voltaj uygulaması ile kemiluminesan emisyon indüklenir, bu da bir fotoçoğaltıcı ile ölçülür. Sonuçlar kalibrasyon eğrisinden hesaplanır.

### 3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Araştırmada elde edilen veriler SPSS 22.0 programına girildi, tüm analizler aynı program ile yapıldı. Kategorik veriler için çapraz tablo oluşturulup ki-kare analizi yapıldı. Numerik değişkenlerde normal dağılım gösterenler için iki grup karşılaştırmasında T-test analizi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan numerik değişkenler için Mann Whitney U testi ya da Kruskal-Wallis analizi uygulandı. İstatistik önemlilik düzeyi olarak  $p < 0.05$  alındı. NT-proBNP eşik düzeyi belirlemek için ROC analizi yapıldı. Özet istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde şeklinde, numerik değişkenler için median (min-max) ya da aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde verildi.

## 4. BULGULAR

Çalışma grubuna AK tanılı toplam 105 hasta ve kontrol grubuna ise İAH, KOAH, PTE, pnömoni tanılı, herbir grupta 30'ar tane olmak üzere toplam 120 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıklarının, gruplara göre dağılımı incelendi. Çalışmaya alınan hastaların 167'si (%74.2) erkek, 58'i (%25.8) kadındı. Cinsiyetlerin gruplar içindeki dağılımına bakıldığında, AK'lı grupta hastaların 16'sı (%15.2) kadın, 89'u (%84.8) erkekti. Kontrol grubunda ise 42'si (%35) kadın, 78'i (%65) erkekti. Erkek hasta oranı, kadınlara göre tüm gruplarda daha fazlaydı. AK'lı grubun yaş ortalaması  $64 \pm 8.1$ , kontrol grubunun ise  $62.2 \pm 11.6$  olarak hesaplandı. Gruplar arasında, cinsiyet ( $p=0,996$ ) ve yaş ortalamaları ( $p=0,177$ ) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 5).

AK tanılı hastalar ve kontrol grubundaki hastalar yaşları açısından incelendiğinde, her iki grupta da 50 yaş altı ve üzerindeki hastaların NT-proBNP düzeyi anlamlı fark göstermedi (AK'lı grupta  $p=0,412$  kontrol grubunda  $p=0,404$ ).

**Tablo 5: Grupların Demografik Özellikleri**

	Kontrol Grubu Dağılımı				Total Kontrol Grubu n=120	Akciğer Kanseri Grubu n=105	p değeri
	KOAH n=30	İAH n=30	PTE n=30	Pnömoni n=30			
Cinsiyet	K 8 %6.6	12 %10	11 %9.1	11 %9.1	42 %35	16 %15.2	p=0,996
	E 22 %18.3	18 %15	19 %15.8	19 %15.8	78 %65	89 %84.8	
Yaş (Ort±SS)	63.8± 8.38	60.4± 13.7	59.7± 16.1	58.5± 15.9	62.2± 11.6	64± 8.1	p=0,177
Kalp hastalığı	2 %1.66	7 %5.83	6 %5	12 %10	27 %22.5	32 %30.5	p=0,175
HT	3 %2.5	7 %5.83	5 %4.16	16 %13.33	31 %25.8	14 %13.3	<b>p=0,019</b>
DM	3 %2.5	4 %3,3	5 %4.16	8 %6.66	20 %16.7	12 %11.4	p=0,262
Tiroid hastalığı	1 %0.83	1 %0.83	1 %0.83	1 %0.83	4 %3.3	2 % 1.9	p=0,507
Nörolojik hastalık	0	0	0	1 %0.8	1 %0.8	1 %1	p=0,924
Renal hastalık	0	0	0	0	0	1 %1	p=0,284
Kor pulmonale	7 %5.83	12 %10	6 %5	0	25 %20.8	4 %3.8	<b>p&lt;0,001</b>
Diğer malignite	0	1 %0.83	1 %0.83	0	2 %1.7	3 %2.9	p=0,546
Obezite	1 %0.83	1 %0.83	2 %1.9	0	4 %3.3	2 %1.9	p=0,507
Total ek hastalık	12 %10	16 %13.33	16 %13.33	18 %15	62 %51.7	37 %35.2	<b>p=0,013</b>

(K: Kadın, E: Erkek, SS: Standart sapma, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, PTE: Pulmoner tromboemboli, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı)

\*Bazı hastaların birden fazla ek hastalığı mevcuttur. Bu nedenle tablodaki hastalığa sahip hasta sayısı çalışmayı oluşturan hasta sayısından fazla görülmektedir.

\*P değerleri total kontrol grubu ve akciğer kanseri grubuna aittir.

Benzer durum 60 yaş altı ve üzerindeki hastalarda da izlendi (AK'lı grupta  $p=0,210$  ve kontrol grubunda  $p=0,104$ ).

Çalışmaya alınan tüm hastalar komorbiditeleri açısından da incelendi (Tablo 5). Olguların 99'ünde (%44) ek hastalık mevcuttu. Toplamda en fazla ek hastalık, kontrol grubunda görüldü (n:62, %51.7) ve AK tanı grubunda (n:37, %35.2) kıyaslandığında istatistiksel fark anlamlıydı ( $p=0,013$ ). Ek hastalıklar arasında ise en fazla hasta KKY, KAH ve kalp kapak hastalıklarının oluşturduğu kalp hastalıkları grubunda görüldü (n:59, % 26.2). AK'lı grupta 37 (%30.5), kontrol grubunda toplam 27 (%22.5) kalp hastalığı olan hasta mevcuttu ( $p=0.175$ ).

DM tanısı incelendiğinde, AK'lı grupta 12 (%11.4), kontrol grubunda ise toplam 20 (%16.7) hasta mevcuttu ( $p=0,262$ ).

