

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KÜÇÜK HÜCRELİ DİŞİ AKCİĞER KANSERİNDE
NEKROPTOZİSİN PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

**Fatma İlknur ULUGÜN
ORCID: 0000-0002-3383-4832**

**ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
Temel Onkoloji Doktora Programı
DOKTORA TEZİ**

**İZMİR
EYLÜL 2025**

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD-2017970123

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE
NEKROPTOZİSİN PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

**Fatma İlknur ULUGÜN
ORCID: 0000-0002-3383-4832**

**ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
Temel Onkoloji Doktora Programı**

DOKTORA TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tuğba YAVUZŞEN

ORCID: 0000-0001-9375-8133

İkinci Danışman: Prof. Dr. Safiye AKTAŞ

ORCID:0000-0002-7658-5565

**İZMİR
EYLÜL 2025**

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum “Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde Nekroptozisin Prognoz İle İlişkisi ” başlıklı Doktora tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza

Fatma İlknur ULUGÜN

Tarih:09.09.2025

TEŐEKKÖR

Temel Onkoloji doktora eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum Sayın Prof. Dr. Tuğba Yavuzşen'e;

Bilgi ve tecrübelerini özveriyle benimle paylaşan, yol göstericiliği ve sürekli destekleriyle her zaman yanımda olan .Sayın Prof. Dr. Safiye Aktaş'a ve Sayın Prof. Dr. Zekiye Altun'a;

Doktora eğitimime başlamamda önemli katkıları bulunan ve her daim desteğini hissettiren Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Neziş Özdemir'e;

Tez çalışmamın laboratuvar süreçlerinde bana yardımcı olan tüm doktora öğrencisi arkadaşlarıma;

DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Öğrenci İşleri'nin tüm değerli personeline;

Ve her koşulda yanımda olduklarını hissettiren, bana gösterdikleri anlayış ve destekleri için kıymetli aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TABLO DİZİNİ.....	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Akciğer Kanseri.....	4
2.1.1.Akciğer Kanseri Etiyolojisi ve Patofizyolojisi.....	4
2.1.2.Epidemiyoloji.....	5
2.1.3.Akciğer Kanseri Patogenezi.....	8
2.1.4.Akciğer Kanseri Tanısı ve Evrelemesi	11
2.1.5.Akciğer Kanseri Prognozu.....	15
2.2.Akciğer Kanseri Hücresel Ölüm Mekanizmaları	15
2.2.1.Apoptoz.....	17
2.2.2.Piroptoz	19
2.2.3.Ferroptoz	19
2.2.4.Nekroptoz.....	20
3.GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1.Araştırmanın Tipi	23
3.2..Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı.....	23
3.3.Çalışma Materyali	23
3.4.Araştırmanın Değişkeni.....	24
3.5.Veriler Toplama Araçları	24

3.6. RNA izolasyonu	25
3.7.mRNA'lerden cDNA Sentezi:.....	25
3.8.Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR):.....	26
3.9.Verilerin Değerlendirilmesi	28
3.10.Araştırmanın Sınırlılıkları	29
3.11.Etik Kurul Onayı	29
4.BULGULAR	30
4.1.Hastaların Demografik verileri.....	30
4.2.Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri'nde RIPK1, RIPK3 ve MLKL Gen Ekspresyonuna Göre Survival analiz Sonuçları	31
4.3.KHDAK alt tiplerinde RIPK1, RIPK3 ve MLKL gen ekspresyonunun prognostik etkileri	40
5.TARTIŞMA	42
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	44
7. KAYNAKLAR	45
8. EKLER.....	54
8.1.EK 1.Etik kurul rapaoru	54
8.1.EK 2. Özgeçmiş.....	56
8.2.EK.3 Tezle İlişkili Araştırma Makaleleri	59
8.3.EK 4. Tezle İlişkili Bildiriler.....	62

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. T-Primer Tümör Tanımlamaları.....	13
Tablo 2. Lenf Nodu Tutulumları.....	14
Tablo 3. Metastaz bölgelerine göre M tanımlamaları.	14
Tablo 4. TNM Gruplarına göre Evrelendirme	15
Tablo 5. Araştırma Planı	23
Tablo 6. Araştırmanın Sarf Malzemeleri	24
Tablo 7. cDNA protokol.....	26
Tablo 8. Q-RT-PCR Reaksiyonlarında Kullanılan Primerler	27
Tablo 9. Hastaların klinikopatolojik özellikleri	30
Tablo 10. Hastalıksız Hayatta Kalma (DFS).....	32
Tablo 11. Genel Hayatta Kalma (OS).....	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Küresel ölçekte en sık görülen 10 kanser	6
Şekil 2. Ülkemizde TUIK tarafından yayımlanan Haziran 2025’ de yayınlanan nedenlere göre ölüm oranları	7
Şekil 3. Ülkemizde TUIK tarafından yayımlanan Haziran 2025’ de yayınlanan iyi ve kötü huylu tümörlerden kaynaklı ölümlerin oranı	7
Şekil 4. Akciğer kanserinde moleküler değişiklikler (28).	8
Şekil 5. Akciğer adenokarsinomlarında yaygın mutasyonlar ve akciğer skuamöz hücreli karsinomlarda yaygın mutasyonlar (28).	10
Şekil 6. Düzenlenmiş hücre ölümünün dört şekli. Sol: Apoptoz; Ortada solda: Nekroptoz; Ortada sağda: Piroptoz; Sağda: Ferroptoz.....	16
Şekil 7. Apoptozun iki ana yolunun mekanizmaları.	18
Şekil 8. Kanserde nekroptoz yolaklarını hedef alan küçük moleküllu bileşikler.....	21
Şekil 9. Genel Sağkalım Grafikleri	33

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALK	Anaplastik Lenfoma Kinaz
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
RIPK1	Reseptör ile ilişkili protein kinaz 1
RIPK3	Reseptör ile ilişkili protein kinaz 3
MLKL	Mixed lineage kinase domain-like protein
DFS	Hastalıksız Sağkalım
OS	Genel Sağkalım
SCC	Skvamöz Hücreli Karsinom
AC	Adenokarsinom
DAMPs	Hasar ilişkili moleküler paternin
GLOBOCAN	Küresel Kanser Yüğü Çalışması
EGFR	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
EMT	Epitelyal-mezenkimal geğış
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
ACD	Kazara hücre ölümü
RCD	Düzenlenmiş hücre ölümü
ICD	İmmünojenik hücre ölümü
PDT	Fotodinamik tedavi
MOMP	Mitokondriyal dışı membran geçirgenliğı
IAP	Apoptoz İnhibitörü Protein
XIAP	X-bağılı apoptoz inhibitörü
TLR	Toll benzeri reseptör
TICAM1	Toll benzeri reseptör adaptör molekülü
GPX4	Glutasyon peroksidaz 4

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE NEKROPTOZİSİN PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Doktora Tezi

Fatma İlknur ULUGÜN

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Onkoloji Anabilim Dalı**

ÖZET

Akciğer kanseri, dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin en sık görülen nedeni olup, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tüm vakaların yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır. KHDAK oldukça heterojen bir biyolojiye sahip olup prognoz, histolojik alt tip ve moleküler belirteçlere bağlı olarak değişmektedir. Nekroptoz, apoptoza alternatif, inflamatuvar bir hücre ölüm şekli olup, tümör biyolojisinde çift yönlü etkilere sahiptir. Bu çalışmada KHDAK hastalarında nekroptozun temel düzenleyici genleri olan RIPK1, RIPK3 ve MLKL'nin ekspresyon düzeylerinin, klinikopatolojik özellikler ve sağkalım (hastalıksız sağkalım, genel sağkalım) ile ilişkisi araştırılmıştır. Ocak 2013 – Eylül 2013 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi'nde cerrahi uygulanan 41 KHDAK hastasının tümör dokularından RNA izolasyonu yapıldı. RIPK1, RIPK3 ve MLKL gen ekspresyon düzeyleri kantitatif gerçek zamanlı PCR ile değerlendirildi. Ekspresyon düzeyleri ROC analizi ile belirlenen eşik değerler üzerinden “yüksek” ve “düşük” gruplara ayrıldı. Sağkalım analizleri Kaplan–Meier yöntemi ile, çok değişkenli analizler ise Cox regresyon modeli ile gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen 41 hastanın %41,5'i adenokarsinom, %58,5'i skuamöz hücreli karsinom tanısı aldı. Yüksek MLKL ekspresyonu, hem DFS hem de OS'nin anlamlı şekilde daha uzun olması ile ilişkili bulundu ($p<0.05$). Yüksek RIPK3 ekspresyonu, adenokarsinom alt grubunda DFS ve OS'yi anlamlı olarak artırırken, skuamöz hücreli karsinomda yalnızca DFS üzerinde etkiliydi. RIPK1 ekspresyonunun ise sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmadı.

Bu alışma, KHDAK'ta nekroptoz ile ilişkili genlerin prognostik değerinin histolojiye bağımlı olduğunu göstermektedir. Adenokarsinomda yüksek RIPK3, skuamöz hücreli karsinomda ise yüksek MLKL ekspresyonu daha iyi sağkalım ile ilişkilidir. Nekroptoz genlerinin biyobelirteç olarak değerlendirilmesi, KHDAK hastalarında prognozun daha doğru öngörülmesine ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, nekroptoz, RIPK1, RIPK3, MLKL, prognoz

Tez sayfa adedi:76

Danışman: Prof. Dr. Tuğba YAVUZŞEN

THE RELATIONSHIP BETWEEN NECROPTOSIS AND PROGNOSIS IN NONSMALL CELL LUNG CANCER

Doctorate Thesis

Fatma İlknur ULUGÜN

DOKUZ EYLUL UNIVERSITY INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

Department Of Oncology

ABSTRACT

Lung cancer is the leading cause of cancer-related mortality worldwide, and non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for approximately 85% of all cases. NSCLC exhibits substantial heterogeneity, and prognosis varies depending on histological subtype and molecular markers. Necroptosis is a programmed form of inflammatory cell death that represents an alternative to apoptosis and has dual roles in tumor biology. This study aimed to investigate the expression levels of the key necroptosis regulators RIPK1, RIPK3, and MLKL in NSCLC patients and to evaluate their associations with clinicopathological characteristics and survival outcomes (disease-free survival, overall survival). A total of 41 NSCLC patients who underwent surgical resection at Dokuz Eylul University between January and September 2013 were included. RNA was isolated from tumor tissues, and expression levels of RIPK1, RIPK3, and MLKL were analyzed by quantitative real-time PCR. Expression levels were categorized into “high” and “low” groups according to cut-off values determined by ROC analysis. Survival analyses were performed using the Kaplan–Meier method, and multivariate Cox regression was applied for adjusted analyses. Among the 41 patients, 41.5% were diagnosed with adenocarcinoma and 58.5% with squamous cell carcinoma. High MLKL expression was significantly associated with prolonged DFS and OS ($p<0.05$). High RIPK3 expression significantly improved DFS and OS in adenocarcinoma, while in squamous cell carcinoma it was associated only with prolonged DFS. RIPK1 expression showed no significant association with survival outcomes. Our findings indicate that the prognostic significance of necroptosis-related genes in NSCLC is histology-dependent. High RIPK3 expression predicts favorable

outcomes in adenocarcinoma, whereas high MLKL expression is associated with better survival in squamous cell carcinoma. The evaluation of necroptosis-related genes may contribute to more accurate prognostic stratification and the development of personalized therapeutic strategies in NSCLC.

Keywords: Non-small cell lung cancer, necroptosis, RIPK1, RIPK3, MLKL, prognosis

Pages: 76

Advisor: Prof. Dr. Tuğba YAVUZŞEN



3. GİRİŞ ve AMAÇ

Problemin Tanımı ve Önemi

Akciğer kanseri, görülme sıklığı açısından meme ve prostat kanserinden sonra üçüncü sırada yer almakla birlikte, dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin en yaygın nedenidir (1). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) en sık görülen alt tipleri adenokarsinom (AC) ve skuamöz hücreli karsinom (SCC) olup, tüm akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır (2). Hastalık oldukça heterojen bir yapıya sahiptir. Aynı evredeki hastalarda dahi, tümörün rezeksiyon ya da cerrahiye uygunluğu prognoz üzerinde belirleyici olabilmektedir (3). Rezeksiyon uygulanan KHDAK hastalarında 5 yıllık sağkalım oranı evre IA için yaklaşık %75 iken, evre IIIA'da bu oran %25'e düşmektedir (4). Bununla birlikte, akciğer kanseri tanısı alan hastaların %70'i ileri evrede (evre III veya IV) teşhis edilmekte ve bu durum akciğer kanserine bağlı mortalite oranlarının yüksek olmasına yol açmaktadır (5). Özellikle evre IV metastatik KHDAK hastalarının prognozu son derece kötüdür. Radyoterapi, platin bazlı tedavi, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapileri içeren multimodal tedavi yaklaşımlarına rağmen, metastatik hastaların %25–30'u tanı konulduktan sonraki üç ay içerisinde yaşamını kaybetmektedir (6). Nekroptoz, başlangıçta ölüm reseptörlerinin indüklenmesi sonrasında apoptoza alternatif bir mekanizma olarak tanımlanan programlanmış inflamatuvar hücre ölümüdür (7). Nekroptoz, kaspazlardan bağımsız olarak, reseptör ile ilişkili protein kinaz 1 (RIPK1) – RIPK3 –mixed lineage kinase domain-like protein (MLKL) sinyal kaskadı aracılığıyla gerçekleşmektedir (8). Apoptoz yetersizliğinde yedek bir hücrel savunma mekanizması olarak kabul edilmesine karşın, düzensiz nekroptoz çeşitli patolojik durumlara yol açabilmektedir (9). Son dönem çalışmalar, nekroptozun tümör gelişimi ve metastazda kritik bir rol oynadığını ortaya koymuş ve nekroptozun hedeflenmesinin yeni bir kanser tedavi yaklaşımı olabileceğini düşündürmüştür (10). Nekroptoz, çok sayıda hasar ilişkili moleküler paternin (DAMPs) serbest bırakılmasına ve birçok inflamatuvar sitokin ile kemokinin salgılanmasına/serbestleşmesine yol açarak bağışıklık yanıtı üzerinde derin etkiler oluşturur (11). Bu nedenle, nekroptoz ile ilişkili genler tümör progresyonu, immün yanıt ve hasta sağkalımı açısından önemli belirteçler olabilir. Nekroptoz ile

ilişkili gen ekspresyonunun, KHDAK hastalarında prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (12–14). Nekroptoz ile ilişkili gen ekspresyonu, akciğer kanseri hastalarının genel sağkalımını öngörmeye yönelik modellerin oluşturulmasında kullanılmıştır (14). Ayrıca, bu genler KHDAK hastalarında moleküler alt tiplerin ve risk imzalarının belirlenmesinde de kullanılmıştır (13). Nekroptoz ile ilişkili gen skorlarının prognoz, tümör immün mikroçevresi ve tümör mutasyon yükü ile ilişkili olduğu da ortaya konmuştur (12). Nekroptozun düzenleyici genleri olan RIPK1, RIPK3 ve MLKL'nin aşağı regülasyonunun KHDAK'ta erken nüks ile ilişkili olduğu bulunmuştur (15). Ayrıca, RIPK1 ve MLKL gibi temel düzenleyici nekroptoz genlerindeki genetik varyantların, cerrahi olarak rezeksiyon uygulanmış KHDAK hastalarında daha iyi sağkalım sonuçlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (16). Önceki çalışmaların bu umut verici sonuçlarına dayanarak, çalışmamızda KHDAK hastalarında RIPK1, RIPK3 ve MLKL gen ekspresyonunu değerlendirmeyi ve bu gen ekspresyon düzeylerini klinikopatolojik özellikler ve prognoz ile ilişkilendirmeyi amaçladık.

Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında nekroptoz yolunun temel düzenleyici genleri olan RIPK1, RIPK3 ve MLKL'nin ekspresyon düzeylerini incelemek ve bu genlerin ekspresyonlarının; klinikopatolojik özelliklerle (yaş, cinsiyet, histolojik alt tip, evre, sigara öyküsü, invazyon durumu vb.) sağkalım sonuçlarıyla (hastalıklı sağkalım DFS, genel sağkalım OS) ilişkisini değerlendirmektir. Bu amaç doğrultusunda, nekroptoz ile ilişkili genlerin KHDAK'da histolojiye özgü prognostik biyobelirteçler olarak kullanılıp kullanılamayacağı araştırılmıştır.

Araştırmanın Soru ve Hipotezleri

1. KHDAK hastalarında RIPK1, RIPK3 ve MLKL gen ekspresyon düzeyleri hastaların hastalıklı sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) sürelerini etkiler mi?
2. Nekroptoz ile ilişkili genlerin (RIPK1, RIPK3, MLKL) prognostik değerleri, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom alt tiplerinde farklılık göstermekte midir?

3. Yüksek ekspresyon düzeyine sahip hastalar, düşük ekspresyonlu hastalara kıyasla daha uzun sağkalıma sahip midir?
4. RIPK1, RIPK3 ve MLKL ekspresyonları ile yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, evre, histolojik tip, lenfovasküler/perinöral invazyon gibi klinikopatolojik faktörler arasında anlamlı bir ilişki var mıdır?
5. Nekroptoz ile ilişkili genlerin değerlendirilmesi, KHDAK hastalarında histolojiye özgü prognostik biyobelirteçler olarak kullanılabilir mi?

Hipotezler

H1: Yüksek RIPK3 ekspresyonu, özellikle adenokarsinom alt tipinde, daha uzun DFS ve OS ile ilişkilidir.

H2: Yüksek MLKL ekspresyonu, özellikle skuamöz hücreli karsinom alt tipinde, daha uzun DFS ve OS ile ilişkilidir.

H3: RIPK1 ekspresyonu, KHDAK'ta sağkalım üzerinde anlamlı bir prognostik etkiye sahip değildir.

H4: Nekroptoz gen ekspresyon profilleri (RIPK1, RIPK3, MLKL), KHDAK'ta histolojiye bağımlı olarak farklı prognostik değer taşır.

H5: Nekroptoz ile ilişkili genlerin analizi, KHDAK hastalarında daha doğru prognoz tahmini yapılmasına ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlar.

4. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

2.1.1. Akciğer Kanseri Etiyolojisi ve Patofizyolojisi

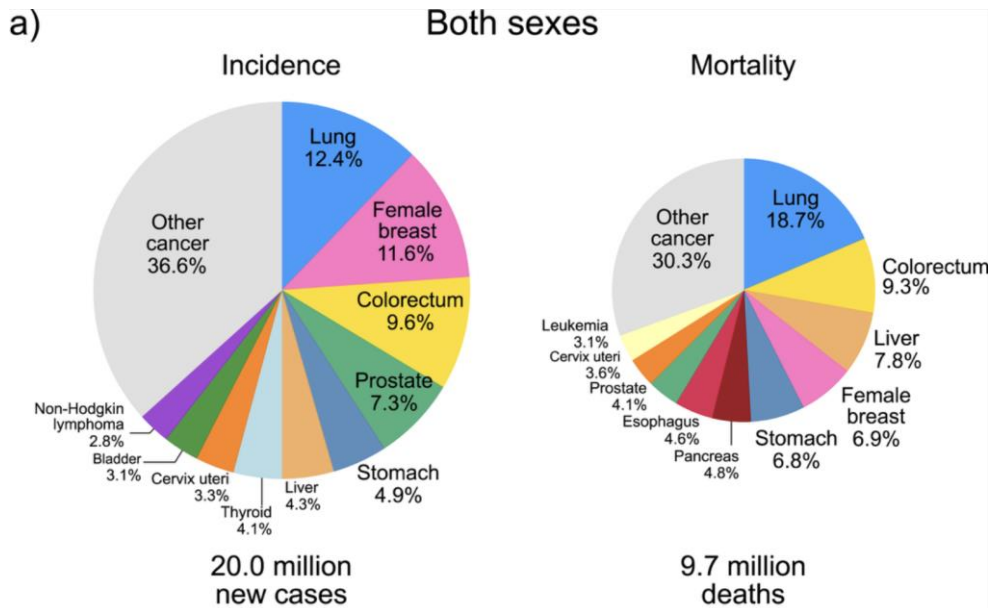
Kanser, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından; vücudun neredeyse tüm organ ve dokularında ortaya çıkabilen, hücrelerin kontrolsüz şekilde çoğalması sonucu çevre dokulara yayılabilen ve diğer organlara metastaz yapabilen geniş bir hastalık grubu olarak tanımlanmaktadır (17). Kanser; kronik bir hastalık olup, çoklu genetik faktörlerin ortak etkisiyle ortaya çıkabilen, sıklıkla enflamatuvar süreçlerle ilişkili ve gelişiminde çevresel etmenler, yaşam tarzı, genetik mutasyonlar ile bağışıklık sistemindeki bozulmaların rol oynadığı karmaşık bir biyolojik olgudur (18). Kanser türleri arasında akciğer kanseri, her iki cinsiyet açısından değerlendirildiğinde en sık karşılaşılan malignitelerden biri olup, kansere bağlı mortalitenin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır.

