



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ
ANABİLİM DALI

**RADYASYONA BAĞLI SALINAN SİTOKİNLER İLE
GRELİN HORMONU VE KLİNİK RADYOTERAPİYE
BAĞLI NORMAL ORGAN RADYOTOKSİSİTESİ
ARASINDAKİ İLİŞKİLER**

Dr. Feryal KARACA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yard. Doç. Dr. Erkut ERKURT

ADANA-2012

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince gerek tıbbi gerekse hayata dair bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bu süre zarfında desteğini hep yanımda hissettiğim, sayın hocam **Prof. Dr. Candaş Tunalı**'ya, eğitimimin başından itibaren her zaman bilgi ve desteğini gördüğüm tez hocam **Yard. Doç.Dr. Erkut Erkurt**'a, hocalarım **Yard. Doç. Dr. Fundagül Andic'e**, ve **Yard. Doç. Dr. Hasan Suat Arslantaş**'a teşekkür ederim.

Çalışmamda desteğini esirgemeyen **Prof. Dr. Akgün Yaman**'a ve **Yard. Doç. Dr. Yaşar Sertdemir**'e, benden desteğini esirgemeyen Ç.Ü.T.F Genel Cerrahi A.B.D ve Ç.Ü.T.F Dahiliye Onkoloji A.B.D hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma ve asistanlık sürecinde uyum içinde çalıştığım **Dr. Çiğdem Su Kurt** ve **Arş. Gör. Dr. Hatice Coşkun**'a ve tüm klinik çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Ayrıca ilgi ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim **Dr. Mehmet Hüsnü Karaca**'ya, çocuklarım **Ahmet** ve **Çisem Sude**'ye, özveriyle beni yetiştiren ve hekimlik mesleğini seçmeme vesile olan rahmetli annem **Hatice Şanlı** ve rahmetli babam **Mustafa Şanlı**'ya ve kardeşlerim **Funda Şanlı** ve **Faysal Şanlı**'ya teşekkür ederim.

Feryal KARACA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMA LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Grelinin Yapısı ve Organizmadaki Fonksiyonları.....	3
2.1.1. Grelinin yapısı	4
2.1.2. Grelinin doku dağılımı.....	5
2.1.3. Grelinin etkileri	6
2.1.4. Grelin konsantrasyonunun ölçümü.....	9
2.1.5. Sonuç	10
2.2. Sitokinlerin Genel Özellikleri.....	10
2.2.1. Radyoterapiye Bağlı Sitokin Değerleri.....	11
2.2.2. Tümör Nekrotizan Faktör (TNF- α)	12
2.2.3. İnterlökin-1 (IL-1)	13
2.2.4. İnterlökin-6 (IL-6)	14
2.2.5. İnterlökin-8 (IL-8)	14
2.3. Mide Kanseri	15
2.3.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji.....	15
2.3.2. Midenin Prekanseroz Lezyonları.....	16
2.3.3. Patoloji.....	16
2.3.4. Mikroskopik sınıflandırma.....	17
2.3.5. Midenin nadir görülen tümörleri	18
2.3.6. Evreleme Sistemi.....	18
2.3.7. Mide Kanserinde Tedavi.....	20

2.3.7.1. Cerrahi Tedavi	20
2.3.7.2. Kemoterapi	21
2.3.7.3. Kemoradyoterapi.....	22
2.4. Pankreas Kanseri.....	23
2.4.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji.....	23
2.4.2. Patoloji	23
2.4.3. Evreleme Sistemi.....	24
2.4.4. Cerrahi Tedavi.....	25
2.4.4.1. Palyatif Cerrahi	26
2.4.4.2. Adjuvan Kemoradyoterapi	27
2.4.4.3. Lokal İlerlemiş Pankreas Kanseri Tedavi	28
2.4.4.4. Preoperatif Radyoterapi/Kemoterapi.....	28
2.5. Safra Kesesi Kanseri	29
2.5.1. Etiyoloji Epidemiyoloji.....	29
2.5.2. Patoloji	29
2.5.3. Evreleme Sistemi.....	30
2.5.4. Cerrahi Tedavisi	31
2.5.4.1. Adjuvan Tedaviler.....	32
2.5.4.2. Palyatif kemoterapi	33
2.5.4.3. Palyatif cerrahi	33
2.6. Üst Gastrointestinal Sisteme Uygulanan Radyoterapinin Yan Etkileri	34
2.6.1. Akut Yan Etkiler.....	35
2.6.2. Kronik Yan Etkiler	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ.....	79
KAYNAKLAR	81
ÖZGEÇMİŞ	93