AK'lı grupta 14 (%11) hastada, kontrol grubunda ise 31 (%25.8) HT tanı hasta olduğu tespit edildi ( $p=0.019$ ).

KOAH, İAH, PTE ve solunum yetmezliğinin neden olduğu pulmoner hipertansiyon ve/veya sağ kalp yetmezliği sonucu gelişen kor pulmonale açısından, çalışma ve kontrol grupları incelendi. AK'lı grupta 4 olguda (%3.8) ve kontrol grubunda ise 25 olguda (%20.8) kor pulmonale mevcuttu ( $p<0.001$ ). Gruplar tiroid hastalıkları ( $p=0.507$ ), obezite ( $p=0.507$ ), renal ( $p=0.284$ ), nörolojik hastalıklar ( $p=0.924$ ) ve akciğer dışı diğer organ maligniteleri ( $p=0.546$ ) açısından incelendiğinde hasta sayılarının az olduğu görüldü. AK'lı grupta mesane, prostat ve pankreas ca olmak üzere 3 olgu, kontrol grubunda ise over ve meme ca olmak üzere 2 olgu mevcuttu.

AK tanı hastalar ile kontrol grubundaki hastaların totalinin serum NT-proBNP median değerleri incelendi ve kanserli grubunki 270 pg/ml (n:105), kontrol grubunki 281 pg/ml (n:120) olarak bulundu ( $p=0.885$ ). Her iki grup komorbiditelerine göre incelendiğinde ise, komorbiditesi olmayan AK'lı grupta (n:68) NT-proBNP median değeri 249 pg/ml, kontrol grubunda (n:58) ise 88 pg/ml olarak bulundu ( **$p=0.001$** ) (tablo 6).

Komorbiditesi olan AK'lı çalışma grubunun (n:37) NT-proBNP median değeri 486 pg/ml ve kontrol grubunki (n:62) ise 914 pg/ml olarak saptandı ( $p=0,155$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6-Çalışma ve Kontrol Gruplarının Komorbidite Birlikteliğine Göre NT-proBNP Düzeyleri Arasındaki ilişki**

		NT-proBNP Median Değeri (pg/ml) (min-max)		P değeri
		Akciğer Kanseri	Kontrol Grubu	
<b>Komorbidite</b>	<b>VAR</b>	486 (29-35000) n=37 (%35.2)	914 (13-22701) n=62 (%51.7)	p=0,155
	<b>YOK</b>	249 (20-3063) n=68 (%64.8)	88 (10-5787) n=58 (%48.3)	<b>p=0,001</b>
<b>Total</b>		270 (20-35000) n=105	281 (10-22701) n=120	p=0,885

AK'lı grup kendi içinde komorbiditesi olanlar (n:37) ve olmayanlar (n:62) olarak ayrılarak NT-proBNP düzeyleri incelendi. Komorbiditesi olmayan AK'lı hastaların NT-proBNP düzeyleri 249 pg/ml, olanları ise 486 pg/ml olarak saptandı (p=0.003). Kontrol grubunda KOAH, İAH, PTE ve pnömoni alt grupları da, komorbiditesi olan ve olmayanların NT-proBNP median düzeyleri açısından incelendiğinde, AK'lı hastalarinkine benzer şekilde komorbiditesi olan hastalarda NT-proBNP düzeyleri yüksek tespit edildi. KOAH grubunda (**p=0.016**), İAH grubunda (**p=0.020**), PTE grubunda (**p=0.001**) ve en fazla komorbiditesi olan hastanın bulunduğu (n:18) pnömoni grubunda istatistiksel fark anlamlı saptandı (**p<0.001**) (Tablo 7).

**Tablo 7-Komorbiditeye Göre NT-proBNP Düzeylerinin Çalışma ve Kontrol Grupları İçinde Karşılaştırılması**

		NT proBNP Median Değeri (pg/ml)		P değeri
		(min/max)		
		Komorbiditesi olanlar	Komorbiditesi olmayanlar	
<b>Akciğer Kanseri</b> n=105		486 (29-35000) n=37	249 (20-3063) n=68	<b>p=0,003</b>
<b>K O N T R O L</b>	<b>KOAH</b> n=30	601.5 (17-2575) n=12	78.5 ( 10-1120) n=18	<b>p=0,016</b>
	<b>İAH</b> n=30	697 (13-20808) n=16	116 ( 17-5787) n=14	<b>p=0,020</b>
	<b>PTE</b> n=30	646 (61-8926) n=16	65 ( 10-710) n=14	<b>p=0,001</b>
	<b>Pnömoni</b> n=30	2241 (91-22701) n=18	80,5 ( 27-1399) n=12	<b>p&lt;0,001</b>

Komorbiditesi olmayan AK tanılı hastalar (n:68) kalp, perikard, ana damar, mediasten invazyonu, tümör çapı (3cm altı ile 3cm ve üzeri olarak), evre ve histopatolojik alt tiplerine (skuamoz, adeno, KHAK) göre incelendi. Bu parametrelere göre median NT-proBNP düzeyleri hesaplandı. Komorbiditesi olmayan ve kalp, perikard, ana damar ve mediasten invazyonu olan AK'lı hastaların (n:27) NT-proBNP median değeri 303 pg/ml, belirtilen invazyonları olmayan hastalarinki (n:41) ise 166 pg/ml olduğu saptandı (**p=0.031**) (Tablo 8).