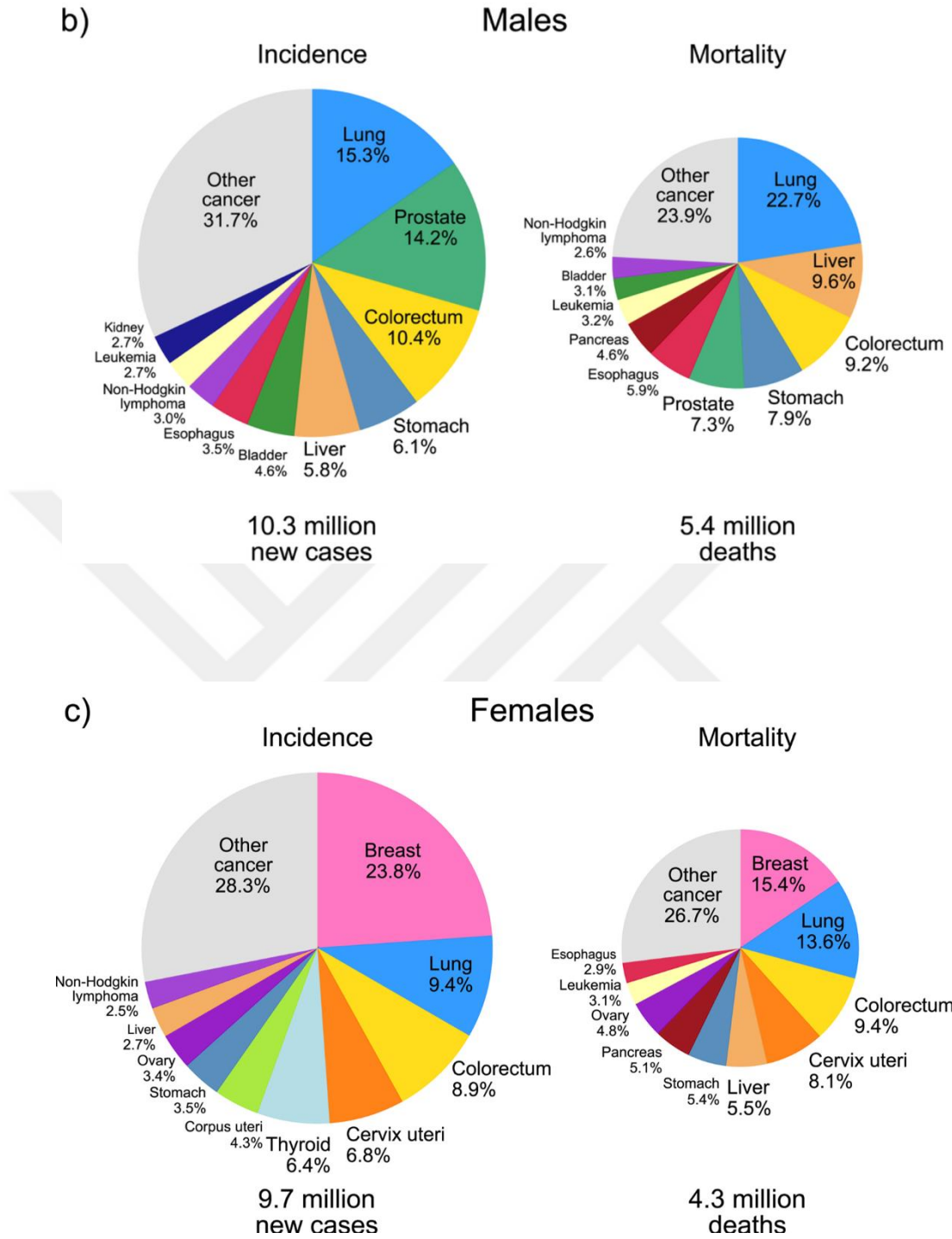
Akciğer kanseri, Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) ve Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir(19). KHAK, çoğunlukla sigara kullanımına bağlı olarak gelişen, agresif seyirli akciğer tümörlerini kapsamaktadır ve tüm akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %15–20'sini oluşturmaktadır. KHDAK ise kendi içinde dört alt tipe ayrılmaktadır: akciğer adenokarsinomu (AC), skuamöz hücreli karsinom (SCC), büyük hücreli karsinom ve bronşiyal karsinoid tümör. Bu alt tipler arasında en yaygın görüleni akciğer adenokarsinomu olup, KHDAK'nin en sık rastlanan formunu ve aynı zamanda en yaygın primer akciğer tümörünü temsil etmektedir (19,20). Adenokarsinom, özellikle sigara kullanmayan kadınlarda daha sık görülmektedir.

Küçük hücreli karsinomlar ise düşük diferansiasyonlu, yüksek dereceli nöroendokrin tümörlerdir ve son derece agresif özellik gösterirler. Erken evrede metastaz yapma eğilimleri nedeniyle hastaların önemli bir kısmı ileri evrede tanı almaktadır (21). Ayrıca, KHAK'lı bireylerde immünoşüpresif durumun prognoz üzerinde belirleyici bir etkisi olabilmektedir. Adenokarsinom ise akciğer kanserinin en sık rastlanan histolojik tipi olup, KHDAK vakalarının %40'ından fazlasını oluşturmaktadır (22).

2.1.2.Epidemiyoloji

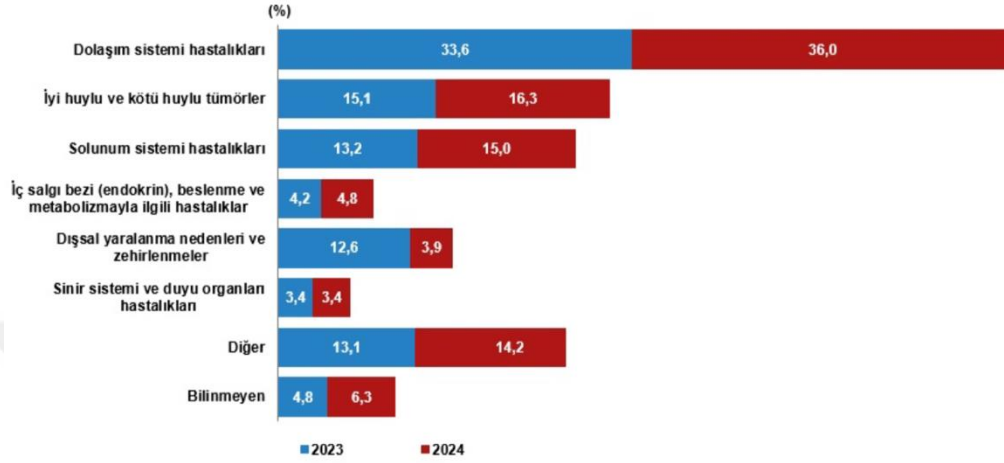
Akciğer kanserinin genetik temelleri ve bağışıklık sistemiyle ilişkisine dair kaydedilen önemli gelişmeler, tütün ürünlerinin kullanımının azaltılmasına yönelik kararlı politikalar ve mesleki risklere karşı alınan koruyucu önlemler, hastalığın tedavi seçeneklerinde belirgin ilerlemeler sağlamıştır. Ancak tüm bu gelişmelere rağmen akciğer kanseri, kanser ilişkili ölümlerin başlıca nedeni olmaya devam etmektedir. Dahası, küresel ölçekte akciğer kanseri insidansı ve buna bağlı mortalite oranları giderek artış göstermektedir (23). GLOBOCAN (Global Burden of Cancer Study, Küresel Kanser Yüğü Çalışması) 2022 raporuna göre, dünya genelinde 2,5 milyon yeni akciğer kanseri olgusu (tüm kanser vakalarının %11,6'sı) ve 1,8 milyon ölüm (tüm kanser ölümlerinin %18,7) kaydedilmiştir. Bu değerler, 2018 yılında bildirilen 2,09 milyon yeni vaka ve 1,76 milyon ölüm oranlarıyla karşılaştırıldığında artış olduğu görülmektedir. Cinsiyet, yaş grupları ve tüm kanser türleri birlikte değerlendirildiğinde, en sık görülen yeni tanılar arasında akciğer ve meme kanserleri (%11,6), kolorektal kanser (%9,6), prostat kanseri (%7,3) ve mide kanseri (%4,9) yer almaktadır. Ayrıca, akciğer kanseri hem insidans hem de mortalite oranları açısından değerlendirildiğinde, her iki cinsiyet birlikte en önde yer almaktadır (Şekil 1A ve 1B). Kadınlarda ise görülme sıklığı bakımından ikinci sırada bulunurken, kansere bağlı ölümlerde üçüncü sırada yer almaktadır (Şekil 1C)(23).



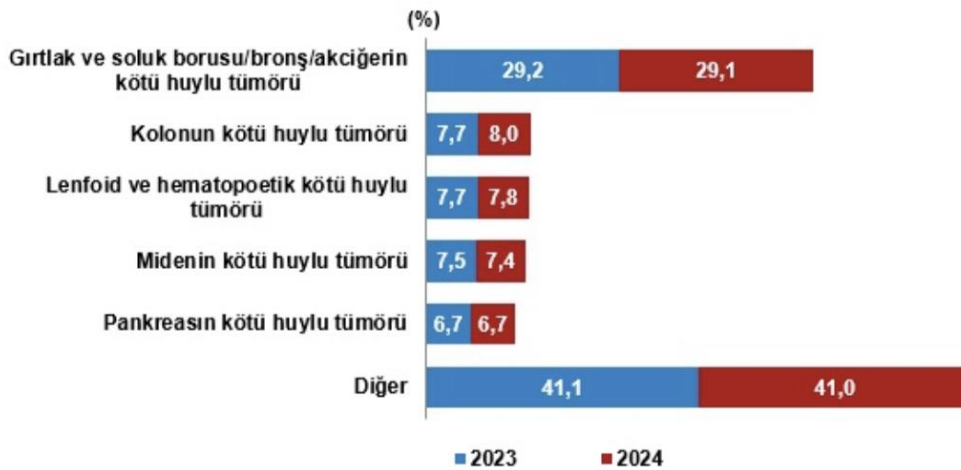


Şekil 1. Küresel ölçekte en sık görülen 10 kanser için (A) her iki cinsiyet, (B) erkekler ve (C) kadınlar için insidans ve mortalite dağılımı. Her bir dilim her iki cinsiyet için toplam insidans ve mortalite sayısının oranını yansıtmaktadır (24).

Türkiye özelinde ise, Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) Haziran 2025'te yayımladığı Ölüm Nedeni İstatistikleri raporuna göre, 2024 yılında ölümlerin %36,0'ı dolaşım sistemi hastalıklarından kaynaklanmıştır. Bunu, %16,3 ile kötü ve iyi huylu tümörler, %15,0 ile solunum sistemi hastalıkları takip etmiştir (25).



Şekil 2. Türkiye’de ölüm nedenlerine ilişkin dağılım, Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından Haziran 2025’te yayımlanan istatistiklere göre gösterilmektedir. İyi ve kötü huylu tümörlere bağlı ölümler alt nedenler açısından değerlendirildiğinde; vakaların %29,1’inin gırtlak ile soluk borusu/bronş/akciğer kaynaklı malign tümörlerden, %8,0’ının kolon malignitelerinden ve %7,8’inin ise lenfoid ve hematopoetik sistemin kötü huylu tümörlerinden kaynaklandığı belirlenmiştir.

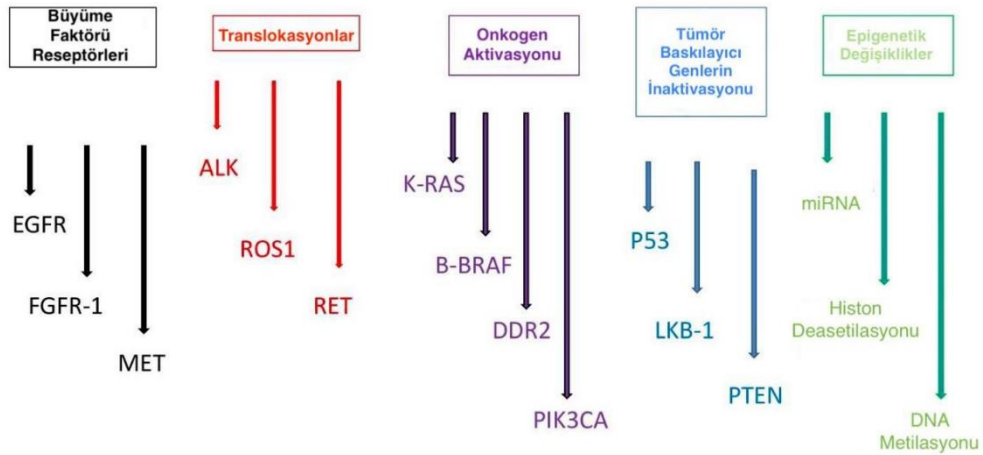


Şekil 3. Ülkemizde TÜİK tarafından yayımlanan Haziran 2025’ de yayımlanan iyi ve kötü huylu tümörlerden kaynaklı ölümlerin oranı

Akciğer kanserinin hem yüksek görülme sıklığı hem de buna bağlı ölüm oranlarının dikkat çekici düzeyde olmasının temel sebeplerinden biri, fiziksel ve psikolojik bağımlılık potansiyeli yüksek sigara kullanımına dayanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tahminlerine göre, dünya genelinde erkeklerin %27,9'u, kadınların %18,6'sı ve toplam nüfusun %22,3'ü sigaradan hayatını kaybetmektedir (22). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde erkekler arasındaki sigara kullanım oranları birbirine yakınken, gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda bu oran belirgin şekilde daha düşüktür. Buna karşın, kadınlarda akciğer kanseri insidansı sigara kullanım oranlarının düşüklüğünü yansıtmamaktadır. Bu durum, tütün dışı çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin kadınlarda akciğer kanseri riskinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Çin'de sigara içme oranı düşük olan kadınlarda, odun kömürü kullanımı ve yemek pişirme veya ısınma sırasında ortaya çıkan duman maruziyeti gibi faktörlerle ilişkili olarak akciğer kanseri insidansı, bazı Avrupa ülkelerindeki oranlarla benzer düzeydedir (26).

2.1.3. Akciğer Kanseri Patogenezi

Akciğer kanserinin moleküler patogenezi oldukça karmaşık ve heterojendir. Akciğer kanseri, çeşitli genetik faktörlerin ve epigenetik değişikliklerin (örneğin, nokta mutasyonları, amplifikasyonlar, eklemeler, silmeler ve translokasyonlar) bir sonucu olarak gelişebilir. Bu, özellikle büyümeyi teşvik eden bir yolun aktivasyonu ve tümör baskılayıcı yolların inhibisyonu ile ilişkilidir (Şekil 3) (27).

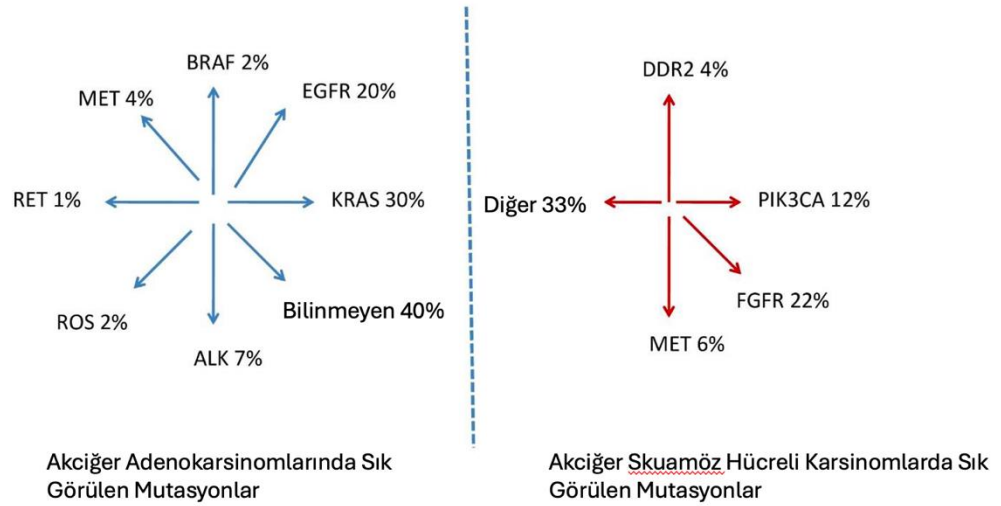


Şekil 4. Akciğer kanserinde moleküler değişiklikler (28).

Akciğer kanserinin moleküler temeli, hücre çekirdeğinde uzun bir süre boyunca meydana gelen birçok genetik ve epigenetik değişikliğin birikmesi olarak anlaşılmaktadır (29). Kanser süreci, belirli bir hücre kendi bölünmesini ve yerini belirleyen mekanizmaların kontrolünden çıktığında başlar. Hücre döngüsü normal hücrelerinkine benzer, tek fark bu hücrenin düzenleyici mekanizmalara boyun eğmemesi ve diğer hücrelerden gelen sinyallere karşı duyarsız hale gelmesidir. Hücre döngüsünü düzenleyen genlerin ekspresyonundaki bozukluklar, herhangi bir neoplastik dönüşümde kilit rol oynar. Neoplastik sürecin başlaması ve ilerlemesi şu şekilde ilerler:

- Hücre döngüsünün düzenlenmesindeki anormallikler;
- Proto-onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar;
- DNA onarım sürecindeki bozukluklar;
- Büyüme faktörlerinin ve anjiyogenezin artmış ifadesi;
- Apoptozdan kaçınma (anti- ve pro-apoptotik genlerin mutasyonları);
- Artmış telomeraz aktivitesi;
- Doku invazyonu ve metastaz

Yapılan çalışmalar KHDAK' nin alt tipleri olan adenokarsinomlar ve skuamöz hücreli karsinomların oldukça nadir olduğunu ve moleküler özellikleri bakımından farklılık gösterdiğini göstermektedir (30,31). KHDAK'de histolojik alt tiplere göre öncü mutasyonlar ve bu mutasyonların prevalansları Şekil 4'de gösterilmektedir.



Şekil 5. Akciğer adenokarsinomlarında yaygın mutasyonlar ve akciğer skuamöz hücreli karsinomlarda yaygın mutasyonlar (28).

Kanser oluşum sürecinin başlangıcında meydana gelen tüm hücre genomunun kararsızlığı da önemli bir rol oynar. Bu, çeşitli genetik anormalliklerin kademeli olarak birikmesinin sonucudur. Bu durum, DNA yapısının zayıflamasına ve daha fazla mutasyona karşı daha duyarlı hale gelmesine yol açar (32). Hücre döngüsü düzenlemesindeki bozukluklar, proto-onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlarla ilgilidir. Hücrelerin inhibe edici sinyallere duyarlı olmaması için proliferasyon inhibisyonunun olmaması veya proliferasyonun hızlanması, herhangi bir kanser sürecinin özüdür. Akciğer kanseri hücrelerinde en sık görülen mutasyonların bulunduğu tümör baskılayıcı genler arasında TP53, RB ve p16 bulunur (33). Akciğer kanserinde en sık mutasyona uğrayan proto-onkogenler MYC, RAS ve HER gen aileleridir. ALK geninin yeniden düzenlenmesi süreci de büyük önem taşımaktadır. Büyüme faktörleri, çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen geniş bir peptid bileşikler grubudur ve proliferasyon ve farklılaşmanın yanı sıra metastaz ve apoptozu da etkiler. Bunların reseptörleri hücrelerin yüzeylerinde bulunur ve hücre dışı alandan hücre içine sinyal iletilmesinde önemli bir rol oynar. Büyüme faktörlerinden biri, epidermal büyüme faktörü (EGF) ve bunun epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ile birlikte KHDAK'da en önemli olanıdır (34). İşlevinin bozulması, akciğer kanserinin

patogenezinde en önemli unsurlardan biridir. Vaskülarizasyon, hem normal hem de patolojik olarak değişmiş tüm dokuların yapısının çok önemli bir unsurudur. Fizyolojik olarak, bu süreç kendi kendini sınırlayan bir süreçtir, anormal anjiyogenezden farklı olarak, endotel hücreleri yüzlerce kez daha uzun süre bölünür ve hayatta kalma süreleri çok daha uzundur. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), ana ve en güçlü pro-anjiyojenik faktörlerden biridir. Kanserli bir tümörde, VEGF aracılı yol sürekli olarak aktive olur ve pro-anjiyojenik faktörlerin anti-anjiyojenik faktörlere üstünlüğü, tümörün büyümesine olanak tanır. Çapı 3 mm'den büyük bir tümörün büyümeye devam etmesi için kendi vasküler ağına ihtiyacı vardır (35). Bu nedenle, tümörü besleyen kendi damarlarını oluşturma yeteneğini kazanma anı, kanser sürecinin ilerlemesinde son derece önemli bir faktördür. VEGF için mRNA, akciğer kanseri dahil çoğu kanser hücresinde bulunur. Endotel hücrelerinde, VEGF'nin kendisinden daha fazla VEGFR ekspresyonu gözlenir. Bu, tümör hücrelerindeki VEGF'nin parakrin etkisi olabileceğini düşündürür — kanser hücrelerinden salgılanan VEGF, endotel hücrelerindeki reseptörlerin yardımıyla etki eder ve bunları aktive eder. Ayrıca, VEGF'nin tümör sınırından 0,5 mm'den fazla uzaklaşmadan tümör bölgesinde biriktiği de kanıtlanmıştır (35). Tümörü besleyen damarlar kaotik bir düzen ve değişken çaplara sahiptir ve kırılgan ve hassastır. Bu durum, klinik semptomlardan biri olan hemoptiziye yol açabilir ve bu semptom, bu tür bir hastayı tedavi eden hekimin onkolojik uyanıklığını her zaman artırmalıdır. Hücrelerin çevredeki uyaranlara yanıt olarak apoptozu düzgün bir şekilde gerçekleştirme yeteneğinin azalması, akciğer kanserinin patogenezinde önemli bir faktördür. Apoptoz, programlanmış, intihar, aktif veya fizyolojik hücre ölümü olarak da bilinir ve vücudun homeostazını belirleyen bir süreçtir (28).

2.1.4. Akciğer Kanseri Tanısı ve Evrelemesi

Akciğer kanserinin evresinin belirlenmesi, primer tümörün (T özelliği, tümör), bölgesel lenf düğümlerinin (N özelliği, düğüm) ve metastazın bulunabileceği organların (M özelliği, metastaz) durumunun değerlendirilmesini içerir. Cerrahi tedaviye uygun hastalarda, primer tümörün boyutu ve konumu ile çevre anatomik yapılarla (göğüs duvarı, plevra, diyafram, kalp, büyük damarlar ve özofagus) ilişkisi ve bölgesel lenf düğümlerinin durumu belirlenmelidir. T, N ve M özelliklerinin

birleşik değerlendirmesine dayanarak, KHDAK'nin klinik evresi belirlenir. KHDAK tanısı konulduğunda, evre I-II, III ve IV'teki hastaların oranı sırasıyla yaklaşık %25, %35 ve %40'tır (28).