TABLO LİSTESİ

Tablo no	Sayfa no
Tablo 1.	Dünya Sağlık Örgütü'nün Mide kanseri için histolojik tümör tipleri..... 17
Tablo 2.	Mide kanserinde Lauren sınıflaması..... 18
Tablo 3.	Mide kanserinde 2010 TNM evrelemesi..... 19
Tablo 4.	Pankreas kanserinde 2010 TNM evrelemesi..... 25
Tablo 5.	Safra kesesi kanserinde 2010 TNM evrelemesi..... 31
Tablo 6.	RTOG akut radyasyon hasarı..... 35
Tablo 7.	RTOG kronik radyasyon hasarı 36
Tablo 8.	Hastalarda kullandığımız riskli organ volümleri 41
Tablo9.	Hastalarda kullandığımız hedef volümlerin dozu..... 41
Tablo10.	Hasta Özellikleri..... 44
Tablo 11.	Grelın ve sitokinlerin Radyoterapi öncesi, Radyoterapinin 5-7. Haftalarında ve Radyoterapi bitiminden 3 ay sonraki kontrollerindeki ölçümleri arasındaki ilişkiyi gösteren tablo..... 45
Tablo12.	AST, ALT, LDH, Kreatinin değerlerinin radyoterapi öncesi ve radyoterapi sırasındaki haftalık ölçümleri ve radyoterapi sonrası 3. aydaki değerlerinin zaman içindeki farklılığını gösteren tablo..... 46
Tablo13.	Mide ve diğer grubun Radyoterapi öncesi, RT 5-7. haftasındaki ve RT bitiminden üç ay sonrasındaki Grelın ve sitokinlerin ölçümlerini gösteren tablo 47
Tablo 14.	Mide ve diğer gruptaki AST ve ALT değerlerinin zaman içindeki farklılığını gösteren tablo 53
Tablo 15.	Mide ve diğer gruptaki LDH ve Kreatinin değerlerinin zaman içindeki farklılığını gösteren tablo 54
Tablo16.	RTOG toksisite skalasına göre haftalarına göre hastaların gradlamasını gösteren tablo 55
Tablo17.	Hastaların tedavinin 5. Haftasında alınan kanlarındaki Grelın,TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 değerlerinin radyoterapi toksisitesine göre karşılaştırılmasını gösteren tablo 56
Tablo18.	Radyoterapinin beşinci haftadaki Grad -1 toksisite ile Grad 2-3 toksisite görülen hastaların Grelın ve sitokin değerlerinin arasındaki farkın değerlendirilmesini gösteren tablo..... 57
Tablo 19.	Radyoterapinin beşinci haftasındaki Grad-1 ve Grad 2-3 toksisite görülen hastaların Grelın ve sitokin değerlerinin Radyoterapi öncesi alınan değerleriyle arasındaki farkın gözlenmesini gösteren tablo 58

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil no	Sayfa no
Şekil 1. Grelin reseptörü (GHA-R1a).....	3
Şekil 2. Grelin sentezi	4
Şekil 3. Sıçan ve insan Grelini arasındaki amino asit dizilimi arasındaki fark	6
Şekil 4. Grelinin hipofizdeki GH salınım mekanizması	7
Şekil 5. Mide adeno karsinomu adjuvan Radyoterapi verilen hastanın DVH görüntüsü	42
Şekil 6. Pankreas adeno karsinomundan Radyoterapi verilen hastanın DVH görüntüsü	43
Şekil 7. Grelin değerlerinin ölçüm zamanı ve tanı gruplarına göre Boxplot grafiği	48
Şekil 8. TNF-alfa değerlerinin ölçüm zamanı ve tanı gruplarına göre Boxplot grafiği	49
Şekil 9. IL-1 değerlerinin ölçüm zamanı ve tanı gruplarına göre Boxplot grafiği.....	50
Şekil 10. IL-6 değerlerinin ölçüm zamanı ve tanı gruplarına göre Boxplot grafiği.....	51
Şekil 11. IL-8 değerlerinin ölçüm zamanı ve tanı gruplarına göre Boxplot grafiği.....	52
Şekil 12. Grelin değerlerinin ölçüm zamanı ve grad değerlendirmesine göre Boxplot grafiği.....	60
Şekil 13. TNF-alfa değerlerinin ölçüm zamanı ve grad değerlendirmesine göre Boxplot grafiği	61
Şekil 14. IL-1değerlerinin ölçüm zamanı ve grad değerlendirmesine göre Boxplot grafiği	62
Şekil 15. IL-6 değerlerinin ölçüm zamanı ve grad değerlendirmesine göre Boxplot grafiği	63
Şekil 16. IL-8 değerlerinin ölçüm zamanı ve grad değerlendirmesine göre Boxplot grafiği	64