Tümör çapı 3cm ve üzerinde olan hastaların (n:51) NT-proBNP düzeyi 258 pg/ml, çapı 3cm'den az olanlarda (n:17) ise 138 pg/ml olarak bulundu (p=0.075). Fakat tümör çapı 3 cm ve üzerinde olan olguların NT-proBNP eşik düzeyinin üzerindeki %78.4 (n:40), 3 cm altındakilerin ise %58.8 (n:10) olduğu tespit edildi. Yaklaşık %20'lik farkın istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması, hasta sayılarının az olması ile ilişkilendirildi. Ayrıca hastalar erken (evre 1+2) ve ileri evre (3+4) olarak ikiye ayrıldı. Evre 1+2 (n:12) olan hastaların NT-proBNP median

değeri 174 pg/ml, 3+4 olan hastalarinki (n:56) ise 253 pg/ml olduğu saptandı (p=0.330) (Tablo 8).

**Tablo 8- Komorbiditesi Olmayan Akciğer Kanseri Tanılı Grubun Radyolojik ve Patolojik Bulgularına Göre NT-proBNP Düzeylerinin Karşılaştırılması**

	NT-proBNP Median Değeri (pg/ml) (min/max)		p değeri
	VAR	YOK	
<b>İnvazyon</b> (kalp, perikard, ana damar, mediasten)	303 (40-3063) n=27	166 (20-1704) n=41	<b>p=0,031</b>
<b>Tümör çapı</b> ( ≥ 3cm)	258 (40-3063) n=51	138 (20-573) n=17	p=0,075
<b>Evre</b> (3+4)	253 (20-3063) n=56	174 (40-573) n=12	p=0,330

Komorbiditesi olmayan AK tanılı hastalar histopatolojik alt tiplere göre değerlendirildiğinde, KHAK n:13 (%19.1), adenokanser n:30 (%44.1) ve skuamoz hücreli akciğer kanseri n:25 (%36.7) tanılı hasta olduğu tespit edildi. KHAK tanılı hastaların NT-proBNP düzeyi 267 pg/ml, adenokanser tanılı hastalarinki 184 pg/ml, skuamoz hücreli akciğer kanseri tanılı hastalarinki ise 270 pg/ml olarak saptandı (p=0,208) (Tablo 9)

**Tablo 9. Komorbiditesi Olmayan Akciğer Kanseri Hastalarının Histopatolojik Alt Tiplerine Göre NT-proBNP Median Değerlerinin Karşılaştırılması**

	<b>NT-proBNP median değerleri (pg/ml)</b> <b>(min-max)</b>	<b>P değeri</b>
<b>KHAK</b> n=13	267 (57-1016)	p=0,208
<b>Adenokanser</b> n=30	184 (20-1704)	
<b>Skuamoz</b> n=25	270 (53.6-3063)	

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada iki önemli bulgu saptanmıştır. Birincisi, komorbiditesi olmayan AK tanılı grubun NT-proBNP düzeyleri, komorbiditesi olmayan kontrol grubununki ile karşılaştırıldığında, AK grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunması, ikincisi ise komorbiditesi olmayan bu AK tanılı grupta NT-proBNP düzeyi mediasten, perikard ve ana vasküler yapılara invazyonu olanlarda olmayanlara göre yüksek bulunmasıdır.

Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamızdaki gibi AK ile AK dışı hastalıkları olan olguları NT-proBNP düzeyleri açısından karşılaştıran bir çalışma henüz mevcut değildir. Aujollet ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, NT-proBNP düzeylerini etkileyebilecek risk faktörü olmayan AK'li hastaların NT-proBNP düzeylerinin, normal popülasyondan daha yüksek olduğunu ve bu olasılığın 7 kat arttığını göstermişlerdir (13).

Lafaras ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışmada da, kalp veya perikard metastazı olan KHDAK'lı hastalarda kardiyak metastazlara sekonder gelişen restriktif tipte kardiyomyopati sonucunda NT-proBNP düzeylerinin yükseldiği belirtilmiştir (15). Bizim çalışmamızda toplam üç AK'li hastada perikard ve kalp invazyonu mevcuttu. Bu hastalardan sadece bir hastanın KKY tanısı olup

ekokardiyografisinde EF %50, sağ yapılar hafif dilate, minimal perikardiyal mayi tespit edildi. İkinci hastanın ise EF %60, 2-3mm perikardiyal efüzyonu mevcuttu. Üçüncü hastanın bulguları normal idi.

Çalışmamızda total AK'li grup ile total kontrol grubu, NT-proBNP düzeylerine göre karşılaştırıldığında, AK'lilerde beklendiği gibi yüksek bulunmayıp aralarında istatistiksel açıdan önemli fark gösterilememiştir. Bu sonuç, kontrol grubunda ek hastalığı sahip olan hastaların oranının (n=62, %51.7) AK tanılı gruptakilerden (n=37, %35.2) daha fazla olması ile ilişkili olabilir.

Meme, akciğer, beyin kanseri ve hematolojik kanserler başta olmak üzere birçok farklı organ malignitesi ve komorbid hastalıkları bulunan kanser kemoterapisi almamış olan hastaların alındığı bir çalışmada, NT-proBNP ve diğer kardiyak belirteçlerin düzeyi ve bunların mortalite ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu belirteçlerin maligniteli hastalarda kayda değer düzeyde artması, üst referans sınırının 100 katına kadar yükselmesi yanı sıra yaş, cinsiyet, tümör evresi ve başlangıçta belirgin kalp hastalığından bağımsız olarak geç dönem mortalite ile ilişkili oldukları öne sürülmüştür (109). KAH olan hastalarda malignite gelişme olasılığının arttığını öne süren bir çalışmada ise, artmış NT-proBNP düzeylerinin, klinik pratikte mevcut olan testleri kullanarak saptanamayan bir tümörün varlığını erken dönemde gösterebileceği ve bu nedenle malignitelerin erken tespiti için yararlı olabileceği ifade edilmiştir (110).