Akciğer kanserinde kullanılan 7. TNM Evreleme Sistemi Ocak 2010'dan itibaren geçerli iken, 8. Evreleme Sistemi Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) tarafından yürütülen kapsamlı Uluslararası Evreleme Projesi sonucunda geliştirilmiş ve Ocak 2017'de uygulamaya alınmıştır. Bu yeni sınıflandırma, 1990–2010 yılları arasında 16 farklı ülkeden toplanan yaklaşık 77 bin hastaya ait verilerin (70.967 küçük hücreli dışı ve 6.189 küçük hücreli akciğer kanseri) analizi ile oluşturulmuştur. Sekizinci sistemde yapılan değişiklikler incelendiğinde, esas düzenlemelerin tümör boyutu (T) ve uzak metastaz (M) bileşenlerinde yoğunlaştığı, lenf nodu tutulumu (N) bölümünde ise önemli bir farklılık yapılmadığı görülmektedir. Özellikle tümör çapı ile sağkalım arasındaki ilişkinin daha belirgin hale gelmesi üzerine, T kategorisi ayrıntılı biçimde yeniden düzenlenmiştir. Önceki sınıflamada 3 cm'den küçük tümörler T1, 3–7 cm arası tümörler T2 olarak tanımlanırken, yeni sistemde tümör boyutları her 1 cm'lik artışa göre kademelendirilecek şekilde alt gruplara ayrılmıştır. Böylece T1 tümörler üç alt gruba (T1a, T1b, T1c) bölünmüş, 3–5 cm arası lezyonlar T2a ve T2b, 5–7 cm arası olanlar T3, 7 cm üzerindeki tümörler ise T4 olarak yeniden sınıflandırılmıştır. Bu sayede tümör çapına bağlı prognoz farklılıklarının daha doğru yansıtılması amaçlanmıştır (36). Yeni evreleme sisteminde visceral plevra invazyonu yine T2 kategorisinde değerlendirilmiştir. Daha önce T3 içerisinde yer alan, ancak karina tutulumu olmaksızın karinaya 2 cm'den daha yakın endobronşiyal lezyonlar, bu sistemde T2 düzeyine indirilmiştir. Buna karşılık, diğer T3 tümörlere kıyasla daha olumsuz prognoza sahip olduğu gösterilen diyafragma invazyonu, T4 grubuna yükseltilmiştir. Ayrıca, total atelektazi veya hiler bölgeye kadar ilerleyen obstrüktif pnömoni, yedinci sınıflamada T3 olarak değerlendirilirken, sekizinci sınıflamada T2 olarak yeniden tanımlanmıştır. Bununla birlikte, yeni sistemde mediastinal plevra invazyonu sınıflandırmadan çıkarılmıştır. Adenokarsinom için ise özel bir kategori tanımlanmış; tümör çapı ≤ 5 cm olan ve invazyon derinliği 5 mm veya altında bulunan olgular için T1a(mi) – minimal invaziv adenokarsinom sınıflaması getirilmiştir (Tablo 1) (36,37).

Tablo 1. T-Primer Tümör Tanımlamaları.

Primer tümör	Tanımlamalar
Tx	Balgam ya da bronşiyal lavaj örneklerinde malign hücrelerin saptandığı, ancak görüntüleme yöntemleri veya bronkoskopi ile tümörün doğrudan gösterilemediği durumdur.
T0	Primer tümör bulgusu yok.
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümörün en geniş çapı 3 cm'den küçük veya eşittir. Lezyon akciğer parankimi ya da visseral plevra ile sınırlıdır. Bronkoskopik incelemede, lob bronşunun proksimaline doğru invazyon izlenmez.
T1 (mi)	Minimal invaziv adenokarsinom.
T1a	Tümörün en büyük çapı ≤ 1 cm
T1b	Tümör > 1 cm fakat ≤ 2 cm
T1c	Tümör > 2 cm fakat ≤ 3 cm
T2	***"Çapı 3 cm'den büyük ancak 5 cm'yi geçmeyen tümörler ya da aşağıdaki durumlardan birini gösteren lezyonlar bu grupta değerlendirilir: - Ana karinaya invazyon olmaksızın, herhangi bir mesafede ana bronş yerleşimi göstermesi, - Visseral plevraya yayılım bulunması, - Akciğerin bir kısmında veya tamamında obstrüktif pnömoni ya da atelektazi gelişerek hiler bölgeye kadar uzanması."
T2a	Tümör > 3 cm fakat ≤ 4 cm
T2b	Tümör > 4 cm fakat ≤ 5 cm
T3	Tümör > 5 cm fakat ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan herhangi birisine direkt invazyon: Göğüs duvarı (Parietal plevra invazyonu ve superior sulcus tümörleri dahil), frenik sinir ve parietal perikard invazyonu. Primer tümör ile aynı lobta tümör nodülü(leri).
T4	Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özafagus,vertebra gövdesi,karina Primer tümör ile aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül ya da nodüller

8. evrelemede N tanımlamaları 7. evrelemedeki gibi kabul edilmiş ve değişiklik yapılmamıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Lenf Nodu Tutulumları

N	Tanımlamalar
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel lenf nod metastazı yok.
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf nodlarının ve/veya intrapulmoner lenf nodlarının tutulumu.
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz.
N3	Karşı taraf mediastinal, karşı taraf hiler, aynı taraf veya karşı taraf skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz.

8. evrelendirmede sağkalım analizlerine göre M tanımlamalarında da değişiklikler yapılmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Metastaz bölgelerine göre M tanımlamaları.

M ₀	Uzak metastaz yok
M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül yada nodüller,plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal effüzyon
M1b	Tek bir ekstratorasik organda tek metastaz
M1c	Tek organda multipl metastazlar, Multipl organda multipl metastaz

T, N ve M tanımlamalarından sonra TNM evreleme grupları da Tablo 4 'de gösterilmiştir.

Tablo 4. TNM Gruplarına göre Evrelendirme

	N0	N1	N2	N3	M1a Her N	M1b Her N	M1c Her N
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV A	IV A	IV B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV A	IV A	IV B

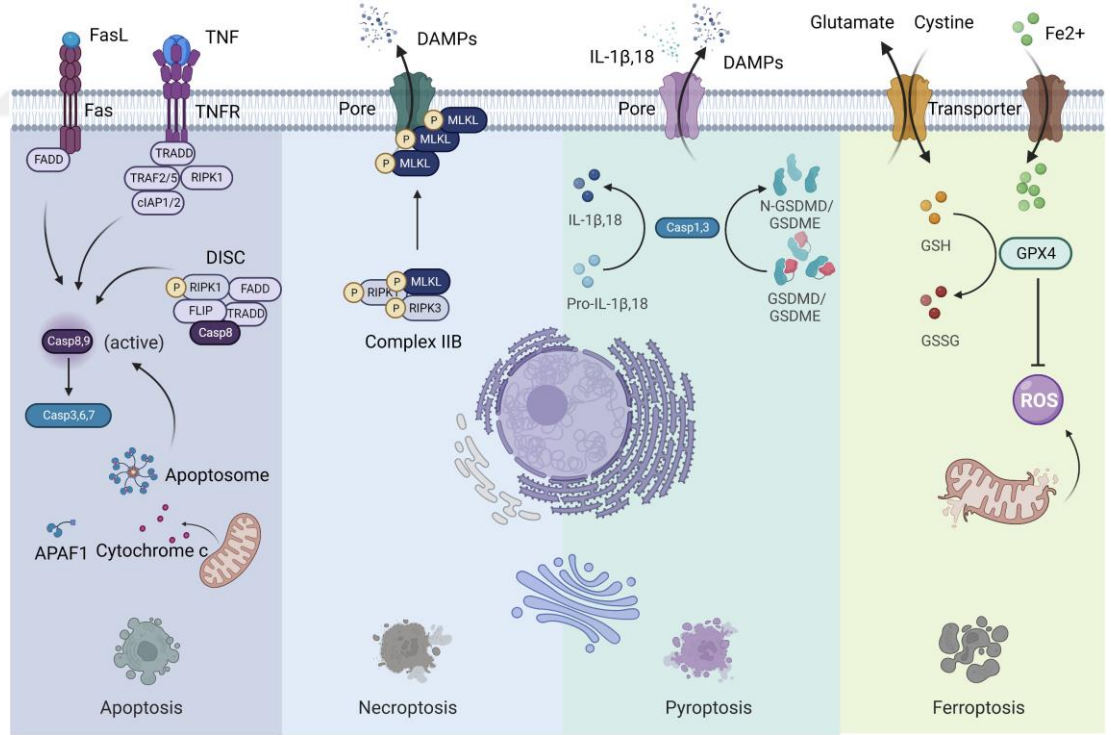
2.1.5.Akciğer Kanseri Prognozu

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) prognozu belirleyen en önemli unsur, tanı anındaki TNM evresidir. İleri evrelerde başvuran hastalarda hastalık daha kötü seyretmekte ve sağkalım olasılığı azalmaktadır. Bunun yanında, tanı sırasında hastanın genel performans durumu, anoreksi, kilo kaybı gibi klinik özellikler ile karaciğer veya deri metastazlarının varlığı da olumsuz prognostik göstergeler arasında yer almaktadır. Adenokarsinomlu olgularda ise, EGFR'nin aktive edici mutasyonlarının varlığı, mutasyon taşımayan hastalara kıyasla daha iyi prognozla ilişkilendirilmiş ve bu moleküler değişikliğin klinik seyir üzerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) prognozu belirleyen başlıca unsur, tümörün boyutu, yayılım derecesi ve tanı anındaki evresidir. Bunun dışında, hastanın genel performans durumu ile kilo kaybının varlığı da bağımsız prognostik göstergeler olarak kabul edilmektedir (38).

2.2.Akciğer Kanseri Hücresel ölüm mekanizmaları

Akciğer kanseri, dünya çapında en yaygın kanser türüdür. Radyoterapi alanındaki gelişmelere, hedefe özgü biyolojik ajanların kullanıma girmesine ve tedavi rejimlerinin optimizasyonuna rağmen, prognozda istenen iyileşme sağlanamamıştır.

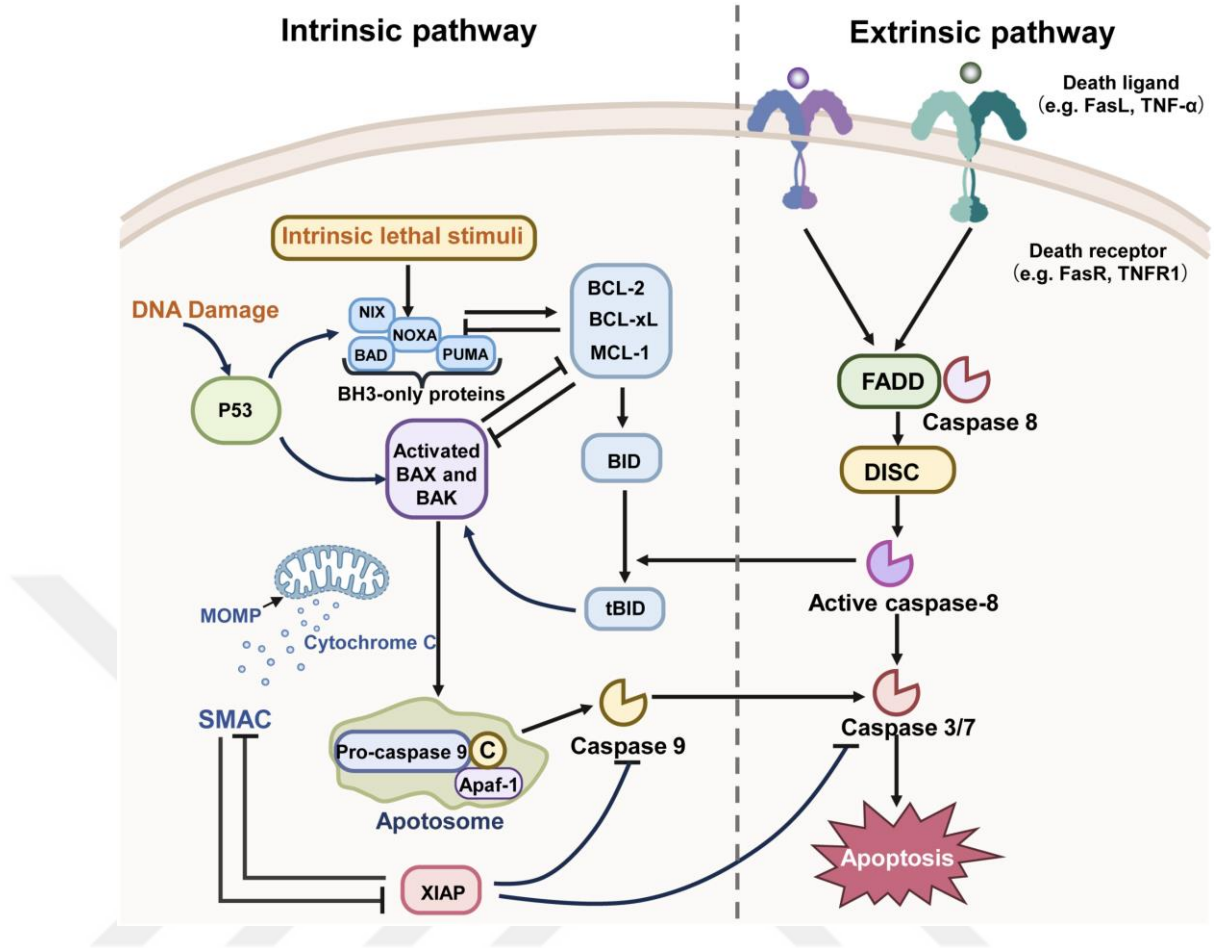
Akciğer kanserinin küratif tedavisinde en önemli engellerden biri, hücre ölümü sinyalleşmesinde düzensizliktir (39). Temel olarak, hücre ölümü kazara hücre ölümü (ACD) ve düzenlenmiş hücre ölümü (RCD) olarak sınıflandırılabilir (40). ACD, kontrolsüz bir süreçtir ve biyolojik olarak kontrolsüz ve zararlı bir uyarının neden olduğu bir süreçtir. Bu nedenle, ACD herhangi bir tıbbi veya genetik müdahaleyle engellenemez. Ancak, ACD geçiren hücreler çevredeki hücreler için toksik ürünler salabilir ve bu da birincil hasarı genişletebilir. Bu bağlamda, ACD geçiren hücrelerden salınan moleküller belirli müdahalelerle engellenebilir ve bu da uzun süreli hastalık sonuçları üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabilir. RCD, genetik olarak kodlanmış bir moleküler mekanizma tarafından yönetilir (41). Bu nedenle, RCD'nin formları sürekli olarak gelişmekle birlikte, kanser bağlamında sadece birkaç tanesi doğrulanmıştır. Bu nedenle, en ilgili ve öne çıkan RCD modelleri, apoptoz, nekroptoz, piroptoz ve ferroptozdur (Şekil 5). Bu dört litik RCD formunun, doğru koşullar altında bağışıklık tepkilerini tetiklediği keşfedilmiştir; bu tepkiler immünojenik hücre ölümü (ICD) olarak da bilinmektedir (40,41).



Şekil 6. Düzenlenmiş hücre ölümünün dört şekli. Sol: Apoptoz; Ortada solda: Nekroptoz; Ortada sağda: Piroptoz; Sağda: Ferroptoz.

2.2.1.Apoptoz

Apoptoz, hücre yuvarlanması, sitoplazmik büzülme, plazma membranında kabarcık oluşumu ve kromatin yoğunlaşması gibi morfolojik değişikliklerle karakterize edilen ve çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik süreçlere katılan RCD'nin en kapsamlı şekilde incelenen formudur (40). Apoptoz genellikle iki forma ayrılır: içsel yol (mitokondri) ve dışsal yol (ölüm reseptörleri) (Şekil 6). İçsel yol, mitokondriyal dış membran geçirgenliği (MOMP) ile sonuçlanan çeşitli iç travmalar, sitokrom c'nin membranlar arası boşluktan salınması ve apoptosom kompleksinin oluşumu ile kaspaz 9'un aktivasyonu ile başlatılır (40). Ekstrinsik yol, ölüm reseptörleri, özellikle Fas hücre yüzeyi ölüm reseptörü ve TNF reseptör süper ailesi üyeleri tarafından aracılık edilir. Ligandlarla bağlandığında, bu ölüm reseptörlerinin hücre içi yapısal alanları, ölüm yapısal ve ölüm efektör alanlarının etkileşimi yoluyla adaptör proteinlerle etkileşime girer ve bu da ölüm indükleyici sinyal kompleksi (DISC) adı verilen bir sitoplazmik kompleks içinde kaspaz 8'in aktivasyonuna yol açar. Hem kaspaz 8 hem de kaspaz 9, kaspaz 3, 6 ve 7 gibi infazcı kaspazları parçalayarak aktive edebilen başlatıcı kaspazlardır ve bu da apoptoza yol açar. Yüzeye maruz kalan kalretikulin (ekto-CRT) ve salgılanan ATP, immünojenik apoptoz için çok önemli DAMPs'lerdir. Fotodinamik tedavi (PDT) ile indüklenen ölmekte olan tümör hücrelerinin, dendritik hücrelerin (DC'ler) fenotipik olgunlaşması ve fonksiyonel uyarılması ile karakterize edilen immünojenik apoptoz geçirdiği ve koruyucu bir antikanser immün yanıtının indüklendiği bildirilmiştir (42). PDT'den kısa bir süre sonra, kanser hücrelerinin, yetkin bir salgı yolu ve PI3K aracılı plazma membranı/hücre dışı trafiği gerektiren yeni bir PERK bağımlı alt rutin aracılığıyla, apoptozun biyokimyasal özelliğini sergilemeden önce ekto-CRT sergilediği ve ATP salgıladığı gösterilmiştir (42).



Şekil 7. Apoptozun iki ana yolunun mekanizmaları. “→” teşvik anlamına gelir; “⊥” inhibisyon anlamına gelir. (A) Apoptozun içsel yolu, BCL-2 protein ailesi tarafından düzenlenir ve çeşitli uyarıcılar tarafından başlatılabilir. Örneğin, PUMA ve NOXA gibi BH3-only proteinleri, P53 tarafından transkripsiyonel düzenleme yoluyla doğrudan aktive edilir. Bu BH3-only proteinleri, pro-apoptotik proteinler Bax veya Bak'ı aktive ederek Bcl-2, BCL-XL ve MCL-1 gibi anti-apoptotik proteinleri inhibe eder. Bax veya Bak'ın aktivasyonu, MOMP'nin başlatılmasına yol açar ve bu da kaskadı aktive ederek hücre apoptozuna yol açar. Kötü huylu tümörlerde sıklıkla aşırı eksprese edilen Apoptoz İnhibitörü Protein (IAP) ailesinin bir üyesi olan X-bağlı apoptoz inhibitörü (XIAP), kaspaz aktivasyonunu inhibe etme işlevine sahiptir ve SMAC tarafından inaktive edilebilir. (B) Ölüm reseptörü yolu, kaspaz-8, Fas, TNF ve TNF reseptörlerinin aktivasyonu ile başlatılır. Bu reseptörler, FADD ve TRADD gibi ölüm alanı proteinlerini ve kaspazları toplayarak ölüm indükleyici sinyal kompleksleri

(DISC) oluşturur. Diğer aşağı akış molekülleri DISC tarafından aktive edilir ve apoptoza yol açar (43).

2.2.2.Piroptoz

Piroptosis, gasdermin protein ailesinin üyelerine ihtiyaç duyan, iltihaplanmaya bağlı bir hücre ölümü türüdür. Bu süreç, gözenek oluşumu, hücre şişmesi ve lizisi ile IL-1b, IL-18, ATP ve HMGB1 gibi proinflamatuvar araçların salınımı ile karakterizedir (44). Kemoterapi ilaçları, gasdermin E (GSDME) proteininin kaspaz 3 tarafından parçalanması yoluyla tümör hücrelerinin piroptosisini tetikleyebilir (45). Metformin tedavisi, miR-497/prolin, glutamik asit ve lösin açısından zengin protein-1 (PELP1) eksenini etkileyerek özofagus skuamöz hücreli karsinomun (ESCC) gasdermin D (GSDMD) aracılı piroptozunu indükler (46). Piroptosisin kanser gelişimindeki rolü, kanser türüne, genetik faktörlere ve piroptosis indüksiyonunun süresine bağlı olarak değişmektedir. Piroptosisin aktivasyonu genellikle inflamatuvar bir mikroortamla birlikte görüldüğünden, piroptosisin bazı durumlarda kanser ilerlemesine katkıda bulunduğu açıktır(46). Yapılan retrospektif bir çalışmada, loratadin uygulaması ile akciğer kanseri hastalarında iyileştirilmiş sağkalım sonuçları arasında doz bağımlılığı gösteren pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Orta düzeyde loratadin konsantrasyonlarının apoptoz indüksiyonunu ve epitelyal-mezenkimal geçişi (EMT) azalttığını, yüksek dozajların ise piroptozu tetiklediğini göstermiştir. İlginç bir şekilde, loratadinin, gasdermin D transkripsiyon promotörü ve kaspaz-8 aktivasyon arttırıcı olarak işlev gören PPAR γ düzeylerini artırdığı bulunmuştur. Sonuç olarak, loratadin, kaspaz-8'in önemli rolüyle kolaylaştırılan apoptoz ve piroptoz arasında karmaşık bir etkileşimi tetikleyebilir (47).