Ventriküler miyositlerden volüm aşırı yüklenmesi sonucu salınan NT-proBNP serum konsantrasyonlarının kardiyovasküler hastalıklarda artmasının yanısıra, böbrek hastalıkları, nörolojik bozukluklar, sepsis, pulmoner emboli, kor pulmonale, tiroid hastalıkları, AK ve diğer malignitelere de yükseldiği ilgili literatürde bildirilmiştir (8-12). Bizim çalışmamızda, komorbiditesi olan AK'li grup ile komorbiditesi olan kontrol grupları NT-proBNP median değerleri açısından karşılaştırıldığında, aralarında önemli bir fark bulunmamıştır. Bu, komorbiditelerin karıştırıcı faktör olması nedeni ile doğal ve beklenen bir sonuçtur.

Komorbiditesi olan AK'li grubun NT proBNP düzeylerini, komorbiditesi olmayanlara göre önemli ölçüde yüksek saptadık. Benzer şekilde kontrol gruplarının alt gruplarında (KOA, İAH, PTE ve pnömoni hastalar) da komorbiditesi olanlar ve olmayanlar incelendiğinde, komorbiditesi olan gruplarda NT-proBNP düzeyleri

anlamli yu'kse'k bulundu. Burada da komorbiditelerin karis'tirici faktör oldu'ğunu d'u's'ün'uyoruz.

Literatürdeki bazı ç'alış'malarda BNP'nin, KHDAK'lı hastalarda tümör invazyonu ve metastazda etkili olan TGF-β'nin indükledi'ği hücre proliferasyonu yanı sıra, kollajen 1 ve fibronektin proteinlerinin üretimini inhibe etti'ği ve böylece uzak metastazları azalttı'ğı ö'ne sürülmü's'tür (48,108). Bunun aksine, farklı organ maligniteleri olan 80 hastanın incelendi'ği bir di'ğer ç'alış'mada ise, özellikle ileri evre kansere sahip olan hastalarda yu'kse'k NT-proBNP düzeyleri saptanmı's'tır. Bu nedenle ileri evre ve prognoz için bir belirteç olabilece'ği ö'ne sürülmü's'tür (104).

Ç'alış'mamızda da AK tanılı ve komorbiditesi olmayan hastalarda, evreye göre NT-proBNP düzeyleri incelendi. Erken (evre 1-2, n:12) ve lokal ileri-ileri (evre 3-4, n:56) evredeki hastaların NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel açı'dan önemli fark bulunmadı. İleri evrede NT-proBNP düzeyinde anlamli yu'kse'klik saptanmamasının sebebi, erken evredeki hasta sayısının yetersizli'ğine ba'ğlı olabilece'ği gibi, yukarıdaki paragrafta ileri sürülen NT-proBNP'nin tümör inhibe edici etkisinin heterojen (farklı hastalarda farklı düzeyde) olmasına ba'ğlı da olabilir.

Komorbiditesi olmayan AK'lı grupta, tümör ç'apı 3 cm ve üzerinde olanların NT-proBNP de'ğerleri, 3 cm altında olanlarla kar'sıla's'tırıldı'ğında önemli bir fark saptanmadı. Ancak, tümör ç'apı 3 cm ve daha fazla oldu'ğunda NT-proBNP için normalin üst sınırını aş'ınların oranı %78.4 (n:40), 3 cm altındakilerde ise %58.8 (n:10) oldu'ğu dikkat çekiciydi. Buradaki yakla'sık %20'lik farkın önemli ç'ı'kmaması, hasta sayılarının az olması ile ilişkilendirilebilir.

Ohsaki ve ark.'nın yaptı'ğı bir ç'alış'mada, KHAK hücrelerinde BNP mRNA'sını saptayarak KHAK hücrelerinin BNP salgıladı'klarını ö'ne sürmü's'lerdir (103). Bizim ç'alış'mamızda, NT-proBNP düzeyini etkileyebilecek komorbid hastalı'ğı olmayan AK'lı hastalardaki histopatolojik subgruplar adenokarsinom (n:30), skuamoz hücreli (n:25) ve KHAK (n:13) idi. Histolojik subgruplar, NT-proBNP düzeyleri açı'sından kar'sıla's'tırıldı'ğında aralarında anlamli fark yoktu. Bu sonuçlara dayanarak, KHAK dışındaki di'ğer AK histopatolojik alt tiplerinde de NT-proBNP'nin yu'kselebilece'ği sonucuna vardık. Aujollet ve ark.'nın yaptı'ğı ç'alış'mamada da KHAK dışındaki hastalarda yu'kse'k NT-proBNP düzeyleri saptanmı's'tır (13).

Literatürde, NT-proBNP için en iyi prediktif eşik değer 125 pg/ml olarak kabul edilmiştir. Ancak, yapılan çalışmalarda, NT-proBNP değerinin yaş faktöründen etkilenmesi nedeniyle 50 yaş altındaki hastalarda 50 pg/ml, 50-75 yaş arasındaki hastalarda 75-100 pg/ml ve 80 yaş üzerindeki hastalarda 150 pg/ml eşik değerinin 125 pg/ml'ye üstün olabileceği belirtilmiştir (111). Çalışmamızda toplam kontrol ve AK grupları arasında yaş faktörü açısından anlamlı fark bulunmadı. Kontrol ve AK grupları 50 yaş altı ile üzeri, ayrıca 60 yaş altı ile üzeri olmak üzere ikişer gruba ayrılarak, NT-proBNP değerleri incelendi ve her iki grupta da NT-proBNP düzeyi önemli fark göstermedi.

NT-proBNP düzeyleri normalin üst sınırının 10 katından fazla olan 145 kanser hastasının alındığı bir çalışmada, özellikle hematolojik malignitelerde çok yüksek NT proBNP değerlerinin (>50000 pg/ml) gözlendiği ve bunun, hematolojik hastalıkların seyri sırasında görülebilen paraproteinemilere bağlı hiperviskozite, sık kan transfüzyonu, sistemik amiloidoza sekonder kardiyak disfonksiyon gibi nedenler sonucu gelişen sıvı yüklenmesine bağlı olabileceği öne sürülmüştür (24). Bunun aksine, Burjonroppa ve ark. ise, multipl komorbiditesi olan kanser hastalarında yüksek BNP değerleri ile volüm aşırı yüklenmesi ve sol ventrikül diastolik disfonksiyonu arasında ilişki olmadığını savunmuşlardır (101). Bizim çalışmamızda da AK tanılı ve ek hastalığı olmayan grupta, ekokardiyografi ve fizik muayene ile sıvı yüklenme bulgusu ortaya konulamayan hastalarda NT-proBNP düzeyleri yüksek saptanmıştır.

AK ve diğer organ malignitelerinde NT-proBNP yüksekliklerinin nedeni henüz kanıta dayalı olarak ortaya konulamamıştır, dolaylı olarak elde edilmiş sonuçlardır. Nedenleri, tümöre bağlı sıvı yüklenmesi, hiperviskozite, paraneoplastik sendromlar, tümör metastazları, tümör hücrelerinden salınan sitokinler, vazoaktif peptidler ve büyüme faktörlerine bağlı farklı mekanizmalar veya NT-proBNP'nin bizzat malign hücreler tarafından üretilmesi olabilir (19, 24-29).

Bizim çalışmamızın sonuçlarına dayanarak, AK'nde NT-proBNP yüksekliğinin nedeni, mediasten, perikard ve ana vasküler yapılara invazyona bağlı kardiyovasküler disfonksiyon olabileceğini düşünmekteyiz. Sonuç olarak, yüksek NT-proBNP düzeyi saptanan hastalar, buna neden olabilecek ek hastalıklar ekarte edildikten sonra, özellikle malignite şüphesi varlığında, AK açısından araştırılmalı ve

AK'li hastalarda yüksek NT-proBNP değerleri saptandığında ise bu hastalar mediasten, perikard ve ana damar invazyonu açısından daha detaylı incelenmelidir.

Çalışmamızın limitasyonları, retrospektif metodla yapılması, güçlü istatistiksel sonuçlar açısından alt gruplarda hasta sayısının yetersiz olması ve bunlara bağlı yetersiz veriler olarak sayılabilir. Bu konuda daha fazla sayıda hastayı içeren prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer - Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(9):1166-1196.
2. Midthun DE, Jett JR. Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer. *UpToDate* (Internet). 2015:1-9. Available from: [http://www.uptodate.com/overview of the risk factors pathology and clinical manifestations of lung cancer](http://www.uptodate.com/overview-of-the-risk-factors-pathology-and-clinical-manifestations-of-lung-cancer)
3. Rosenzweig A, Seidman CE. Atrial Natriuretic Factor and Related Peptide Hormones. *Annu Rev Biochem.* 1991;60(1):229-255.
4. McDowell G, Shaw C, Buchanan KD, Nicholls DP. The natriuretic peptide family. *Eur J Clin Invest.* 1995;25(5):291-298.
5. Saito Y. Roles of atrial natriuretic peptide and its therapeutic use. *J Cardiol.* 2010;56(3):262-270.
6. Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):630-639.
7. Chen HH, Colucci WS, Jaffe AS, S GS. Natriuretic peptide measurement in non-heart failure settings. *UpToDate* (Internet). 2015:1-10. Available from: [http://www.uptodate.com/ Natriuretic peptide measurement in non-heart failure settings](http://www.uptodate.com/Natriuretic-peptide-measurement-in-non-heart-failure-settings)
8. Luchner A, Hengstenberg C, Löwel H, Riegger GAJ, Schunkert H, Holmer S. Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers: Direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP. *Hypertension.* 2005;46(1):118-123.
9. Meaudre E, Jego C, Kenane N, Moncriol A, Boret H, Gourtorbe P, et al. B-type natriuretic peptide release and left ventricular filling pressure assessed by echocardiographic study after subarachnoid hemorrhage: a prospective study in non-cardiac patients. *Crit Care.* 2009;13(3):R76.
10. Rudiger A, Gasser S, Fischler M, Hornemann T, Von Eckardstein A, Maggiorini M. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Crit Care Med.* 2006;34(8):2140-2144.