2.2.3.Ferroptoz

Ferroptosis, demir yüklenmesi, lipit reaktif oksijen türleri (ROS) birikimi ve lipit peroksidasyonu ile karakterize edilen, yeni tanımlanmış bir RCD türüdür. Hücreler ferroptosis geçirdiğinde, mitokondri normalden daha küçüktür, mitokondriyal krista azalır veya kaybolur ve dış mitokondriyal membran yırtılır, ancak nükleer boyut hala normaldir ve kromatin yoğunlaşması olmaz (48). Ferroptosis, dışsal ve içsel yollar aracılığıyla düzenlenebilir. Dışsal yolak (taşıyıcıya bağlı yolak), sistin/glutamat

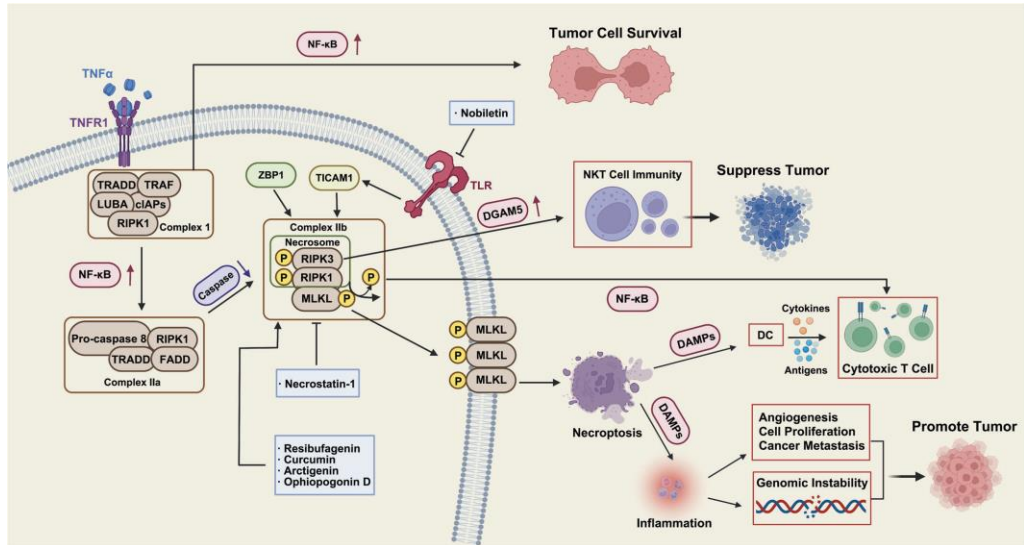
antiporter sistemi gibi hücre zarı taşıyıcılarının baskılanması veya demir taşıyıcıları serotransferrin ve laktotransferrin'in başlatılmasıyla tetiklenir. İçsel yol (enzim düzenlemeli yol) ise, glutatyon peroksidaz 4 (GPX4) gibi hücre içi antioksidan enzimlerin bloke edilmesi yoluyla aktive edilir (49). Ancak, ferroptosisin etken molekülleri henüz belirlenmemiştir. Ferroptosisin tümör oluşumundaki rolü, DAMPs salınımı ve TME içindeki bağışıklık tepkisinin aktivasyonuna bağlıdır. Birçok antitümör tedavisinin ferroptosis indüklediği bildirilmiştir. Sisplatin, hücre içi glutatyon (GSH) tükenmesini ve GPX'leri inhibe ederek ferroptosis indükler. Ferroptosisin düzensizliği, antitümör tedavisine direnç ve başarısızlığa katkıda bulunur (48–50). Son preklinik kanıtlar, ferroptotik yolları hedeflemenin akciğer kanseri tedavisi için potansiyel bir strateji olduğunu göstermektedir. Yapılan araştırmalarda, SLC7A11 inhibitörü HG106'in akciğer kanseri hücrelerinde ferroptotik olmayan hücre ölümünü indükleyebilirken, GPX4 inhibitörleri kanser hücrelerine özgü ferroptozu indüklediği görülmüştür. Başka bir araştırmada da KRAS inhibitörü sotorasib/AMG510, FDA tarafından KHDAK hastalarının tedavisi için onaylanmıştır, TP53 aktive edici ilaç APR-246 ise kanser hastalarında faz denemelerinde test edilmektedir. Sulfasalazin, sorafenib, zalcitabine ve sisplatin gibi bazı ilaçlar, ferroptozu indüklemek için yeniden kullanılabilir. Ancak, bu ilaçlar diğer RCD türlerini de indükleyebilir, bu da yüksek spesifikliğe ve düşük sitotoksositeye sahip ferroptozik ajanların geliştirilmesinin aciliyetini artırmaktadır (51).

2.2.4.Nekroptoz

Nekroptosis, reseptör-etkileşimli kinaz proteini 1 (RIPK1) tarafından kompleks IIB (nekrotik cisim) oluşturularak yönlendirilen, RIPK3 aktivitesini gerektiren ve karışık soy kinaz alanı benzeri psödokinaz (MLKL) proteini tarafından gerçekleştirilen düzenlenmiş bir nekrotik hücre ölümü biçimi olarak kabul edilir (40). Nekroptozu uğrayan kanser hücreleri, hücre zarının delinmesi ve hücre içi ozmotik basıncın artması ile karakterize edilir. Morfolojik olarak hücrelerin yuvarlanması ve şişmesi, plazma zarının patlaması ile sonuçlanır ve bu da hücre içeriğinin hücre dışı boşluğa salınmasına ve enflamatuvar yanıtın şiddetlenmesine neden olur. Doğal bileşikler, kinaz inhibitörleri, ışınlama ve kemoterapi nekroptozu indükleyebilir (52,53). Etkili bir antikanser bileşeni olan shikonin, nekroptozu indükleyerek hem primer hem de

metastatik osteosarkomu inhibe ettiği bildirilmiştir. Nekroptozun, farklı kanser türlerinde kanserin ilerlemesini teşvik ettiği veya bastırdığı bildirilmiştir (52,53). Nekroptozik pankreas kanseri hücreleri, CXCL5-CXCR2 eksenini aracılığıyla göç ve invaziv yeteneklerini kolaylaştırabilir. Nekroptoz, NF- κ B ve MAPK yolları gibi çeşitli sinyal yollarının aktivasyonu ile inflammatuar bir hücre ölümü modu olarak işlev görür ve kanser gelişimini destekler (54,55).

MLKL'nin RIPK3 aktivasyonu, nekroptozda önemli bir düzenleyici yoldur. Yukarı akış indükleyicisi DR, Toll benzeri reseptör (TLR) veya virüs, sırasıyla RIPK1, Toll benzeri reseptör adaptör molekülü 1 (TICAM1) ve Z-DNA bağlayıcı protein 1 (ZBP1) aracılığıyla RIPK3'ün aktivasyonunu indükler. Ek olarak, yapışma reseptörü (AR) bilinmeyen bir adaptör protein veya kinaz aracılığıyla RIPK3'ü aktive eder (56). Nekroptoz, tümör hücrelerinin oluşumu ve gelişiminde ikili bir rol oynar. Bir yandan, nekroptoz tümör hücrelerinin çoğalmasını, göçünü ve istilasını engelleyebilir. Öte yandan, nekroptoz erken dönem tümörlerin büyümesinde rol oynayabilir. Son çalışmalar, apoptoza dirençli tümör hücrelerinin nekroptozla duyarlı olabileceğini göstermektedir (57). Bu da tümör hücrelerinin nekroptozisi ve düzenleyici mekanizmasının incelenmesinin tümörlerin tedavisi için bir hedef haline gelmesinin beklendiğini göstermektedir (Şekil 7) (58).



Şekil 8. Kanserde nekroptoz yollarını hedef alan küçük moleküllü bileşikler. Nekroptozu hedef alarak tümörü yok etmek için üç ana yolak vardır. TNF- α , plazma

zarındaki TNFR1 ile bağlandıktan sonra, aşağı akış protein molekülleri TRADD, TRAF, cIAPs, LUBA ve RIPK1, kompleks I'i oluşturmak ve NF- κ B'yi aktive ederek tümör hücrelerinin hayatta kalmasını teşvik etmek için devreye girer. Daha sonra RIPK1, aktif Caspase-8 üretmek ve kompleks IIa'yı oluşturmak için procaspase-8'in toplanmasını teşvik eder. Caspase-8 inhibe edilirse veya caspase-8 ekspresyonu yoksa, RIP3 toplanarak rip1-rip3 nekrozomu oluşturur, bu da ripk3 fosforilasyonuna neden olur, MLKL toplanarak kompleks IIb'yi oluşturur ve nekroptozu indükler. Ek olarak, TLR ligandı da TICAM1 aracılığıyla RIPK3-MLKL bağımlı nekrozu aracılık edebilir. ZBP1, RIPK3'ün yukarısında hareket eder ve RHIM alanı aracılığıyla RIPK3 ile etkileşime girerek viral enfeksiyona yanıt olarak nekroptozu aracılık eder (58).

Yapılan araştırmada kemoterapötik ilaçlar nekrotik hücre ölümünü indükleyebilse de akciğer kanseri hücrelerinde en azından kısmen RIPK3 ekspresyonunun aşağı regülasyonu yoluyla baskılanmıştır (59). Ektopik RIPK3 ekspresyonu, akciğer kanseri hücrelerini sisplatin, etoposid, vinkristin ve adriamisin gibi antikanser ilaçların sitotoksitesine karşı önemli ölçüde duyarlı hale getirdiği görülmüştür. Ayrıca, RIPK3 baskılanmasının RIPK3 promotör metilasyonu ile ilişkili ve demetilasyon, RIPK3 ekspresyonunu kısmen geri kazandıran ve kemoterapötik ilaçların neden olduğu nekrotik hücre ölümünü artırdığı gösterilmiştir. Bir ksenograft tümör tedavisi modelinde, ektopik RIPK3 ekspresyonu, in vivo olarak sisplatinin antikanser aktivitesini önemli ölçüde hassaslaştırmıştır. Ayrıca, daha düşük RIP3 ekspresyonu, KHDAK hastalarında daha kötü kemoterapi yanıtı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (59).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Tipi

Bu çalışmanın tipi retrospektif gözlemsel kohort çalışmasıdır.

3.2..Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi, Temel Onkoloji Anabilim Dalları ile ortak bir çalışma yapılmıştır. Araştırma, Kasım 2024-Ağustos 2025 yılları arasında yürütülmüştür. Bu çalışma için 2024/36-01 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Etik kurul onayı Ek-1’de sunulmuştur.

Tablo5. Araştırma Planı

Kasım 2024-Ocak 2025	Etik kurul kabulü
	Tez önerisinin hazırlanması, sunumu ve kabulü
Ocak 2025- Nisan 2025	Malzemelerin temin edilmesi
	Örneklerin toplanması ve Deneylere başlanması
Mayıs 2025- Ağustos 2025	Deneylerin gerçekleştirilmesi
	İstatistiksel analizler
	Tez yazım aşaması

3.3.Çalışma Materyali

Çalışma kapsamında ameliyat öncesinde hastaların hiçbirisi kemoterapi veya radyoterapi almamış olup, tümörleri tamamen rezeksiyon ile çıkarılmış (R0 rezeksiyon) hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. İnflamatuvar hastalığı olan, sınırlı rezeksiyon (wedge rezeksiyon veya segmentektomi) geçirmiş ve geçmişte başka kanser öyküsü olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Hastalıksız sağkalım (DFS), cerrahi rezeksiyon sonrası düzenli takipler sırasında hastalığın ilerlemesi, nüksü veya ölüm olana kadar geçen süre olarak tanımlanmış, genel sağkalım (OS) ise cerrahiden ölümüne kadar geçen süre olarak belirlenmiştir.

3.4.Araştırmanın Değişkeni

Bağımsız Değişken: Yaş, cinsiyet, operasyon öncesi KT, RT öyküsü, histolojik alt tip, hastalık evresi (erken evre-ileri evre)

Bağımlı Değişken: RIPK1, RIPK3 ve MLKL genleri, hastalıksız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) süreleri

3.5.Veriler Toplama Araçları

Araştırmamıza katılan tüm hastaların demografik bilgileri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Hastanesi hasta kayıt veri sistemi üzerinden alınmıştır. Hastalara ait örnekler ise DEÜTF Göğüs Cerrahisi AD görevli sağlık çalışanı tarafından alınmıştır. Alınan örnekler soğuk zinciri bozulmadan -80°C saklanmıştır. Çalışma analizleri Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

Tablo 6. Araştırmanın Sarf Malzemeleri

Ürün Adı	Marka	Kullanım Amacı
Rna Later	Bio-Rad Laboratories	Dokudan RNA izolasyonu aşamasında kullanılmıştır.
Fosfat salin tamponu (PBS)	Cegrogen, H0500-550	Tüm deney aşamalarında kullanılmıştır
Mikrosantrifüj tüpü 1.5ml	Isolab, 078.03.021	RNA izolasyonu, PCR deneylerinde santrifüj için kullanılan tüpler
RNA izolasyon kiti	Norgen Biotek, 17200	Hücre örneklerinden RNA izolasyonunda kullanılmıştır.
cDNA sentez kiti	Bio-Rad Laboratories, 1708891	mRNA'dan cDNA sentezi için kullanılmıştır
Primerler	Oligomer Biyoteknoloji	PCR deneylerinde kullanılmıştır
DNaz/RNaz free water	Invitrogen, 10977015	Primerlerin ve DNA ve RNA'ların çözülmesi için kullanılmıştır
SYBR green	Bio-Rad Laboratories, 172-510	QPCR'da gen ekspresyon deneyleri için kullanılmıştır.

96 kuyucuklu PCR plakaları	Bio-Rad Laboratories, MLL9651	QPCR’da gen ekspresyon deneyleri için kullanılmıştır.
Pipet uçları	VQIR, 613605 – 613606 - 613607	Tüm deney aşamalarında kullanılmıştır

Yöntem

3.6. RNA izolasyonu

Örnekler alındıktan sonra RNeasy lysis reagent içine alınarak -80’de muhafaza edilmiştir. -80’den çıkarılan örnekler önce RNeasy lysis reagent dan uzaklaştırılmış ve fazla sıvı kurutulmuştur. Dokular ependorf tüplere alınmış, üzerlerine 600 uL RNeasy lysis reagent eklenerek manyetik bead ler ile homojenizatöre konulmuştur. Dokular iyice parçalandıktan sonra, manyetik beadler çıkartılmış, dokular 2dk boyunca santrifüj edilmiştir. Dokuyu süpernatantı başka bir RNase free içermeyen mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. Toplanan lizat hacmine eşit hacimde %70 etanol eklendi (her 100 uL lizata 100 uL etanol eklenir). Daha sonra karışım vortekslendi ve kit içerisindeki spin kolona aktarıldı. 14.000 x g’de (~14.000 RPM) 1 dakika santrifüjlendi (Bağlama aşaması). Toplama tüpü atıldı ve kolon yeni bir toplama tüpüne aktarıldı. Kolona 400 µL RNeasy lysis reagent A uygulandı ve 1 dakika santrifüj yapıldı. Sonra toplama tüpü atıldı ve yeni toplama tüpüne kolon aktarıldı. Yıkama adımı 3 defa tekrarlandı (Yıkama aşaması). Kolon kitle birlikte verilen yeni bir 1,7 mL Elüsyon tüpüne yerleştirildi. Elüsyon Solüsyonu A’dan 50 µL kolonun üstüne eklendi. 200 x g’de (~2.000 RPM) 2 dakika santrifüj edildi ve daha sonra 14.000 x g’de (~14.000 RPM) 1 dakika santrifüjlendi (Elüsyon aşaması). RNA konsantrasyonu, Nanodrop (Blue-Ray Biotech, Tayvan) kullanılarak ölçüldü. İzole edilen RNA’lar hemen cDNA’ya çevrilmiştir.

3.7.mRNA’lardan cDNA Sentezi:

RNA izolasyonunun ardından, PCR analizlerinin gerçekleştirilebilmesi için cDNA sentezi yapılmıştır. Bu amaçla iScript cDNA Synthesis Kit (Bio-Rad Laboratories, BAE) kullanılmıştır ve reaksiyonlar üretici firmanın önerileri dikkate alınarak hazırlanmıştır. Kit içerisinde reverse transkriptaz enzimi, reaksiyon tamponu ve nükleaz içermeyen distilled su bulunmaktadır. Hazırlanan reaksiyon karışımları steril 0,2 mL PCR strip tüplerine aktarılmış ve aşağıda sunulan protokol

izlenerek termal döngüleyici cihazında (Nyxtechnik, ABD) inkübe edilmiştir (Tablo 6).

Tablo 7. cDNA protokol

5x iScript Reaksiyon Tamponu	: 4 µL
iScript Reverse Transcriptaz Enzimi	: 1 µL
Nükleaz içermeyen su	: Örneğe göre değişen hacim
RNA (100 fg – 1 µg total RNA)	: Örneğe göre değişen hacim
Toplam Hacim	: 20 µL

Reaksiyon koşulu olarak aşağıdaki protokol uygulanmıştır;

Priming adımı : 25°C 5dk

Reverse transkripsiyon adımı : 46°C 20 dk

Reverse transkripsiyon inhibisyon adımı : 95°C 1 dk

Bekletme : 4°C

3.8. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR):

PCR analizleri, iTaq Universal SYBR® Green Supermix (Bio-Rad Laboratories, BAE) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan primer dizaynı Primer3 çevrimiçi yazılımı aracılığıyla yapılmış (60) ve sentezleri Oligomer Biyoteknoloji (Türkiye) tarafından sağlanmıştır (Tablo 7). Primerler, üretici bilgilerinde belirtilen miktarlarda nükleaz içermeyen su ile çözülerek 100 µM stok solüsyonları hazırlanmıştır. Bu stoklardan uygun seyreltmeler yapılarak 500 nM çalışma

konsantrasyonu elde edilmiş ve qPCR reaksiyonuna eklenmek üzere buz üzerinde muhafaza edilmiştir.

Tablo 8. Q-RT-PCR Reaksiyonlarında Kullanılan Primerler

Gen Adı	Forward Primer	Reverse Primer
RIPK1	5' AGC CGA GAT GAG TAC TCC G 3'	5' TCC TTG TGT ATC ACG CCT TT 3'
RIPK3	5' CCT TCC GGT TTA CGT TAA CAA AC 3'	5' ACG TCA AGC TGG CAG ATT TTG 3'
MLKL	5' CCA GAT GCT AAG AAG AGA TAA TGA A 3'	5' AAA TAC TGC CTC AAA GTT TCC T 3'
B-actin (ACTB)	5' TGA GCG CGG CTA CAG CTT 3'	5' TCC TTA ATG TCA CGC ACG CAC GAT TT 3'

RT-PCR deneyleri için kullanılan iTaq Universal SYBR® Green Supermix ve diğer reaksiyon bileşenleri oda sıcaklığında çözündürülmüştür. Tam çözünme sağlandıktan sonra karışımlar homojen hale getirilmiş, tüplerin dip kısmında biriken çözeltileri toplamak amacıyla kısa süreli santrifüj uygulanmıştır. Ardından, karışımlar ışık geçirmeyen koşullarda buz üzerinde tutulmuş ve tüm reaksiyon bileşenleri yine buz üzerinde hazırlanmıştır.

Hazırlanan reaksiyon karışımı, 96 kuyucuklu PCR plakasına DNA şablonu hariç olacak şekilde, protokolde belirtilen hacimler dikkate alınarak dağıtılmıştır. Homojenlik sağlanması için iyice karıştırılan reaksiyon, plakanın her bir kuyucuğuna eşit miktarda aktarılmıştır. Daha sonra DNA örnekleri ilgili kuyucuklara eklenmiş, plakalar şeffaf film (renksiz seal) ile kapatılmış ve içeriklerin tamamen karışması için 30 saniye vortekslenmiştir. Son aşamada olası hava kabarcıklarını gidermek amacıyla plaka hafifçe döndürülmüş ve reaksiyon karışımının kuyucuk tabanına düzgün şekilde yerleşmesi sağlanmıştır (61).

Reaksiyon karışımı:

iTaq Universal SYBR® Green supermix (2X)	: 5 µl
Forward ve Reverse Primerler	: 2 µl
Nükleaz içermeyen su	: 1 µl
cDNA	: 2 µl

RT-PCR reaksiyonları Bio-Rad CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, BAE) cihazında gerçekleştirilmiş ve sonuçlar cihaz tarafından hesaplanmış ve grafikler cihazın kendi yazılımı tarafından oluşturulmuştur (61).

Q-RT-PCR protokolü:

Denatürasyon basamağı: 95°C 20 sn
 Amplifikasyon basamağı: 95°C 15 sn
 60°C 60sn
 Melting basamağı: 65°C'den 95°C'ye (0,5°C/sn aralıklarla)
 Bekletme basamağı: 95°C 30 sn
 Soğutma basamağı

40 siklus

Gen ekspresyon değişimleri Livak metodu (62) kullanılarak $2^{-\Delta\Delta CT}$ değerleri hesaplanarak bulunmuştur. Buna göre koşullardaki gen ekspresyon değişimleri negatif kontrol ile kıyaslanarak relatif gen ekspresyon değişimleri hesaplanmıştır. GAPDH kontrol geni olarak kullanılmıştır.

3.9.Verilerin Değerlendirilmesi

Genel sağkalım (OS), ameliyat tarihinden ölüm tarihine kadar geçen süre olarak; hastalıksız sağkalım (EFS/DFS) ise cerrahi rezeksiyon tarihinden itibaren düzenli takiplerde hastalık nüksü veya ölüm gerçekleşene kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Sağkalım olasılıkları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanmış ve gruplar arasındaki farklılıklar log-rank testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Düzeltmiş tehlike/risk oranları (aHR) ve %95 güven aralıkları (CI), yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, tümör histolojisi, patolojik evre ve adjuvan tedavi durumu için yapılan düzeltmelerle çok değişkenli Cox orantılı tehlikeler modeli kullanılarak elde edilmiştir. RIPK1, RIPK3 ve MLKL genlerinin ekspresyon düzeyleri, Youden

indeksine dayalı Alıcı İşletim Karakteristiği (ROC) eğrisi analizi ile belirlenen optimal kesme noktalarına göre “düşük” ve “yüksek” ekspresyon gruplarına ayrılmıştır. En iyi duyarlılık ve özgüllük değerine sahip eşikler, sağkalım analizleri ve klinikopatolojik değişkenlerle yapılan kategorik karşılaştırmalarda referans olarak kullanılmıştır.

RIPK1, RIPK3 ve MLKL genlerinde yüksek ekspresyon saptanan hastalarda DFS ve OS analizleri birlikte değerlendirilmiş; ortalama sağkalım süreleri ve %95 güven aralıkları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanmıştır.

Tüm istatistiksel analizler SPSS v29.0 (IBM SPSS Statistics, ABD) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiş, $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

3.10.Araştırmanın Sınırlılıkları

Bu tez çalışmasının bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle örneklem büyüklüğü oldukça sınırlı olup (41 hasta), bulguların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Çalışma tek merkezli olarak yürütülmüş olması nedeniyle sonuçların farklı merkezler veya popülasyonlarda geçerliliği sınırlı olabilir. Moleküler mekanizmaların doğrulanmamış olması ve RIPK1, RIPK3 ve MLKL ekspresyonunun sadece adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom alt tipleri için incelenmiş olması da çalışmanın sınırlılıkları arasında yer almaktadır.

3.11.Etik Kurul Onayı

Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 30.10.2024 tarihli 2024/36-01 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Etik kurul onayı örneği EK’te sunulmuştur.

4.BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik verileri

KHDAK tanısı ile cerrahi uygulanan hastalarla yapılan çalışmamıza %17.1'i kadın (n=7) ve %82.9'u erkek (n=34) olmak üzere toplam 41 olgu dahil edilmiştir. Olguların yaş ortalaması 61 yıl $\pm$ 7.65 aydır (min: 48 yıl, maks: 75 yıl, medyan:62 yıl). Olguların %41'i AC, %59'u SCC tanısı almıştır. Olguların %68,9'u ölmüş (n=28), %31,1'i yaşamaktadır (n=13). Olguların sigara öyküsü incelendiğinde, %87,8'inin sigara içtiği veya sigara içme öyküsü olduğu, %12,2'sinin ise sigara içmediği bilinmektedir. Patolojik olarak olguların %34,1'i Evre I, %34,1'i Evre II ve %31,7'si Evre III olarak tanımlanmıştır. Ortanca takip süresi 41.0 ay (%95 CI:0.0-97.5), ortalama takip süresi 67.6 ay (SD:59.6, aralık:0.1-145.0 ay) idi (Tablo 8).

Tablo 9. Hastaların klinikopatolojik özellikleri

Yaş	61 (y) $\pm$ 7.65 (m) ortalama	75 (y) max	48 (y) min
<u>Cinsiyet (n, yüzde)</u>			
Kadın	7	17.1%	
Erkek	34	82.9%	
<u>Histoloji (n, yüzde)</u>			
Adenokarsinom	17	41.5%	
Skuamöz hücreli karsinom	24	58.5%	
<u>Evre (n, yüzde)</u>			
I	14	34.1%	
II	14	34.1%	
IIIA	13	31.7%	
<u>Hayatta kalma (n, yüzde)</u>			
Ölü	28	68.9%	
Canlı	13	31.7%	
<u>Sigara içen (n, yüzde)</u>			

Yes	38	92.7 %	
No	3	7.3 %	
<u>Cerrahi (n, yüzde)</u>			
Lobektomi	33	80.5%	
Pnöminektomi	8	19.5%	
<u>Lvai (n, yüzde)</u>			
Evet	22	53.7%	
Hayır	19	46.3%	
<u>VPI (n, yüzde)</u>			
Evet	12	29.3%	
Hayır	29	70.7%	
<u>Perinöral invazyon (n, yüzde)</u>			
Evet	17	41.5%	
Hayır	24	58.5%	

Tümörlü akciğer dokularında RIPK1, RIPK3 ve MLKL mRNA ekspresyon düzeyleri qPCR kullanılarak ölçülmüştür. Hastalar ROC analizi kullanılarak yüksek ve düşük ekspresyon gruplarına ayrılmıştır. Gen ekspresyon düzeyleri ile cinsiyet, yaş, evre, patoloji ve sigara kullanımı arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

4.2 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri'nde RIPK1, RIPK3 ve MLKL Gen Ekspresyonuna Göre Survival analiz Sonuçları

RIPK1 gen ekspresyonu yüksek olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım (DFS) 99,41 ay (%95 GA: 62,82-135,99) ve ortalama genel sağkalım (OS) 100,71 ay (%95 GA: 64,21-137,21) olmuştur. DFS ile olan ilişki istatistiksel anlamlılık eşiğine ($p = 0.050$) ulaşmasına rağmen, OS ile olan ilişki geleneksel anlamlılığa ulaşmamış ancak düşük RIPK1 ekspresyonu sergileyen hastalarla karşılaştırıldığında düşündürücü bir eğilim ($p = 0.058$) göstermiştir. Yüksek RIPK3 ekspresyonu olan hastalar için ortalama DFS 71,13 ay (%95 GA: 50,22-92,04) ve ortalama OS 77,15 ay (%95 GA: 57,05-97,24) olmuştur. Her iki sonuç da düşük ekspresyon grupları lehine oldukça anlamlı bir fark göstermiştir (hem DFS hem de OS için $p < 0.001$). Buna karşılık, MLKL ekspresyonu yüksek olan hastalarda ortalama DFS 122,29 ay (%95CI: 94,47-

150,10) ve ortalama OS 124,14 ay (%95 CI: 99,09-149,19) olmak üzere sağkalım süresi belirgin şekilde uzamıştır. Hem DFS ($p = 0.020$) hem de OS'deki ($p = 0.025$) farklılıklar düşük MLKL ekspresyonu olan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu bulgular, KHDAK'de her bir nekroptoz yolağı bileşeni için farklı bir prognostik rol önermekte ve RIPK1, RIPK3 ve MLKL'nin klinik uygulamada sağkalım sınıflandırması için aday biyobelirteçler olarak potansiyelinin altını çizmektedir (Tablo 9-10 ve Şekil).

Tablo 10. Hastalıksız Hayatta Kalma (DFS)

Gen	Histolojik Tip	Ekspresyon	Ort. PFS (ay)	Alt GA	Üst GA	p-değeri
RIPK1	Adenokarsinom	Yüksek	108.33	54.46	162.21	0.149
RIPK1	Skumöz	Yüksek	95.01	48.73	141.29	0.183
RIPK3	Adenokarsinom	Yüksek	58.52	24.69	92.34	0.004
RIPK3	Skumöz	Yüksek	77.29	51.53	103.04	0.005
MLKL	Adenokarsinom	Yüksek	92.00	26.86	157.13	0.331
MLKL	Skumöz	Yüksek	133.20	112.51	153.88	0.029

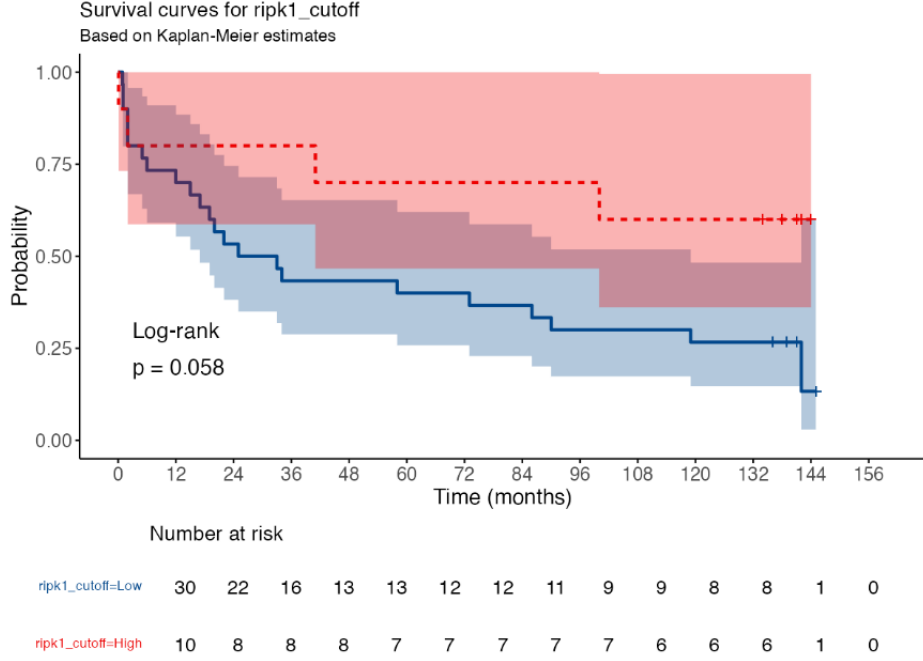
Tablo 11. Genel Hayatta Kalma (OS)

Gen	Histolojik Tip	Ekspresyon	Ort. OS (ay)	Alt GA	Üst GA	p-değeri
RIPK1	Adenokarsinom	Yüksek	108.33	54.46	162.21	0.149
RIPK1	Skumöz	Yüksek	96.87	50.64	143.10	0.24
RIPK3	Adenokarsinom	Yüksek	62.75	30.35	95.14	0.001
RIPK3	Skumöz	Yüksek	84.45	59.74	109.16	0.094
MLKL	Adenokarsinom	Yüksek	98.50	42.37	154.63	0.331
MLKL	Skumöz	Yüksek	133.20	112.51	153.88	0.037

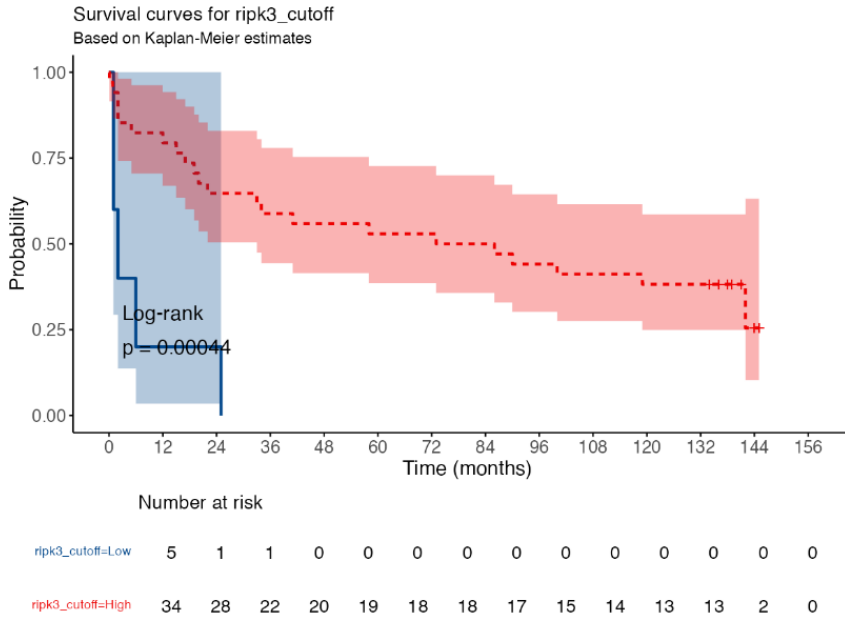
Şekil 9. Genel Sağkalım Grafikleri

Tüm KHDAK li olguların RIPK1 ekspresyon seviyelerine göre genel sağkalım

Survival Plot - RIPK1_cutoff

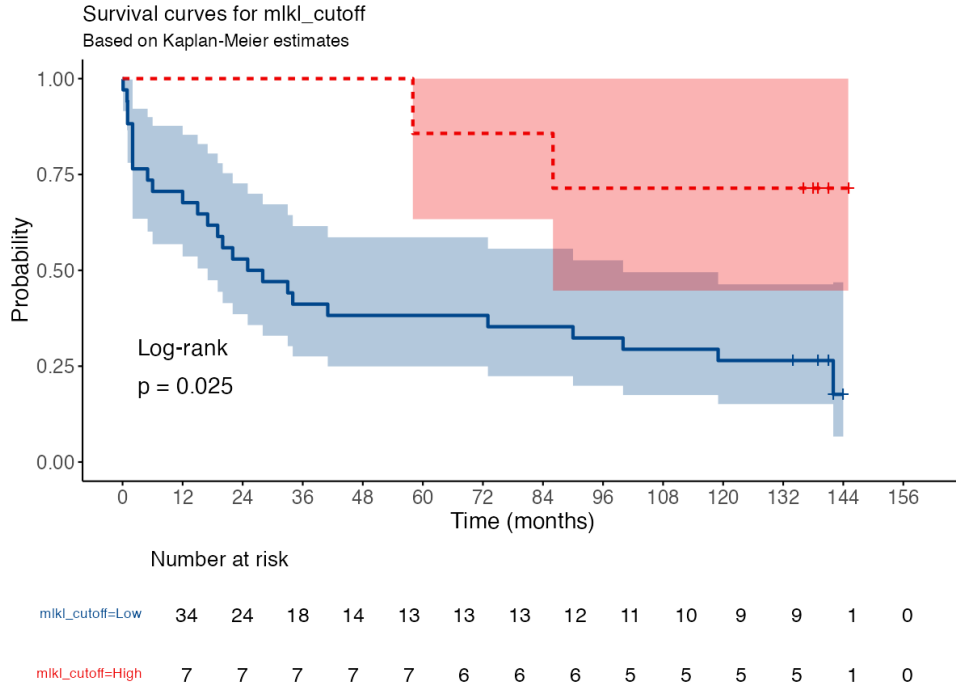


Tüm KHDAK li olguların RIPK3 ekspresyon seviyelerine göre genel sağkalımı



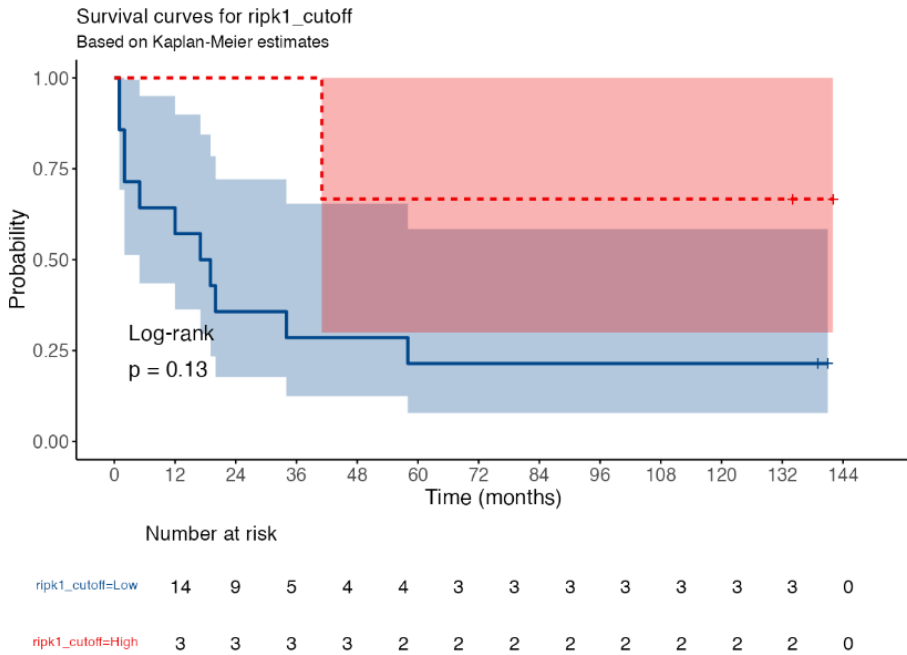
Tüm KHDAK li olguların MLKL ekspresyon seviyelerine göre genel sağkalımı

Survival Plot - MLKL_cutoff

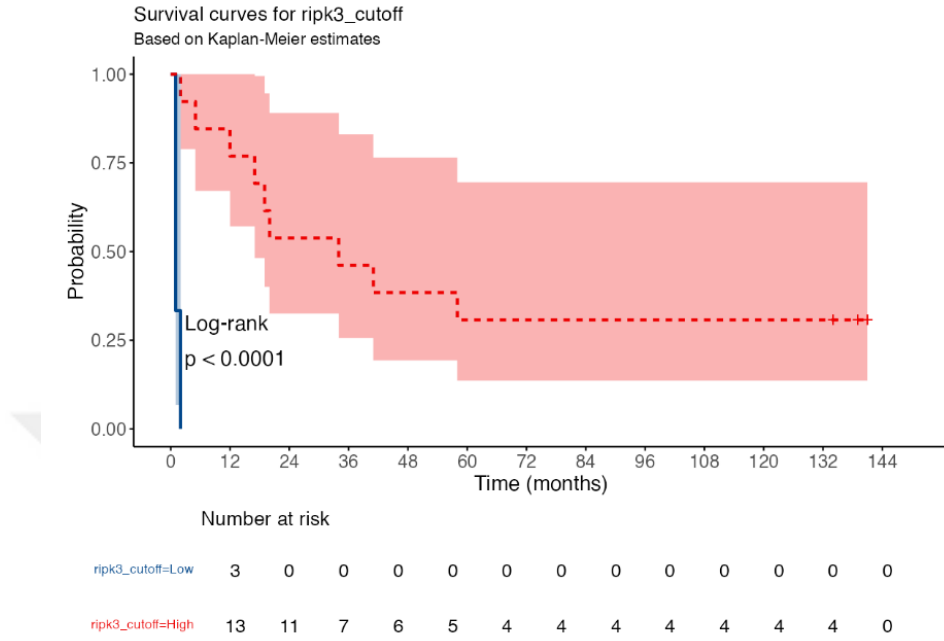


Adenokanser tanılı olguların RIPK1 ekspresyon seviyelerine göre genel sağkalımı

Survival Plot - RIPK1_cutoff

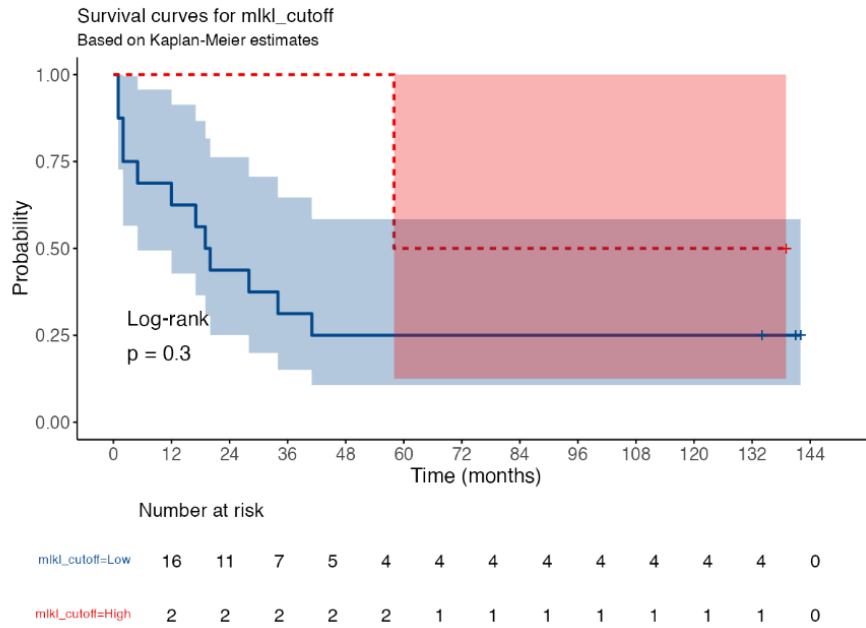


Adenokanser tanılı olguların RIPK3 ekspresyon seviyelerine göre genel sağkalımı



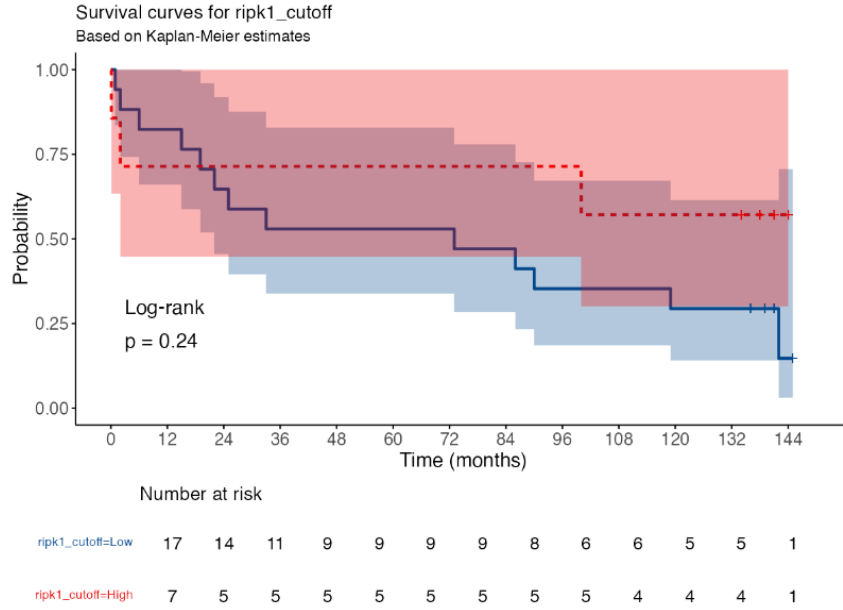
Adenokanser tanılı olguların MLKL ekspresyon seviyelerine göre genel sağkalımı

Survival Plot - MLKL_cutoff

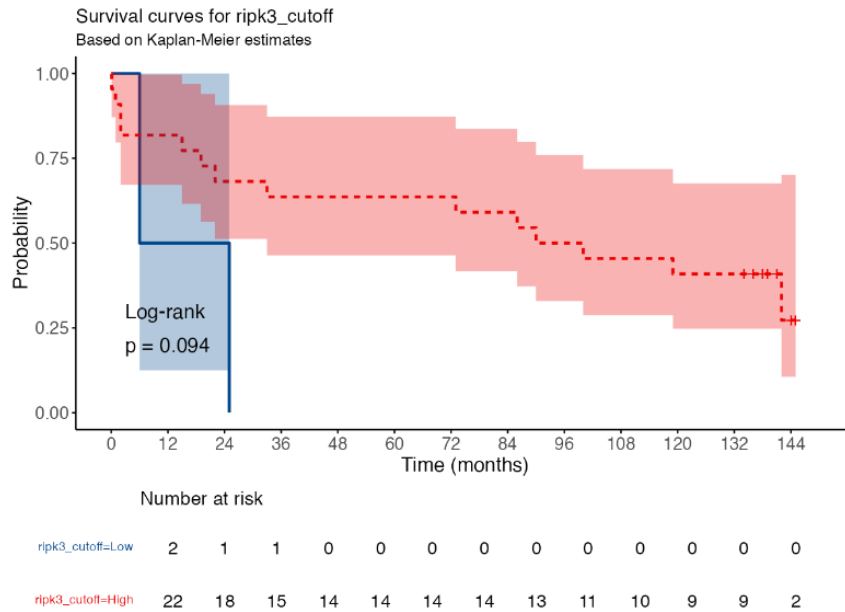


Skumöz hücreli kanser tanılı olguların RIPK1 ekspresyon seviyelerine göre genel sağkalımı