11. McLean AS, Huang SJ, Hyams S, Poh G, Nalos M, Pandit R et al. Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2007;35(4):1019-1026.
12. Phua J, Jason P, Lim TK, Keang LT, Lee KH, Hoe LK. B-type natriuretic peptide: issues for the intensivist and pulmonologist. *Crit Care Med.* 2005;33(9):2094-13.
13. Aujollet N, Meyer M, Cailliod R, Combier F, Coignet Y, Campard S, et al. High N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide: A Biomarker of Lung Cancer? *Clin Lung Cancer.* 2010;11(5):341-345.
14. Burjonrappa SC, Tong AT, Xiao L-C, Johnson MM, Yusuf SW, Lenihan DJ. Cancer Patients With Markedly Elevated B-Type Natriuretic Peptide May Not Have Volume Overload. *Am J Clin Oncol.* 2007;30(3):287-293.
15. Lafaras C, Mandala E, Saratzis A, Platogiannis D, Barbetakis N, Papoti S, et al. Pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker for detecting cardiac metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Onkologie.* 2009;32(7):389-392.
16. Bando S, Soeki T, Matsuura T, Tobiume T, Ise T, Kusunose K, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels are elevated in patients with cancer. Fukumoto Y, ed. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178607.
17. Dautzenberg B, Arriagada R, Boyer Chammard A, Jarema A, Mezzetti M, Mattson K, et al. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer.* 1999;86(2):265-273.
18. Aktürk E, Kurtoğlu E, Harputluoğlu H. Kanser ilaçlarının Kardiyovasküler Yan Etkileri: Bu Yan Etkiler Nasıl Belirlenmeli, Tedavi ve Takip Nasıl Yapılmalı? *DERLEME / Rev İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.* 2011;18(2):137-142.
19. Ohsaki Y, Gross AJ, Le PT, Oie H, Johnson BE. Human small cell lung cancer cells produce brain natriuretic peptide. *Oncology.* 1999;56(2):155-159.
20. Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, Neuhold S, Adlbrecht C, Strunk G, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart.* 2015;101(23):1874-1880.
21. Law C, Glover C, Benson K, Guglin M. Extremely High Brain Natriuretic Peptide Does Not Reflect the Severity of Heart Failure. *Congest Hear Fail.* 2010;16(5):221-225.
22. Burdett S, Parmar MKB, Stewart LA, Souhami RL, Arriagada R, Girling DJ, et al. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *The Lancet (London, England).* 1998;352(9124):257-263.
23. Martinou M, Gaya A. Cardiac complications after radical radiotherapy. *Semin Oncol.* 2013;40(2):178-185.
24. Popat J, Rivero A, Prata P, Guglin M. What Is Causing Extremely Elevated Amino Terminal Brain Natriuretic Peptide in Cancer Patients? *Congest Hear Fail.* 2013;19(3):143-148.
25. Refardt J, Winzeler B, Meienberg F, Christ-Crain M. Artificial Syndrome of Inappropriate

- Antidiuresis Model as Potential Use for Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Horm Metab Res.* 2017;49(09):673-679.
26. Nikitenko LL, Fox SB, Kehoe S, Rees MCP, Bicknell R. Adrenomedullin and tumour angiogenesis. *Br J Cancer.* 2006;94(1):1-7.
  27. Morawiec B, Kawecki D. Copeptin. *J Cardiovasc Med.* 2013;14(1):19-25.
  28. Nelson J, Bagnato A, Battistini B, Nisen P. The endothelin axis: emerging role in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(2):110-116.
  29. Wigle DA, Campling BG, Sarda IR, Shin SH, Watson JD, Frater Y, et al. ANP secretion from small cell lung cancer cell lines: a potential model of ANP release. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 1995;268(5 Pt 2):H1869-74.
  30. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic Peptides, Their Receptors, and Cyclic Guanosine Monophosphate-Dependent Signaling Functions. *Endocr Rev.* 2006;27(1):47-72.
  31. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart.* 2006;92(6):843-849.
  32. Forssmann W-G, Richter R, Meyer M. The endocrine heart and natriuretic peptides: histochemistry, cell biology, and functional aspects of the renal urodilatin system. *Histochem Cell Biol.* 1998;110(4):335-357.
  33. Munagala VK, Burnett JC, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol.* 2004;29(12):707-769.
  34. Ivanova MD, Gregoraszcuk EL, Augustowska K, Kolodziejczyk J, Mollova M V, Kehayov IR. Localization of atrial natriuretic peptide in pig granulosa cells isolated from ovarian follicles of various size. *Reprod Biol.* 2003;3(2):173-181.
  35. Kim SH, Cho KW, Kim SZ, Koh GY. Characterization of the Atrial Natriuretic Peptide System in the Oviduct. *Endocrinology.* 1997;138(6):2410-2416.
  36. San A, Selçuk NY. Atrial Natriüretik Peptid. *Türk Nefroloji Diyal ve Transplant Derg.* 1993;(1):1-6.
  37. Gottlieb SS, Kukin ML, Ahern D, Packer M. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13(7):1534-1539.
  38. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology.* 1993;132(5):1961-1970.
  39. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors. *J Hypertens.* 1992;10(10):1111-1114.
  40. Wei CM, Heublein DM, Perrella MA, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, et al. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation.* 1993;88(3):1004-1009.
  41. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):261-268.
  42. Chusho H, Tamura N, Ogawa Y, Yasoda A, Suda M, Miyazawa T, et al. Dwarfism and early death in mice lacking C-type natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(7):4016-

- 4021.
43. Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin C, Lazdunski M. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem*. 1992;267(20):13928-13932.
  44. Wennberg PW, Burnett JC. Dendroaspis natriuretic peptide (DNP) is a potent relaxing agent in isolated canine epicardial coronary arteries. *Journal Of The American Collage Of Cardiology*. 655 Avenue Of The Americas, New York, NY 10010: Elsevier Science Inc, 1997;29(2):7171
  45. Schirger JA, Heublein DM, Chen HH, Lisy O, Jougasaki M, Wennberg PW, et al. Presence of Dendroaspis Natriuretic Peptide-Like Immunoreactivity in Human Plasma and Its Increase During Human Heart Failure. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(2):126-130.
  46. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998;339(5):321-328.
  47. Hirayama A, Kusuoka H, Yamamoto H, Sakata Y, Asakura M, Higuchi Y, et al. Serial changes in plasma brain natriuretic peptide concentration at the infarct and non-infarct sites in patients with left ventricular remodelling after myocardial infarction. *Heart*. 2005;91(12):1573-1577.
  48. Kapoun AM, Liang F, O'Young G, Damm DL, Quon D, White RT, et al. B-Type Natriuretic Peptide Exerts Broad Functional Opposition to Transforming Growth Factor- $\beta$  in Primary Human Cardiac Fibroblasts: Fibrosis, Myofibroblast Conversion, Proliferation, and Inflammation. *Circ Res*. 2004;94(4):453-461.
  49. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(25):2357-2368.
  50. Loke I, Squire IB, Davies JE, Ng LL. Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. *Eur J Heart Fail*. 2003;5(5):599-606.
  51. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, De Boer RA, Felker GM, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(22):e1054-e1091.
  52. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200m.
  53. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: Impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(5):976-982.
  54. Licata G, Volpe M, Scaglione R, Rubattu S. Salt-regulating hormones in young normotensive obese subjects. Effects of saline load. *Hypertension*. 1994;23:120.
  55. Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Paci VM, Espinosa E, Rappelli A. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest*. 1996;19(9):581-585.
  56. Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Salvi F, Serenelli M, Spagnolo D, Cola G, et al. A novel