Survival Plot - RIPK1_cutoff

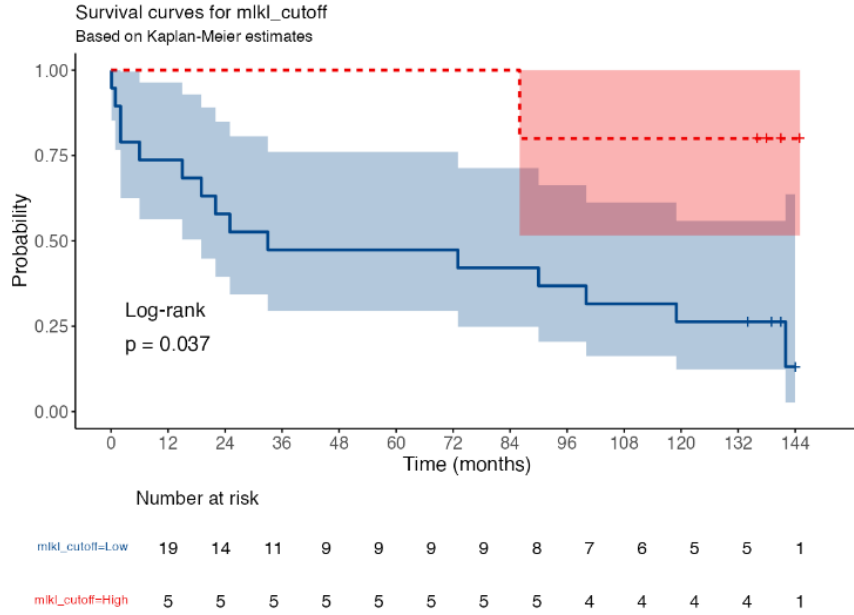


Skumöz hücreli kanser tanılı olguların RIPK3 ekspresyon seviyelerine göre genel sağkalımı



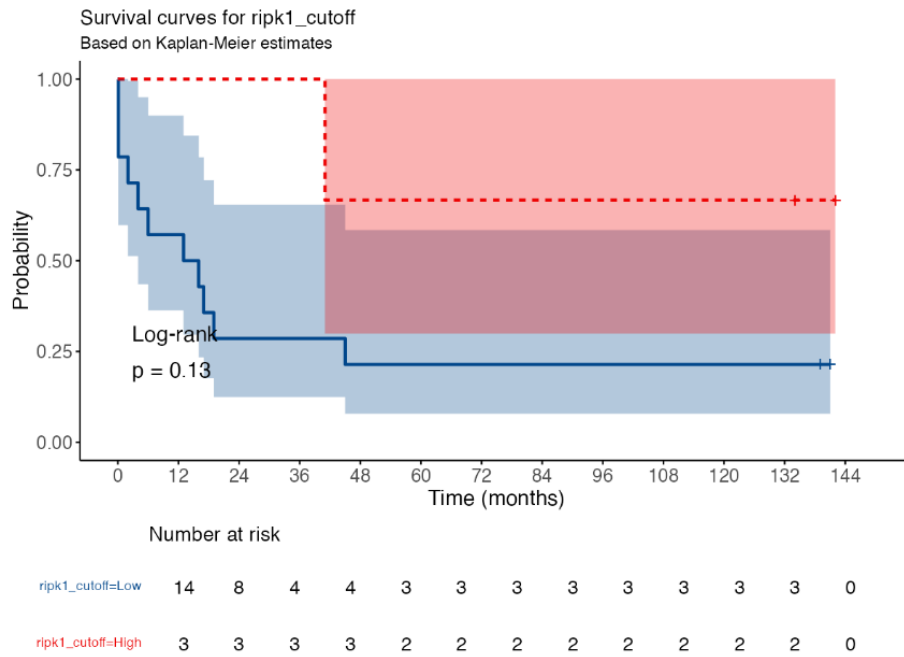
Skumöz hücreli kanser tanılı olguların MLKL ekspresyon seviyelerine göre genel sağkalımı

Survival Plot - MLKL_cutoff

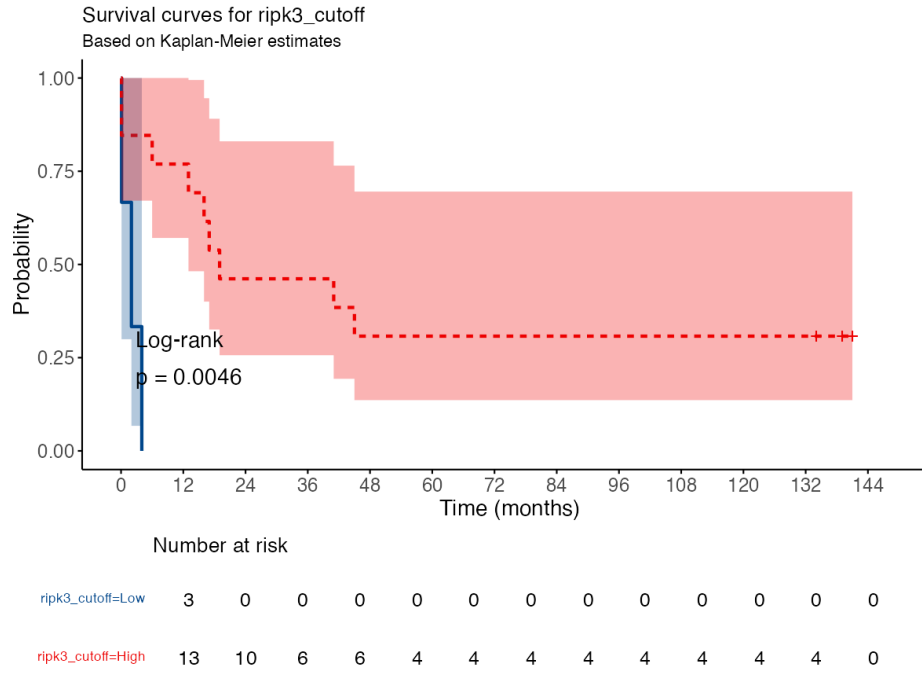


Adenokanser tanılı olguların RIPK1 ekspresyon seviyelerine göre hastalıksız sağkalımı

Survival Plot - RIPK1_cutoff

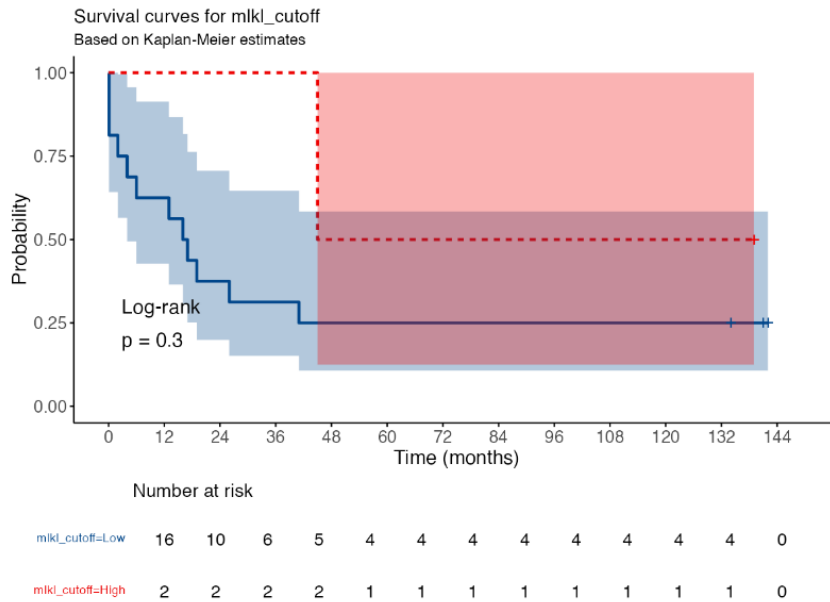


Adenokanser tanılı olguların RIPK3 ekspresyon seviyelerine göre hastalıksız sağkalımı



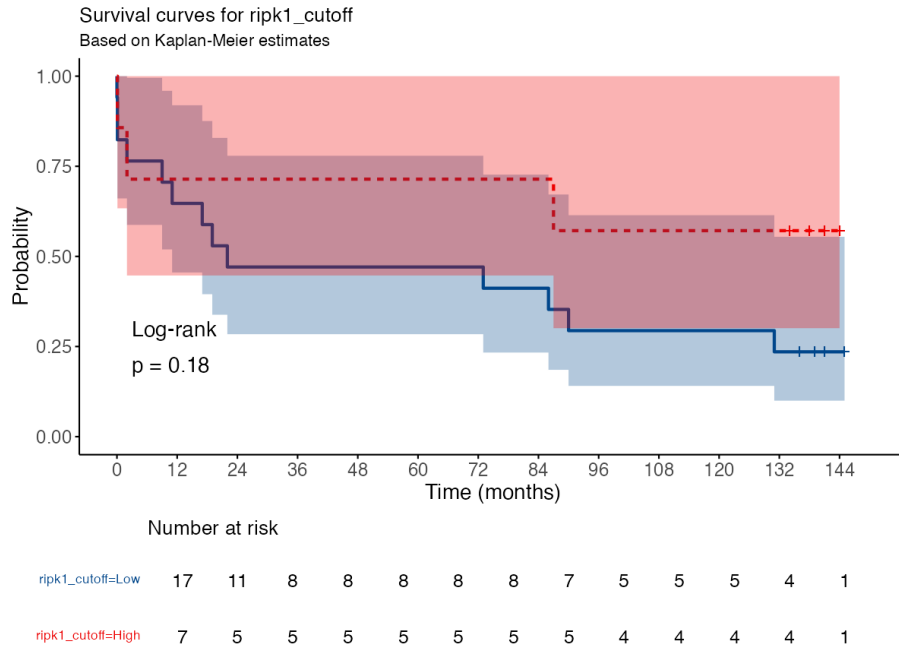
Adenokanser tanılı olguların MLKL ekspresyon seviyelerine göre hastalıksız sağkalımı

Survival Plot - MLKL_cutoff

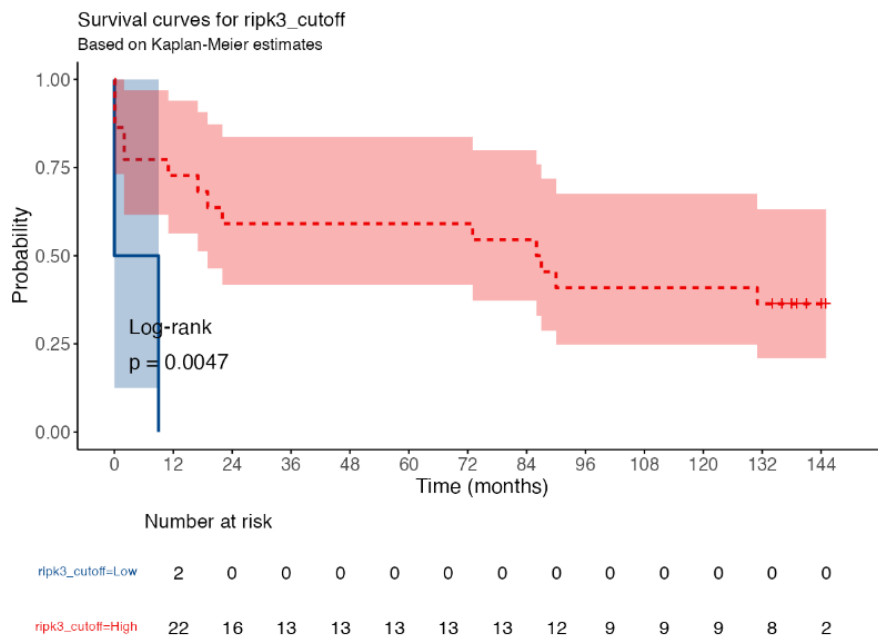


Skuamöz hücreli kanser tanılı olguların RIPK1 ekspresyon seviyelerine göre hastalıksız sağkalımı

Survival Plot - RIPK1_cutoff

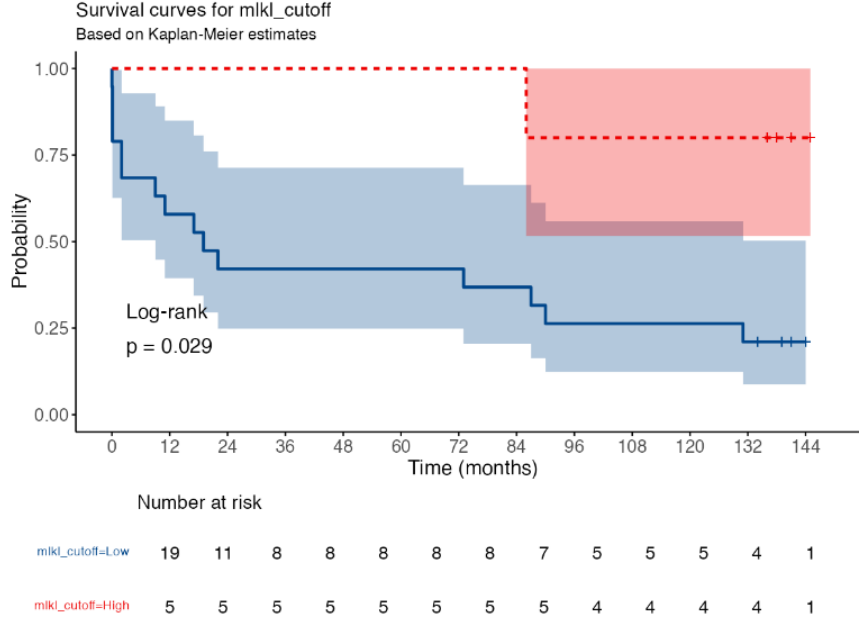


Skuamöz hücreli kanser tanılı olguların RIPK3 ekspresyon seviyelerine göre hastalıksız sağkalımı



Skumöz hücreli kanser tanılı olguların MLKL ekspresyon seviyelerine göre hastalıksız sağkalımı

Survival Plot - MLKL_cutoff



4.3 KHDAK alt tiplerinde RIPK1, RIPK3 ve MLKL gen ekspresyonunun prognostik etkileri

Analizlerimiz, KHDAK'nin her iki histolojik alt tipinde de DFS açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar ortaya koymuştur. Adenokarsinom (AC) grubunda yüksek RIPK3 ekspresyonu gösteren hastaların ortalama DFS süresi 58,52 ay (%95 GA: 24,69–92,34) olarak hesaplanmıştır. Benzer şekilde, skumöz hücreli karsinom (SC) alt grubunda yüksek RIPK3 ekspresyonu ile ilişkili ortalama DFS süresi 77,29 ay (%95 GA: 51,53–103,04) bulunmuştur. Her iki histolojik alt grupta gözlenen bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,005$). Genel sağkalım (OS) açısından yapılan analizlerde, yüksek RIPK3 ekspresyonu özellikle adenokarsinom (AC) alt grubunda anlamlı derecede daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir ($p=0,001$). Tüm KHDAK kohortunda ise yüksek RIPK3 ekspresyonunun uzamış OS ile korelasyonu ($p<0,001$), bu genin özellikle adenokarsinomlarda olası prognostik önemini desteklemektedir. Buna karşılık, yüksek MLKL ekspresyonu skumöz hücreli karsinom (SC) alt grubunda hem DFS ($p=0,029$) hem de OS ($p=0,037$) açısından belirgin düzeyde daha iyi sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Ancak adenokarsinom grubunda benzer bir ilişki

saptanmamıştır. Bu bulgular, MLKL'nin prognostik değerinin tümör histolojisine bağlı olarak değişebileceğini düşündürmektedir.

Yüksek RIPK1 ekspresyonu

, hem adenokarsinom hem de skuamöz hücreli karsinom alt tiplerinde sağkalım açısından iyileşmeye yönelik bir eğilim göstermiş olmakla birlikte, bu ilişki istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p>0,05$).

Nekroptoz ile ilişkili temel genlerin prognostik değerini incelemek amacıyla genel sağkalım (OS) analiz edilmiş ve düşük ile yüksek ekspresyon grupları karşılaştırılmıştır. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde yaş, cinsiyet, evre, histolojik alt tip ve kemoterapi durumu için yapılan düzeltmeler sonrasında, RIPK1 (HR: 5,05; %95 GA: 1,50–17,00; $p=0,009$) ve MLKL (HR: 14,84; %95 GA: 2,19–100,31; $p=0,006$) yüksek ekspresyon düzeyleri, genel sağkalım açısından bağımsız olumlu prognostik faktörler olarak belirlenmiştir.

Bunun yanı sıra, kemoterapi uygulamasının daha iyi sağkalım sonuçlarının anlamlı bir öngörücüsü olduğu bulunmuştur (HR: 7,21; %95 GA: 1,88–27,60; $p=0,004$). Tümör evresi de önemli bir prognostik faktör olarak öne çıkmış, Evre I hastaları Evre II–III hastalarına kıyasla anlamlı derecede daha uzun sağkalım sergilemiştir (HR: 4,89; %95 GA: 1,13–21,25; $p=0,034$). Buna karşılık, RIPK3 ekspresyonu çok değişkenli modelde istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ($p=0,383$).

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, rezeke edilmiş küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda nekroptoz ile ilişkili genlerin (RIPK1, RIPK3 ve MLKL) prognostik etkisi araştırılmıştır. Sonuçlarımız, yüksek RIPK3 ve MLKL ekspresyonunun Kaplan-Meier analizlerinde iyileşmiş hastalıksız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu, RIPK1 ekspresyonunun ise DFS için sınırda anlamlılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Alt grup analizleri ayrıca RIPK3 ekspresyonunun hem adenokarsinom hem de skuamöz hücreli karsinomda sağkalım faydaları sağladığını ortaya koyarken, MLKL ekspresyonunun sadece skuamöz hücreli karsinomda prognostik olarak ilgili olduğu görülmüştür. Önemli olarak, çok değişkenli Cox regresyon analizinde, belirlenmiş klinik ortak değişkenler ayarlandıktan sonra, yüksek RIPK1 ve MLKL ekspresyonu bağımsız olumlu prognostik faktörler olarak ortaya çıkarken, RIPK3 istatistiksel anlamlılığını yitirmiştir. Ek olarak, tümör evresi ve kemoterapi durumu sağkalım sonuçlarını önemli ölçüde etkilemiştir.

Bulgularımız, nekroptoz belirteçlerinin düşük ekspresyonunun adenokarsinomda daha kötü DFS ve erken nüks ile ilişkili olduğunu, ancak skuamöz hücreli karsinomda ilişkili olmadığını bildiren Park ve ark. gibi KHDAK'de nekroptoz düzenleyicilerini değerlendiren önceki çalışmalarla kısmen tutarlıdır (63). Bununla birlikte, SCC'de prognostik bir ilişki tespit edememişlerdir, biz SCC'de anlamlı derecede daha yüksek MLKL ile daha iyi OS/DFS bulduk ve histoloji ve gene özgü bir farklılaşmayı vurguladık.

Benzer şekilde, Duangthim ve ark. düşük RIPK1, RIPK3 ve MLKL ekspresyonunun KHDAK'de daha kötü DFS öngördüğünü ve yüksek RIPK3 ekspresyonunun daha uzun genel sağkalım ile ilişkili olduğunu bulmuştur (64). Ancak, kohortumuzda, RIPK3 çok değişkenli analizde prognostik önemini korumamıştır. Bu tutarsızlık, örneklem büyüklüğü sınırlamalarına, alt tipe özgü veya evreye bağlı etkiler gösterebilen RIPK3'ün rolündeki biyolojik heterojenliğe, hasta popülasyonundaki farklılıklara, tümör evresi dağılımına veya metodolojik farklılıklara (örneğin, çalışmamızdaki qPCR'ye karşılık önceki çalışmalardaki immünohistokimya) bağlanabilir.

MLKL daha önce mide kanserinde potansiyel bir prognostik belirteç olarak gösterilmiş ve MLKL ekspresyonundaki azalma kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (65). Rezeke edilen pankreas adenokarsinomu vakalarında, düşük MLKL protein ekspresyonu, adjuvan kemoterapiden bağımsız olarak hastalarda azalmış genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (66). Binwu Hu ve arkadaşları tarafından yapılan ve 613 kanser hastasının incelendiği bir meta-analizde, MLKL protein ekspresyonundaki azalmanın kanser hastalarında azalmış genel sağkalım (OS) ve olaysız sağkalım (EFS) ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve MLKL ekspresyonundaki azalmanın olumsuz bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (67). Çalışmamızda MLKL'nin SCC hastaları için olumlu bir prognostik biyobelirteç olduğu varsayılabilir. Bununla birlikte, MLKL'nin NSCLC'deki rolünü daha iyi anlamak için fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç vardır. İlginç bir şekilde, RIPK1 literatürde değişken bir şekilde rapor edilmiş olsa da, verilerimiz bağımsız bir olumlu prognostik faktör olarak rolünü vurgulamaktadır. Bazı çalışmalar, RIPK1'in kanser biyolojisinde tümör bağlamına ve mikroçevresine bağlı olarak hücre ölümünü veya sağkalımı destekleyen ikili işlevler gösterebileceğini öne sürmektedir (68). RIPK1 ekspresyonunun KHDAK'de daha iyi sağkalımı öngördüğüne dair gözlemimiz, nekroptozun tümör ilerlemesini kısıtlamada bağlama bağlı bir rolünü yansıtır olabilir.