- promoter variant of the natriuretic peptide clearance receptor gene is associated with lower atrial natriuretic peptide and higher blood pressure in obese hypertensives. *J Hypertens*. 1999;17(9):1301-1305.
57. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-E386.
  58. Çelik İ. Akciğer kanserinde epidemiyoloji. In: Engin K, Özyardımcı N; eds. Akciğer kanserleri. Tanı ve Tedavide Temel İlkeler ve Uygulamalar. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti.; 2001:50-56
  59. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara; 2017.
  60. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):21S-49S.
  61. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(5):277-300.
  62. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2007;75(1):56-63.
  63. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *Bmj*. 2004;328(7431):72.
  64. Albano JD, Ward E, Jemal A, Anderson R, Cokkinides Ve, Murray T, et al. Cancer mortality in the United States by education level and race. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(18):1384-1394.
  65. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul E. Akciğer Kanseri, Multidisipliner Yaklaşım. Ankara: Bilimse Tıp Yayınevi; 1999:17-22.
  66. 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(1):97S-104S.
  67. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3):149S-160S.
  68. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5):e211S-e250S.
  69. Wagner Rosa U, Prolla JC, Da Silva Gastal E. Cytology in diagnosis of cancer affecting the lung. Results in 1,000 consecutive patients. *Chest*. 1973;63(2):203-207.
  70. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5):e142S-e165S.
  71. Steinfort DP, Khor YH, Manser RL, Irving LB. Radial probe endobronchial ultrasound for the

- diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;37(4):902-910.
72. Chandra S, Nehra M, Agarwal D, Mohan A. Diagnostic accuracy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle biopsy in mediastinal lymphadenopathy: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care*. 2012;57(3):384-391.
  73. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.
  74. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Surgical Pathology 10th Edition. In: 9th ed. Edinburgh: Mosby; 2012:361-364.
  75. Toyooka S, Maruyama R, Toyooka KO, McLerran D, Feng Z, Fukuyama Y, et al. Smoke exposure, histologic type and geography-related differences in the methylation profiles of non-small cell lung cancer. *Int J Cancer*. 2003;103(2):153-160.
  76. Patz EF. Imaging bronchogenic carcinoma. *Chest*. 2000;117(4):90S-95S..
  77. Travis WD, Travis LB DS. Lung cancer. *Cancer*. 1995;75:191-202.
  78. Midthun D, Jett J. Clinical presentation of lung cancer. In: *Lung Cancer*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996:421.
  79. Birim Ö, Kappetein AP, Waleboer M, Puvimanasinghe JP, Eijkemans MJ, Steyerberg EW, et al. Long-term survival after non-small cell lung cancer surgery: Development and validation of a prognostic model with a preoperative and postoperative mode. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132(3):491-498.
  80. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51.
  81. Jett JR, Schild SE, Keith RL, Kesler KA. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer, Stage IIIB. *Chest*. 2007;132(3):266S-276S.
  82. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Stevens CW. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer-Stage IIIA. *Chest*. 2007;132(3):243S-265S.
  83. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer Stage I and Stage II. *Chest*. 2007;132(3):234S-242S.
  84. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5):e400S-e419S.
  85. Molina R, Holdenrieder S, Auge JM, Schalhorn A, Hatz R, Stieber P. Diagnostic relevance of circulating biomarkers in patients with lung cancer. Holdenrieder S, Stieber P, eds. *Cancer Biomarkers*. 2010;6(3-4):163-178.
  86. Pinson P, Joos G, Watrion P, Brusselle G, Pauwels R. Serum neuron-specific enolase as a tumor marker in the diagnosis and follow-up of small-cell lung cancer. *Respiration*. 1997;64(1):102-107.