Bu çalışmanın çeşitli sınırlamaları vardır. İlk olarak, nispeten küçük örneklem büyüklüğü bulgularımızın genellenebilirliğini sınırlayabilir ve çok değişkenli modelde RIPK3 için istatistiksel anlamlılığın kaybolmasını kısmen açıklayabilir. İkincisi, analizimiz retrospektif verilere dayanmaktadır ve bu da seçim yanlılığına maruz kalabilir. Üçüncüsü, gen ekspresyonu qPCR kullanılarak ölçülmüştür; protein düzeyinde analizlerin (örn. immünohistokimya) entegre edilmesi tamamlayıcı bilgiler sağlayabilir. Son olarak, RIPK1 ve MLKL'nin prognostik faydasını doğrulamak için daha büyük, bağımsız kohortlarda doğrulama gereklidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız, özellikle RIPK3 ve MLKL olmak üzere nekroptoz ile ilişkili genlerin, NSCLC’de histolojiye bağlı prognostik değere sahip olduğunu göstermektedir. Adenokarsinomda yüksek RIPK3 ekspresyonu, anlamlı şekilde daha iyi hastalıksız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) ile ilişkilendirilmiş olup, potansiyel bir tümör baskılayıcı veya immün düzenleyici fonksiyonu işaret etmektedir. Öte yandan, yüksek MLKL ekspresyonu yalnızca skuamöz hücreli karsinomda olumlu DFS ve OS ile ilişkili bulunmuş, bu durum onun histolojiye özgü bir prognostik belirteç olarak rolünü pekiştirmektedir. Bu bulgular, biyobelirteç araştırmalarında ve klinik uygulamalarda histolojik sınıflamanın önemini vurgulamaktadır. RIPK3 ve MLKL ekspresyonunun değerlendirilmesi, yoğunlaştırılmış tedavi stratejilerinden veya daha yakın klinik takibinden yararlanabilecek yüksek riskli hasta alt gruplarının belirlenmesine yardımcı olabilir. Ayrıca, bu genlerin immün düzenlemedeki rolü göz önünde bulundurulduğunda, bu biyobelirteçler immünoterapiye yanıtın potansiyel prediktörleri olarak da değerlendirilebilir.

Sonuç olarak, RIPK3 ve MLKL, NSCLC’de histolojiye özgü umut vadeden prognostik biyobelirteçler olarak öne çıkmaktadır. Bu ilişkileri doğrulamak ve akciğer kanserinin kişiselleştirilmiş yönetiminde potansiyel klinik uygulamalarını keşfetmek için ileriye dönük, geniş ölçekli, çok merkezli doğrulama çalışmaları ve araştırmalar gereklidir.

7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, ve ark. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May [cited 2025 Aug 24];71(3):209–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>
2. Thai AA, Solomon BJ, Sequist L V., Gainor JF, Heist RS. Lung cancer. *Lancet* [Internet]. 2021 Aug 7 [cited 2025 Aug 24];398(10299):535–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34273294/>
3. De Sousa VML, Carvalho L. Heterogeneity in Lung Cancer. *Pathobiology* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2025 Aug 24];85(1–2):96–107. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29635240/>
4. Lang-Lazdunski L. Surgery for nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2025 Aug 24];22(129):382–404. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23997065/>
5. Jones GS, Baldwin DR. Recent advances in the management of lung cancer. *Clin Med (Lond)* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Aug 24];18(Suppl 2):s41–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29700092/>
6. Guo H, Li H, Zhu L, Feng J, Huang X, Baak JPA. “How Long Have I Got?” in Stage IV NSCLC Patients With at Least 3 Months Up to 10 Years Survival, Accuracy of Long-, Intermediate-, and Short-Term Survival Prediction Is Not Good Enough to Answer This Question. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Dec 21 [cited 2025 Aug 24];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34993132/>
7. Degterev A, Huang Z, Boyce M, Li Y, Jagtap P, Mizushima N, ve ark. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. *Nat Chem Biol* [Internet]. 2005 [cited 2025 Aug 24];1(2):112–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16408008/>
8. Zhang T, Wang Y, Inuzuka H, Wei W. Necroptosis pathways in tumorigenesis. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Aug 24];86(Pt 3):32–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35908574/>

9. Yang M, Chen W, He L, Liu D, Zhao L, Wang X. A Glimpse of necroptosis and diseases. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Aug 24];156. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36411617/>
10. Yan J, Wan P, Choksi S, Liu ZG. Necroptosis and tumor progression. *Trends Cancer* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Aug 24];8(1):21–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34627742/>
11. Sprooten J, De Wijngaert P, Vanmeerbeerk I, Martin S, Vangheluwe P, Schlenner S, ve ark. Necroptosis in Immuno-Oncology and Cancer Immunotherapy. *Cells* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Aug 24];9(8):1–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32752206/>
12. Dai J, Fu Y. Identification of necroptosis-related gene signature and characterization of tumour microenvironment infiltration in non-small-cell lung cancer. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Aug 25];26(17):4698–709. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35871768/>
13. Zhu J, Wang J, Wang T, Zhou H, Xu M, Zha J, ve ark. Identification of molecular subtypes, risk signature, and immune landscape mediated by necroptosis-related genes in non-small cell lung cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Jul 28 [cited 2025 Aug 25];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35965497/>
14. Xuan Y, Jin X, Wang M, Wang Z. Necroptosis-Related Prognostic Signature and Nomogram Model for Predicting the Overall Survival of Patients with Lung Cancer. *Genet Res (Camb)* [Internet]. 2022 [cited 2025 Aug 25];2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36101745/>
15. Park JE, Lee JH, Lee SY, Hong MJ, Choi JE, Park S, ve ark. Expression of key regulatory genes in necroptosis and its effect on the prognosis in non-small cell lung cancer. *J Cancer* [Internet]. 2020 [cited 2025 Aug 25];11(18):5503–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32742497/>
16. Lee JH, Park JE, Hong MJ, Choi JE, Kang HG, Do SK, ve ark. Genetic variants in key necroptosis regulators predict prognosis of non-small cell lung cancer after surgical resection. *Thorac Cancer* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Aug

- 25];14(26):2678–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37519036/>
17. Cancer [Internet]. [cited 2025 Aug 24]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
 18. He J, Hu Y, Hu M, Li B. Development of PD-1/PD-L1 Pathway in Tumor Immune Microenvironment and Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer. *Scientific Reports* 2015 5:1 [Internet]. 2015 Aug 17 [cited 2025 Aug 24];5(1):1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep13110>
 19. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, ve ark. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Aug 13 [cited 2025 Aug 24];383(7):640–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32786189/>
 20. Wong SK, Iams WT. Front Line Applications and Future Directions of Immunotherapy in Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 [cited 2025 Aug 24];13(3):1–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33572705/>
 21. Horn L, Reck M, Spigel DR. The Future of Immunotherapy in the Treatment of Small Cell Lung Cancer. *Oncologist* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 Aug 24];21(8):910–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27354668/>
 22. Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Aug 2 [cited 2025 Aug 24];22(16). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34445366/>
 23. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 Aug 24];41(1):1–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32008623/>
 24. Bray Bsc F, Laversanne | Mathieu, Hyuna |, Phd S, Ferlay J, Siegel Mph RL, ve ark. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2025 Aug 24];74(3):229–63. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21834>

25. TÜİK Kurumsal [Internet]. [cited 2025 Aug 24]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2024-54195>
26. Ng M, Freeman MK, Fleming TD, Robinson M, Dwyer-Lindgren L, Thomson B, ve ark. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. JAMA [Internet]. 2014 Jan 8 [cited 2025 Aug 24];311(2):183–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24399557/>
27. Cooper WA, Lam DCL, O’Toole SA, Minna JD. Molecular biology of lung cancer. J Thorac Dis [Internet]. 2013 [cited 2025 Aug 24];5 Suppl 5(Suppl 5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24163741/>
28. Smolarz B, Łukasiewicz H, Samulak D, Piekarska E, Kołaciński R, Romanowicz H. Lung Cancer-Epidemiology, Pathogenesis, Treatment and Molecular Aspect (Review of Literature). Int J Mol Sci [Internet]. 2025 Mar 1 [cited 2025 Aug 24];26(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40076671/>
29. Massion PP, Carbone DP. The molecular basis of lung cancer: Molecular abnormalities and therapeutic implications. Respir Res [Internet]. 2003 Oct 7 [cited 2025 Aug 24];4(1):1–15. Available from: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-4-12>
30. Boolell V, Alamgeer M, Watkins DN, Ganju V. The Evolution of Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer. Cancers 2015, Vol 7, Pages 1815-1846 [Internet]. 2015 Sep 9 [cited 2025 Aug 24];7(3):1815–46. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/7/3/864/htm>
31. Roh MS. Molecular pathology of lung cancer: current status and future directions. Tuberc Respir Dis (Seoul) [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2025 Aug 24];77(2):49–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25237374/>
32. Dakal TC, Dhabhai B, Pant A, Moar K, Chaudhary K, Yadav V, ve ark. Oncogenes and tumor suppressor genes: functions and roles in cancers. MedComm (Beijing) [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 Aug 24];5(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38827026/>
33. Kontomanolis EN, Koutras A, Syllaios A, Schizas D, Mastoraki A, Garmpis N, ve ark. Role of Oncogenes and Tumor-suppressor Genes in Carcinogenesis: A

- Review. Anticancer Res [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Aug 24];40(11):6009–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33109539/>
34. Takahashi T, Sakai K, Kenmotsu H, Yoh K, Daga H, Ohira T, ve ark. Predictive value of EGFR mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with platinum doublet postoperative chemotherapy. Cancer Sci [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Aug 24];113(1):287–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34689382/>
35. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. Cell [Internet]. 2019 Mar 7 [cited 2025 Aug 24];176(6):1248–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30849371/>
36. Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemi.
37. Kiyik Sbü M, Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Y, Hastalıkları Kliniği G. Derleme|Review Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemi The 8 th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi. 2018;6(3):39–44.
38. D'Angelo SP, Janjigian YY, Ahye N, Riely GJ, Chaft JE, Sima CS, ve ark. Distinct clinical course of EGFR-mutant resected lung cancers: results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib. J Thorac Oncol [Internet]. 2012 [cited 2025 Aug 24];7(12):1815–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23154553/>
39. Sever ON, Demir G. The Role of Autophagia in Non-Small Cell Lung Cancer.
40. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, ve ark. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. Cell Death Differ [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Aug 24];25(3):486–541. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29362479/>
41. He S, Huang Q, Cheng J. The unfolding story of dying tumor cells during cancer treatment. Front Immunol [Internet]. 2023 [cited 2025 Aug 24];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36993986/>

42. Garg AD, Krysko D V., Verfaillie T, Kaczmarek A, Ferreira GB, Marysael T, ve ark. A novel pathway combining calreticulin exposure and ATP secretion in immunogenic cancer cell death. *EMBO J* [Internet]. 2012 Mar 7 [cited 2025 Aug 24];31(5):1062–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22252128/>
43. Qin P, Li Q, Zu Q, Dong R, Qi Y. Natural products targeting autophagy and apoptosis in NSCLC: a novel therapeutic strategy. *Front Oncol* [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 24];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38628670/>
44. Xia X, Wang X, Cheng Z, Qin W, Lei L, Jiang J, ve ark. The role of pyroptosis in cancer: pro-cancer or pro-"host"? *Cell Death Dis* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Aug 24];10(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31501419/>
45. Wang Y, Gao W, Shi X, Ding J, Liu W, He H, ve ark. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin. *Nature* [Internet]. 2017 Jul 6 [cited 2025 Aug 24];547(7661):99–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28459430/>
46. Qi S, Wang Q, Zhang J, Liu Q, Li C. Pyroptosis and Its Role in the Modulation of Cancer Progression and Antitumor Immunity. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Aug 24];23(18). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36142404/>
47. Liu X, Zhong R, Huang J, Chen Z, Xu H, Lin L, ve ark. Loratidine is associated with improved prognosis and exerts antineoplastic effects via apoptotic and pyroptotic crosstalk in lung cancer. *J Exp Clin Cancer Res* [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 24];43:5. Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.TheCreativeCommonsPublicDomainDedicationwaiver
48. Wang H, Cheng Y, Mao C, Liu S, Xiao D, Huang J, ve ark. Emerging mechanisms and targeted therapy of ferroptosis in cancer. *Mol Ther* [Internet]. 2021 Jul 7 [cited 2025 Aug 24];29(7):2185–208. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33794363/>

49. Tang D, Chen X, Kang R, Kroemer G. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 Aug 24];31(2):107–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33268902/>
50. Guo J, Xu B, Han Q, Zhou H, Xia Y, Gong C, ve ark. Ferroptosis: A Novel Anti-tumor Action for Cisplatin. *Cancer Res Treat* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Aug 24];50(2):445–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28494534/>
51. Wu S, Zhu C, Tang D, Dou QP, Shen J, Chen X. The role of ferroptosis in lung cancer. *Biomark Res* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Aug 24];9(1):82. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8572460/>
52. Fu Z, Deng B, Liao Y, Shan L, Yin F, Wang Z, ve ark. The anti-tumor effect of shikonin on osteosarcoma by inducing RIP1 and RIP3 dependent necroptosis. *BMC Cancer* [Internet]. 2013 Dec 6 [cited 2025 Aug 24];13(1):1–10. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-13-580>
53. Gong Y, Fan Z, Luo G, Yang C, Huang Q, Fan K, ve ark. The role of necroptosis in cancer biology and therapy. *Mol Cancer* [Internet]. 2019 May 23 [cited 2025 Aug 24];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31122251/>
54. Qin X, Ma D, Tan Y xiong, Wang H yang, Cai Z. The role of necroptosis in cancer: A double-edged sword? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2019 Apr 1;1871(2):259–66.
55. Ando Y, Ohuchida K, Otsubo Y, Kibe S, Takesue S, Abe T, ve ark. Necroptosis in pancreatic cancer promotes cancer cell migration and invasion by release of CXCL5. *PLoS One* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Aug 24];15(1):e0228015. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0228015>
56. Tang D, Kang R, Berghe T Vanden, Vandenabeele P, Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Research* 2019 29:5 [Internet]. 2019 Apr 4 [cited 2025 Aug 24];29(5):347–64. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41422-019-0164-5>

57. Su Z, Yang Z, Xie L, Dewitt JP, Chen Y. Cancer therapy in the necroptosis era. *Cell Death Differ* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2025 Aug 24];23(5):748–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26915291/>
58. Peng F, Liao M, Qin R, Zhu S, Peng C, Fu L, ve ark. Regulated cell death (RCD) in cancer: key pathways and targeted therapies. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Aug 24];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35963853/>
59. Wang Q, Wang P, Zhang L, Tessema M, Bai L, Xu X, ve ark. Epigenetic Regulation of RIP3 Suppresses Necroptosis and Increases Resistance to Chemotherapy in NonSmall Cell Lung Cancer. *Transl Oncol*. 2020 Feb 1;13(2):372–82.
60. Rozen S, Skaletsky H. Primer3 on the WWW for general users and for biologist programmers. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2000 [cited 2025 Aug 25];132:365–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10547847/>
61. Zipper H, Brunner H, Bernhagen J, Vitzthum F. Investigations on DNA intercalation and surface binding by SYBR Green I, its structure determination and methodological implications. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2004 [cited 2025 Aug 25];32(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15249599/>
62. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods* [Internet]. 2001 [cited 2025 Aug 25];25(4):402–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11846609/>
63. Park JE, Lee JH, Lee SY, Hong MJ, Choi JE, Park S, ve ark. Expression of key regulatory genes in necroptosis and its effect on the prognosis in non-small cell lung cancer. *J Cancer* [Internet]. 2020 [cited 2025 Aug 25];11(18):5503–10. Available from: <http://www.jcancer.org://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
64. Duangthim N, Lomphithak T, Saito-Koyama R, Miki Y, Inoue C, Sato I, ve ark. Prognostic significance and response to immune checkpoint inhibitors of RIPK3, MLKL and necroptosis in non-small cell lung cancer. *Scientific Reports*

- 2024 14:1 [Internet]. 2024 Sep 16 [cited 2025 Aug 25];14(1):1–17. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-72545-2>
65. Sun W, Yu W, Shen L, Huang T. MLKL is a potential prognostic marker in gastric cancer. *Oncol Lett* [Internet]. 2019 [cited 2025 Aug 25];18(4):3830–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31516595/>
 66. Colbert LE, Fisher SB, Hardy CW, Hall WA, Saka B, Shelton JW, et al. Pronecrotic mixed lineage kinase domain-like protein expression is a prognostic biomarker in patients with early-stage resected pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2025 Aug 25];119(17):3148–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23720157/>
 67. Hu B, Shi D, Lv X, Chen S, Huang Q, Xie M, et al. Prognostic and clinicopathological significance of MLKL expression in cancer patients: a meta-analysis. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 Jul 13 [cited 2025 Aug 25];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30005626/>
 68. Gong Y, Fan Z, Luo G, Yang C, Huang Q, Fan K, et al. The role of necroptosis in cancer biology and therapy. *Mol Cancer* [Internet]. 2019 May 23 [cited 2025 Aug 25];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31122251/>

8. EKLER

8.1 Ek 1. Etik kurul raporu

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Tuğba Yavuzşen

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	goack@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	9209-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☒
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde Nekroptozisin Prognoz İle İlişkisi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Tuğba Yavuzşen Tıbbi Onkoloji B.D.
	TEZ SAHİBİNİ ADI SOYADI	Fatma İlknur Ulugün
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2024/36-01	Tarih:30.10.2024			
	Prof.Dr. Tuğba Yavuzsen'in sorumlusu olduğu "Küçük İlişkili Dış Akeiger Kanseriinde Nekroptozisin Prognoz İle İlişkisi" isimli bilimsel araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.				
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐	H ☒
Prof.Dr. Şükran Köse (Başkan Yardımcısı)	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒
Prof.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Prof.Dr. Özgür Er	Endodonti A.D.	Diş Hekimliği Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒
Prof.Dr. Hatice Şimşek Keskin	Halk Sağlığı	DEÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Prof.Dr.Nil Hocaoglu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Prof.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒
Prof.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Gamze Tuna	Tıbbi Biyokimya	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒

8.2 EK 2. Özgeçmiş



FATMA İLKNUR ULUGÜN

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

İletişim Adresi

Telefon

E-posta

İnternet Sayfası

Öğrenim Bilgileri

01 Eylül 2017 - Şu Anda (8 yıl)
Doktora, Doktora, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
ONKOLOJİ ENSTİTÜSÜ, TEMEL ONKOLOJİ ANABİLİM DALI

01 Aralık 2006 - 01 Nisan 2012 (5 yıl 5 ay)
Tıpta Uzmanlık, Anadal/Normal Öğretim, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
TIP FAKÜLTESİ, CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ
Tez Başlığı: Akciğer Kontuzyonunda Ozon Terapisinin İnflamatuvar Yanıtı Olan Etkisi
Tez Konusu: Çalışmamızda Künt Toraks Travması Sonucu Oluşan Direk Mekanik Hasar Ve Hasara İkincil Geliştiği Düşünülen İnflamasyon Üzerine Ozon Tedavisinin Etkileri Araştırıldı.
Tarih: 2012
Diploma Numarası: 2003-1625
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 90.0 / 100.0

Deneyim / İşyeri Bilgileri

Haziran 2015 - Şu Anda (10 yıl 3 ay) (Tam Zamanlı)
DR. ÖĞR. ÜYESİ, DR. ÖĞR. ÜYESİ, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

Ar-Ge Yetkinlik

Makaleler

B. A. ŞANLI, F. ULUGÜN, V. KARAÇAM, A. SANLI, O. AKCALI, F. MUTLU, Ü. A. DİNÇTÜRK & F. İ. ULUGÜN, Factors affecting clinical follow-up of patients who had extended resection due to non-small cell lung cancer with vertebral invasion, Current Thoracic Surgery, 2024, 2548-0316, 9, 1, 13-19, TRDIZIN.



Bildiriler

F. İ. ULUGUN & N. OZDEMİR, The change of systemic inflammation response index in the treatment of patients with myasthenia gravis undergoing thymectomy: A retrospective, follow-up study, TURK GOGUS KALP DAMAR CERRAHİSİ DERGİSİ-TURKISH JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY, 2023, 1301-5680, 31, 4, 9, WOS.

B. A. SANLI, F. İ. ULUGUN, V. KARACAM, D. GUREL, R. BEKİS, A. SANLI & N. OZDEMİR, Positron emission tomography/computed tomography findings of lung invasive adenocarcinoma subgroups and comparison of their short-term survivals, TURK GOGUS KALP DAMAR CERRAHİSİ DERGİSİ-TURKISH JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY, 2021, 1301-5680, 29, 3, 7, WOS.

F. İ. ULUGUN, A. SANLI, E. GUNELİ & D. GUREL, The Effect of Ozone Treatment to the Inflammatory Response in Lung Contusion, JOURNAL OF BASIC AND CLINICAL HEALTH SCIENCES, 2018, 2458-8938, 2, 3, 68-75, WOS.

A. KARAKILIC, V. KARACAM, H. ERSOZ, İ. AGABABAOGLU, F. İ. ULUGUN & A. SANLI, Determination of severity of deformity with rib length to costal cartilage length ratio in thorax deformities, TURK GOGUS KALP DAMAR CERRAHİSİ DERGİSİ-TURKISH JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY, 2018, 1301-5680, 26, 2, 279-285, WOS.

V. KARACAM, A. SANLI, K. C. TERTEMİZ & İ. ULUGUN, A practical technique in laparoscopic diaphragm pacing surgery: Retrospective analyse of 43 patients, JOURNAL OF MINIMAL ACCESS SURGERY, 2018, 0972-9941, 14, 4, 273-276, WOS.

F. İ. ULUGÜN & N. ÖZDEMİR, Akciğer Kanseri Bronkoplastik Yöntemler, türkiye klinikleri göğüs cerrahisi, 2017, 1308-1144, 2017, 8 (1), 224-7, Manuel.

A. SANLI, A. ONEN, S. KARAPOLAT, G. M. EYUBOGLU, A. TASDOGEN, İ. ULUGUN, V. KARACAM & N. OZDEMİR, Evaluation of Quality of Life After Bilateral Endoscopic Thoracic Sympathectomy for Primary Hyperhidrosis, ADVANCES IN CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE, 2010, 1899-5276, 19, 5, 619-624, WOS.

F. İ. ULUGÜN, Bilgisayarlı tomografide akciğerde izlenen solid dışı nodüllerin benign-malign ayrımında doku analizinin rolü, Sözlü Sunum, TÜRKRAD 2023,, 21 Kasım 2023, 25 Kasım 2023.

V. KARAÇAM, G. B. ŞENKAYA, F. MUTLU, F. İ. ULUGÜN & A. ŞANLI, 7 cm ÜZERİ CERRAHİ UYGULANAN KİDAK OLGULARINDA PROGNOTİK FAKTÖRLER, Poster Sunumu, TÜSAD 45. Yıllık Kongresi, 03 Kasım 2023, 07 Kasım 2023.

V. KARAÇAM, F. MUTLU, G. B. ŞENKAYA, F. İ. ULUGÜN & A. ŞANLI, OPERE EDİLEN KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMUNDA N2 METASTAZLARIN ANALİZİ, Sözlü Sunum, TÜSAD 45. Yıllık Kongresi, 03 Kasım 2023, 07 Kasım 2023.

E. KARCI, N. ALİZADE, F. MUTLU, B. K. AKTAŞ, İ. KAYA, G. B. ŞENKAYA, F. İ. ULUGÜN, V. KARAÇAM & A. ŞANLI, T3 SKUAMÖZ HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ SUBGRUPLARINDA PROGNOZ, Sözlü Sunum, 12. ULUSAL GÖĞÜS CERRAHİ KONGRESİ, 19 Ekim 2023, 22 Ekim 2023.

F. İ. ULUGÜN, Küçük Hücreli Dış Akciğer Kanseri Hedefe Yönelik Tedavilerin Değişimi, Poster Sunumu, VII. Nadir Tümörler Sempozyumu İZOG 2020, 28 Şubat 2020, 01 Mart 2020.

F. İ. ULUGÜN, CHEST COMPUTED TOMOGRAPHY FINDINGS: A CASE OF IGG4-RELATED LUNG DISEASE, Poster Sunumu, TURKRAD 2019 40. Ulusal Radyoloji Kongresi, 05 Kasım 2019, 10 Kasım 2019.

F. İ. ULUGÜN, Akciğer Cerrahisinde Sradş Bir Hemostaz Yöntemi, Poster Sunumu, Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, Bodrum, Ekim 2019, 26 Ekim 2019, 29 Ekim 2019.

F. İ. ULUGÜN, Adenoid Kistik Karsinomun Akciğere Talihsiz Metastaz, Poster Sunumu, 10.Ulusal Göğüs Cerrahisi Kongresi, Antalya, Nisan 2019, 25 Nisan 2019, 28 Nisan 2019.

F. İ. ULUGÜN, Posterior Mediastende Ektopik Tiroid Karsinomu, Poster Sunumu, 10.Ulusal Göğüs Cerrahisi Kongresi, Antalya, Nisan 2019, 25 Nisan 2019, 28 Nisan 2019.

F. İ. ULUGÜN, Göğüs Duvar Deformitelerinde Kemik Kosta,Kkrdak Kosta Oran İle Deformite Şiddetinin Belirlenmesi, Poster Sunumu, 9.Ulusal Göğüs Cerrahisi Kongresi, Antalya, Mayıs 2017, 04 Mayıs 2017, 07 Mayıs 2017.

F. İ. ULUGÜN, Kosta Fraktürlerinde Cerrahi Fiksasyon Deneyimi, Poster Sunumu, 9. Ulusal Göğüs Cerrahisi Kongresi, Antalya, Mayıs 2017, 04 Mayıs 2017, 07 Mayıs 2017.

F. İ. ULUGÜN, Dokuz Yılda Progrese Olan Nodül: Adenokarsinom ?, Poster Sunumu, VII. ULUSAL AKCİĞER KANSERİ KONGRESİ, Antalya, Kasım 2016, 24 Kasım 2016, 27 Kasım 2016.

F. İ. ULUGÜN, Akciğer Cerrahisinde Parankim Korumucu Yöntemler: Dokuz Eylül Deneyimleri, Poster Sunumu, Türk Göğüs Cerrahisi Derneği 7. Ulusal Göğüs Cerrahisi Kongresi, Antalya, Nisan 2013, 25 Nisan 2013, 28 Nisan 2013.

B. AĞAOĞLU ŞANLI, F. MUTLU, F. İ. ULUGÜN, V. KARAÇAM & A. ŞANLI, ADENOKARSİNOMLARDA T4 OLMA SEBEBİ VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ , Sözlü Sunum, 10. Ulusal Akciğer Kanseri Kongresi, 04 Mayıs 2023.

K. ALİYEV, G. ÖMEROĞLU ŞİMŞEK, F. İ. ULUGÜN, İ. AĞABABAOĞLU, Z. S. ALTUN, S. AKTAŞ, T. AKTAŞ & N. ÖZDEMİR, KU?C?U?K HU?CRELİ? DISI AKCI?G?ER KANSERİ?NDE TH17?Nİ?N SAG? KALIM VE NU?KS İ?LE İ?Lİ?S?Kİ?Sİ?, Sözlü Sunum, 9. ULUSAL AKCİĞER KANSERİ KONGRESİ, 2021, 16 Aralık 2021, 22 - 23.

F. MUTLU, B. AĞAOĞLU ŞANLI, F. İ. ULUGÜN, M. SEVİNÇ, D. GÜREL & A. ŞANLI, NADİR BİR OLGU: PRİMERİ AKCİĞER SİNOVİYAL KARSİNOMU OLAN OLGU , Poster Sunumu, 10. Ulusal Akciğer Kanseri Kongresi, 04 Mayıs 2023.

S. CAGAPTAY, D. GÜREL, A. A. AGALAR, C. ULUKUS, K. CANASLAN, V. KARACAM, İ. ULUGUN, K. C. TERTEMİZ, İ. OZTOP & F. İ. ULUGÜN, Relationship between clinicopathological parameters and EGFR mutation status in non-small cell lung carcinomas and correlation of PD-L1 expression, Özet Bildiri, --, 0945-6317.

Projeler

TÜSEB, ARAŞTIRMACI, OPERE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE NÜKS RİSKİNİ BELİRLEMEDE DOLAŞIMDAKİ MİKRORNA?LARIN ROLÜ (Devam ediyor) .

Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, ARAŞTIRMACI, Küçükk Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Th17'nin Sağ Kalım ve Nüks ile ilişkisi, 24 Şubat 2021, 24 Şubat 2022.

8.3 EK.3 Tezle İlişkili Araştırma Makaleleri

Current Thoracic Surgery

To cite this article: Ağaoğlu Şanlı B, Ulugün F, Mutlu F, Dinçtürk UA, Karaçam V, Akçali O, Şanlı A. Factors affecting clinical follow-up of patients who had extended resection due to non-small cell lung cancer with vertebral invasion. Curr Thorac Surg 2024; 9(1): 13-19.

Original Article

Factors affecting clinical follow-up of patients who had extended resection due to non-small cell lung cancer with vertebral invasion

 Bahar Ağaoğlu Şanlı^{1*},  Fatma İlknur Ulugün²,  Fatma Mutlu²,  Üstün Andaç Dinçtürk³,
 Volkan Karaçam²,  Ömer Akçali³,  Aydın Şanlı¹

¹Department of Thoracic Surgery, Dr. Suat Seren Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

²Department of Thoracic Surgery, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

³Department of Orthopedics and Traumatology, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

ABSTRACT

Background: Chest wall involvement or vertebral invasion can be detected in 8-15% of patients with non-small cell lung cancer. We aimed to evaluate the surgical treatment outcomes and factors affecting overall survival (OS) in those patients who underwent en-bloc resection due to vertebral and chest wall invasion.

Materials and Methods: The study encompassed 15 patients with locally advanced non-small cell lung cancer who underwent anatomical lung resection and various vertebral and/or chest wall resections because of vertebral invasion at our institution between 2007 and 2019. Demographic, clinical, and pathological data of these patients were collected retrospectively and the effects of these factors on surgical outcomes and survival were evaluated.

Results: The mean age of the 15 patients was 59.1 ± 10.2 years. Among the patients, six had adenocarcinoma (40%), five had squamous cell carcinoma (33.3%), one had large cell neuroendocrine carcinoma (6.7%), two had a combination of large cell neuroendocrine and adenocarcinoma (13.3%), and one had pleomorphic cell carcinoma (6.7%). Simultaneous to lung resection, hemi-corpectomy in four patients (26.6%), total vertebrectomy in one patient (6.6%), partial corpectomy in three patients (20.0%), en-bloc transversectomy in five patients (33.3%), hemilaminectomy in two patients (13.3%) were performed. Two patients underwent only vertebra resection, while 13 patients underwent partial rib resection along with the vertebra. The median overall survival (OS) was 26.3 months (14.7-37.8). The postoperative survival rates were 93%, and 33% for 30-day, and 3-year respectively. When comparing OS among histopathological subgroups, no statistically significant difference was observed ($p = 0.473$). The median OS was 9.2 months for patients who underwent only vertebra resection, while it was 26.3 months for those who underwent vertebra and rib resection ($p = 0.534$). Other clinical features such as neoadjuvant treatment status, surgical margin positivity, and presence of recurrence did not exhibit a statistically significant impact on the patients' survival.

Conclusions: En-bloc resection is a treatment alternative that can be successfully applied in patients with primary lung malignancies together with vertebral invasion. Nonetheless, chemotherapy, radiotherapy, or immunotherapy is advised for disease management during the postoperative period.

Keywords: vertebral invasion, non-small cell lung cancer, extended resection

Corresponding Author*: Bahar Ağaoğlu Şanlı, MD. Department of Thoracic Surgery, Dr. Suat Seren Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

E-mail:

Doi: 10.26663/cts.2024.003

Received 12.11.2023 accepted 21.02.2024

Positron emission tomography/computed tomography findings of lung invasive adenocarcinoma subgroups and comparison of their short-term survivals

Akciğere invazyon gösteren adenokarsinom alt gruplarının pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi bulguları ve kısa dönem sağkalımlarının karşılaştırılması

Bahar Ağaoğlu Şanlı¹, Fatma İkinur Ulugün², Volkan Karaçam¹, Duygu Gürel³,
Recep Bekiş³, Aydın Şanlı¹, Nezir Özdemir³

¹Department of Thoracic Surgery, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

²Department of Pathology, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

³Department of Nuclear Medicine, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

ABSTRACT

Background: The aim of this study was to compare the maximum standardized uptake values on positron emission tomography/computed tomography and survival of lung invasive adenocarcinoma subgroups.

Methods: Between January 2010 and January 2016, a total of 152 patients (112 males, 40 females; mean age: 64.2±8.6 years; range, 41 to 88 years) who underwent lung resection for an invasive adenocarcinoma were retrospectively analyzed. The patients were divided into subgroups as follows: acinar, lepidic, micropapillary, papillary, and solid. The maximum standardized uptake values in the imaging study and their relationship with survival were examined.

Results: There were 84 acinar (55%), 31 solid (20%), 23 lepidic (15%), nine papillary (5%), and five micropapillary (3%) cases. The positron emission tomography/computed tomography enhancement showed a statistically significant difference among the subgroups ($p=0.004$). The solid subgroup was the most involved (9.76), followed by micropapillary (8.98), acinar (8.06), papillary (5.82), and lepidic (4.23) subgroups, respectively. According to Tumor, Node, Metastasis staging, Stage I was present in 48.68% ($n=74$) of the cases, Stage II in 25.0% ($n=38$), Stage III in 25.0% ($n=38$), and Stage IV in 1.31% ($n=2$). The one-year, three-year, and five-year survival rates were significantly different among the disease stages ($p=0.01$). The longest survival duration was in the lepidic subgroup, although it did not reach statistical significance among the subgroups ($p=0.587$).

Conclusion: The evaluation of invasive adenocarcinomas based on maximum standardized uptake values provides valuable information and may guide neoadjuvant and adjuvant therapies in the future.

Keywords: Classification, computed tomography, lung adenocarcinoma, positron emission tomography, survival.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, akciğere invazyon gösteren adenokarsinom alt gruplarının pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografideki maksimum standardize tutulum değerleri ve sağkalımları karşılaştırıldı.

Çalışma planı: Ocak 2010 - Ocak 2016 tarihleri arasında, invazyon gösteren adenokarsinom nedeniyle akciğer rezeksiyonu yapılan toplam 152 hasta (112 erkek, 40 kadın; ort. yaş: 64.2±8.6 yıl; dağılım, 41-88 yıl) retrospektif olarak incelendi. Hastalar şu şekilde alt gruplara ayrıldı: asiner, lepidik, mikropapiller, papiller ve solid. Görüntüleme çalışmasında maksimum standardize tutulum değerleri ve sağkalım ile ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Seksen dört asiner (%55), 31 solid (%20), 23 lepidik (%15), dokuz papiller (%5), ve beş mikropapiller (%3) olgu mevcuttu. Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi tutulumu, alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu gösterdi ($p=0.004$). En fazla tutulum, solid alt grubunda olup (9.76), bunu sırasıyla mikropapiller (8.98), asiner (8.06), papiller (5.82) ve lepidik (4.23) alt grupları izledi. Tümör, Nod, Metastaz evrelemesine göre, hastaların %48.68'inde ($n=74$) Evre I, %25.0'inde ($n=38$) Evre II, %25.0'inde ($n=38$) Evre III ve %1.31'inde ($n=2$) Evre IV hastalık mevcuttu. Bir yıllık, üç yıllık ve beş yıllık sağkalım oranları, farklı hastalık evreleri arasında anlamlı düzeyde farklı idi ($p=0.01$). En uzun sağkalım süresi lepidik alt grupta olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.587$).

Sonuç: İnvaziv adenokarsinomların maksimum standardize tutulum değerlerine göre değerlendirilmesi değerli bilgiler sağlar ve ileride neoadjuvan ve adjuvan tedavilere yön verebilir.

Anahtar sözcükler: Sınıflama, bilgisayarlı tomografi, akciğer adenokarsinomu, pozitron emisyon tomografi, sağkalım.

Received: May 21, 2020 Accepted: September 18, 2020 Published online: July 26, 2021

Correspondence: Fatma İkinur Ulugün, MD, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, 35340 Inciraltı, İzmir, Türkiye.
Tel: +

Cite this article as:

Ağaoğlu Şanlı B, İkinur Ulugün F, Karaçam V, Gürel D, Bekiş R, Şanlı A, et al. Positron emission tomography/computed tomography findings of lung invasive adenocarcinoma subgroups and comparison of their short-term survivals. Turk Gogus Kalp Dama 2021;29(3):370-376

©2021 All right reserved by the Turkish Society of Cardiovascular Surgery.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

The change of systemic inflammation response index in the treatment of patients with myasthenia gravis undergoing thymectomy: A retrospective, follow-up study

Timektomi yapılan myasthenia gravis hastalarının tedavisinde sistemik inflamatuvar yanıt indeksinin değişimi: Retrospektif takip çalışması

Fatma İknur Uluğün, Nezi Özdemir

Department of Thoracic Surgery, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Background: This study aims to investigate the role of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, and systemic inflammation response index in patients with myasthenia gravis, thymomas and thymic hyperplasia and to identify the relationship between the inflammation response and disease activity.

Methods: Between January 2010 and December 2018, a total of 97 patients (71 males, 26 females; mean age: 36.7 ± 16.3 years; range, 15 to 76 years) who underwent extended thymectomy with the diagnosis of myasthenia gravis were retrospectively analyzed. The patients were divided into two groups as the patient group (n=42) and the control group (n=55). Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, and systemic inflammation response index were measured one day prior to and one month after surgery.

Results: The patients with thymoma were older with a higher mean pre-systemic inflammation response index value. Preoperative systemic inflammation response index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-lymphocyte ratio were significantly higher in patients with thymoma. A preoperative systemic inflammation response index value of less than 0.62 was accepted to indicate thymic hyperplasia and a postoperative systemic inflammation response index value higher than 2.94 was indicative of thymoma. In myasthenic patients whose steroid dose was increased and/or remained the same at the first month after surgery, postoperative monocyte-to-lymphocyte ratio and systemic inflammation response index values were found to be higher compared to preoperative values ($p=0.006$ and $p=0.032$, respectively). Patients whose pyridostigmine dose was increased and/or remained the same had significantly higher systemic inflammation response index values postoperatively ($p=0.029$).

Conclusion: The precise cut-off values of systemic inflammation response index may be helpful for the surgeon to predict the surgical outcome and post-systemic inflammation response index may be a predictive marker for estimating postoperative treatment changes.

Keywords: Inflammation, thymectomy, thymic hyperplasia, thymoma.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada myasthenia gravis, timoma ve timik hiperplazi hastalarında nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı, monosit-lenfosit oranı ve sistemik inflamatuvar yanıt indeksinin rolü incelendi ve inflamatuvar yanıt ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişki belirlendi.

Çalışma planı: Ocak 2010 - Aralık 2018 tarihleri arasında myasthenia gravis tanısı ile genişletilmiş timektomi yapılan toplam 97 hasta (71 erkek, 26 kadın; ort. yaş: 36.7 ± 16.3 yıl; dağılım, 15-76 yıl) retrospektif olarak incelendi. Hastalar hasta grubu (n=42) ve kontrol grubu (n=55) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı, monosit-lenfosit oranı ve sistemik inflamatuvar yanıt indeksi ameliyattan bir gün önce ve bir ay sonra ölçüldü.

Bulgular: Timomali hastalar daha ileri yaş olup, ortalama pre-sistemik inflamatuvar yanıt indeksi değerleri daha yüksekti. Ameliyat öncesi sistemik inflamatuvar yanıt indeksi, nötrofil-lenfosit oranı ve monosit-lenfosit oranı timomali hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksekti. Ameliyat öncesi sistemik inflamatuvar yanıt indeksi değerinin 0.62'den düşük olması, timik hiperplazi göstergesi olarak kabul edildi ve ameliyat sonrası sistemik inflamatuvar yanıt indeksi değerinin 2.94'ün üzerinde olması timoma göstergesi idi. Ameliyat sonrası birinci ayda steroid dozu artırılan ve/veya aynı kalan myasthenia hastalarında ameliyat sonrası monosit-lenfosit oranı ve sistemik inflamatuvar yanıt indeksi değerleri ameliyat öncesi değerlere kıyasla daha yüksek izlendi (sırasıyla $p=0.006$ ve $p=0.032$). Piridostigmin dozu artırılan ve/veya aynı kalan hastalarda ameliyat sonrası sistemik inflamatuvar yanıt indeksi değerleri anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.029$).

Sonuç: Sistemik inflamatuvar yanıt indeksinin kesin sınır değerleri, cerrahin cerrahi sonucu tahmin etmesine yardımcı olabilir ve ameliyat sonrası sistemik inflamatuvar yanıt indeksi tedavi değişikliklerini tahmin etmek için öngördürücü bir belirteç olabilir.

Anahtar sözcükler: İnflamasyon, timektomi, timik hiperplazi, timoma.

Corresponding author: Fatma İknur Uluğün.

DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2023.24588

Received: January 09, 2023

Accepted: April 02, 2023

Published online: July 28, 2023

<https://tgkdc.dergisi.org>

Cite this article as: Uluğün Fİ, Özdemir N. The change of systemic inflammation response index in the treatment of patients with myasthenia gravis undergoing thymectomy: A retrospective, follow-up study. Turk Gogus Kalp Dama 2023;31(4):547-555. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2023.24588.

©2023 All right reserved by the Turkish Society of Cardiovascular Surgery.



This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

547

8.4 EK 4. Tezle İlişkili Bildiriler

F. I. ULUGÜN, Bilgisayarlı tomografide akciğerde izlenen solid dışı nodüllerin benign-malign ayrımında doku analizinin rolü, S.zlü Sunum, TÜRKRAD 2023,, 21 Kasım 2023, 25 Kasım 2023.

V. KARAÇAM, G. B. SENKAYA, F. MUTLU, F. I. ULUGÜN & A. SANLI, 7 cm ÜZERİ CERRAHI UYGULANAN KHD AK OLGULARINDA PROGNOTİK FAKTÖRLER, Poster Sunumu, TÜSAD 45. Yıllık Kongresi, 03 Kasım 2023, 07 Kasım 2023.

V. KARAÇAM, F. MUTLU, G. B. SENKAYA, F. I. ULUGÜN & A. SANLI, OPERE EDİLEN KÜÇÜK HÜCRELİ DİSİ AKCİGER KARSİNOMUNDA N2 METASTAZLARIN ANALİZİ, S. z lü Sunum, TÜSAD 45. Yıllık Kongresi, 03 Kasım 2023, 07 Kasım 2023.

E. KARCI, N. ALIZADE, F. MUTLU, B. K. AKTAS, I. KAYA, G. B. SENKAYA, F. I. ULUGÜN, V. KARAÇAM & A. SANLI, T3 SKUAMÖZ HÜCRELİ AKCİGER KANSERİ SUBGRUPLARINDA PROGNOZ, S. z lü Sunum, 12. ULUSAL GÖĞÜS CERRAHI KONGRESİ, 19 Ekim 2023, 22 Ekim 2023.

F. I. ULUGÜN, Kü. ük Hücreli Ds Akciger Kanseri nde Hedef e Yönelik Tedavilerin Değişimi, Poster Sunumu, VII. Nadir Tüm. rler Sempozyumu IZOG 2020, 28 Subat 2020, 01 Mart 2020.