87. Bolstad N, Børmer OP. *Tumormarkører*. In: Hagve T-A, Berg JP, editors. *Klinisk biokjemi og fysiologi* 5th ed.; 2015: 64-73.
88. Molina R, Filella X, Auge JM, Fuentes R, Bover I, Rifa J, et al. Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. Comparison with the main clinical and pathological prognostic factors. *Tumour Biol.* 2003;24(4):209-18
89. Molina R, Alvarez E, Aniel-Quiroga A, Borque M, Candas B, Leon A, et al. Evaluation of chromogranin A determined by three different procedures in patients with benign diseases, neuroendocrine tumors and other malignancies. *Tumor Biol.* 2011;32(1):13-22.
90. Ayyıldız MO, Kızılay E, Müftüoğlu E. Tümör Markırları ve Klinik Kullanım Alanları. *T Klin Tıp Bilim.* 1999;19:114-122.
91. Butch A, Pappas A. Tumor markers. In: *Tretz Textbook of Clinical Biochemistry*. Saunders; 1994:483-500.
92. Schneider J, Velcovsky HG, Morr H, Katz N, Neu K, Eigenbrodt E. Comparison of the tumor markers tumor M2-PK, CEA, CYFRA 21-1, NSE and SCC in the diagnosis of lung cancer. *Anticancer Res.* 2000;20(6D):5053-5058.
93. Sequist LV, Neal JW, Jett JR, Ross ME. Personalized, genotype-directed therapy for advanced non-small cell lung cancer. UpToDate (Internet).2016. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/personalized-genotype-directed-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer>.
94. Chon D, Sell S. Tumor Markers. In: *Tietz Textbook of Clinical Biochemistry*. 2nd ed. Saunders Company; 1994:483-500.
95. Horáček JM, Pudil R, Tichý M, Jebavy L, Strasova A, Praus R, et al. The use of biochemical markers in cardiotoxicity monitoring in patients treated for leukemia. *Neoplasma.* 2005;52(5):430-434..
96. Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, Mizuno T, Kanda Y, Komuro I, et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am Heart J.* 1998;136(2):362-363.
97. Wieshammer S, Dreyhaupt J, Müller D, Momm F, Jakob A. Limitations of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Diagnosis of Heart Disease among Cancer Patients Who Present with Cardiac or Pulmonary Symptoms. *Oncology.* 2016;90(3):143-150.
98. Demkow U, Biatas-Chromiec B, Stelmaszczyk-Emmel A, Radzikowska E, Wiatr E, Radwan-Rohrenscheff P, et al. The Cardiac Markers and Oxidative Stress Parameters in Advanced Non-, Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Cisplatin-Based Chemotherapy. *EJIFCC.* 2011;22(1):6-15.
99. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010;21(5):v277-v282.
100. Kozak KR, Hong TS, Sluss PM, Lewandrowski EL, Aleryani SL, MacDonald SM, et al.

- Cardiac blood biomarkers in patients receiving thoracic (chemo)radiation. *Lung Cancer*. 2008;62(3):351-355.
101. Burjonrappa SC, Tong AT, Xiao LC, Johnson MM, Yusuf SW, Lenihan DJ. Cancer patients with markedly elevated B-type natriuretic peptide may not have volume overload. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2007;30(3):287-293.
  102. Law C, Glover C, Benson K, Guglin M. Extremely High Brain Natriuretic Peptide Does Not Reflect the Severity of Heart Failure. *Congest Hear Fail*. 2010;16(5):221-225.
  103. Ohsaki Y, Gross AJ, Le PT, Oie H, Johnson BE. Human small cell lung cancer cells produce brain natriuretic peptide. *Oncology*. 1999;56(2):155-159.
  104. Bando S, Soeki T, Matsuura T, Tobiume T, Ise T, Kusunose K, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels are elevated in patients with cancer. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178607.
  105. Andreu A, Guglin M. Exaggerated NT-proBNP Production in Patients With Hematologic Malignancies: A Case Series. *Congest Hear Fail*. 2012;18(6):333-336.
  106. Palladini G. Serum N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Is a Sensitive Marker of Myocardial Dysfunction in AL Amyloidosis. *Circulation*. 2003;107(19):2440-2445.
  107. Cagini L, Andolfi M, Leli C, Potenza R, Ragusa M, Scarnecchia E, et al. B-type natriuretic peptide following thoracic surgery: a predictor of postoperative cardiopulmonary complications. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2014;46(5):e74-e80.
  108. Masago K, Fujita S, Togashi Y, Irida K, Sakamori Y, Hatachi Y, et al. Association between brain natriuretic peptide and distant metastases in advanced non-small cell lung cancer patients. *Oncol Lett*. 2011;2(2):253-256.
  109. Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, Neuhold S, Adlbrecht C, Strunk G, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart*. 2015;101(23):1874-1880.
  110. Tuñón J, Higuera J, Tarín N, Cristobal C, Lorenzo O, BlancColio L, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Is Associated with a Future Diagnosis of Cancer in Patients with Coronary Artery Disease. *PLoS One*. 2015;10(6):e0126741.
  111. Hildebrandt P, Collinson PO. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing to Assist the Diagnostic Evaluation of Heart Failure in Symptomatic Primary Care Patients. *Am J Cardiol*. 2008;101(3):25-28.

## 7. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

**Adı-Soyadı:** Sinem İnan

**Doğum yeri ve tarihi:** Adana-1981

**Uyruğu:** Türkiye Cumhuriyeti

**Medeni durumu:** Evli

**İletişim adresi ve telefonu:** [drsineminan@gmail.com](mailto:drsineminan@gmail.com)-0(507)8737900

**Yabancı dili:** İngilizce

### Eğitim Bilgileri:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Yüksek Lisans	Tıp Fakültesi	Erciyes Üniversitesi, Kayseri	2005
Tıpta Uzmanlık	Göğüs Hastalıkları	Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi EAH	2014-halen

### Görev Yerleri:

Görev Ünvanı	Görev Yeri	Yıl
Pratisyen Hekim	Özel Osmaniye İbni Sina Hastanesi	2005-2009
Pratisyen Hekim	Özel Kadirli Yedi Mart Hastanesi	2009-2010
Pratisyen Hekim	Turgutlu Devlet Hastanesi	2012-2014
Araştırma Görevlisi	Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi EAH	2014 Ağustos-Halen

**Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:**

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

Türk Toraks Derneği

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği

**Bilimsel Yayınları:**

Sinem İnan, Semra Bilaçeroğlu, Zekiye Aydoğdu (TÜSAD 2015). Bir Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositozis Olgusunda Pulmoner Hipertansiyon (e-poster)

Sinem İnan, Semra Bilaçeroğlu, Burcu Uludağ Katırcı (TÜSAD 2017). Serum NT-proBNP Yüksekliği Saptanan Bir Akciğer Kanseri Olgusu (e-poster)