KISALTMA LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cGy	: centiGray
DIC	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DVH	: Dose Volüme Histogram
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
ELISA	: Enzimlink İmmünoabsorbent Assay
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
Fx	: Fraksiyon
GDP	: Guanosine Difosfat
GH	: Growth Hormone
GHS	: Growth Hormone S
GHS-1	: Growth Hormone S-1
GHS-R1a	: Growth Hormone Segration Hormone Reseptör
GTP	: Guanosine Trifosfat
Gy	: Gray
IFN	: İnterferon
IGF-1	: Insulin Growth factor-1
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
IMRT	: İntensity Modulated Radiation Therapy
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	: Mesanger Ribo Nükleik Asit
NAP	: Neutrophil Activating Peptide
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PTK	: Perkutan Transhepatik Kolanjiografi

RT	: Radyoterapi
RTOG	: Radiation Therapy Oncology Group
TNF-α	: Tümör Nekrotizan Faktör alfa
TNF-β	: Tümör Nekrotizan Faktör beta
TNM	: Tümör Nod Metastaz
WHO	: World Health Organisation

ÖZET

Radyasyona Bağlı Salınan Sitokinler ile Grelin Hormonu ve Klinik Radyoterapiye Bağlı Normal Organ Radyotoksitesitesi Arasındaki İlişkiler

Amaç: Çalışmamızın amacı eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapi gören mide, safra ve pankreas kanserli 30 hastanın, radyoterapiye başlamadan önceki kan grelin, IL-1, IL-6, IL-8 değerlerinin radyoterapinin son haftasında ve radyoterapinin bitiminden sonraki üçüncü aydaki ölçümleri ile kıyaslamaktır. Bu ölçümlerle grad 1-2-3 toksisite arasındaki ilişkiyi belirlemeye çalışmaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilimdalı Polikliniğine Mart 2011 ile Mayıs 2012 tarihleri arasında başvuran mide kanseri, pankreas kanseri ve safra kesesi kanseri tanısı almış eş zamanlı kemoradyoterapi gören hastalar alındı. Tüm hastaların kendi onayları ve etik kurul onayı alınarak çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların plazma Grelin ve serum TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 değerine bakmak için radyoterapiye başlamadan önce, radyoterapinin son haftasında ve radyoterapi bittikten üç ay sonra, 5cc'den az olmamak kaydıyla kanları alındı. Santrifüj edildikten sonra -70⁰c'de donduruldu. Hastaların kontrol kanları da alınarak tamamlandıktan sonra ELIZA yöntemi ile çalışıldı. Tüm hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına bakmak amacıyla radyoterapiye başlamadan önce, radyoterapinin her haftasında ve radyoterapi bitiminde üç ay sonra kan AST, ALT, LDH ve kreatinin değerlerine bakıldı.

Bulgular: Çalışmaya 15 kadın, 15 erkek hasta dahil edilmiştir. Histopatolojik olarak, 25 (% 86.7) adenokarsinom, 5 (% 13.3) skuamöz hücreli karsinomdu. E1-b (% 16.7), E-2a (%30), E-3 (% 53.3) olgu bulunmaktaydı. Radyoterapinin son haftasında Grelin değeri, Radyoterapiye başlamadan önceki değeri ile kıyaslandığında düşmüş olduğu, tedavi bitiminden üç ay sonra ise yeniden yükseldiği görülmüştür. Grelin değerlerinin zaman içindeki değişimi anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Preinflamatuvar sitokinlerin TNF-alfa, IL-1, IL6, IL-8'in ise radyoterapinin son haftasında yükseldiği, radyoterapi bittikten üç ay sonra ise düştüğü görülmüştür (p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001). Hastalar kendi arasında mide kanseri, safra kesesi ve pankreas kanseri olmak üzere ikiye ayrıldığında da kan Grelin, TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 değerlerinin zaman içinde değişimi anlamlı bulunmuştur (Grelin mide grunda p<0,001, diğer grupta p=0,002, TNFalfa mide grubunda p=0,078, diğer grupta p=0,001, IL-1 mide grubunda p=0,001, diğer grupta p=0,022, IL-6 mide grubunda p<0,001, diğer grupta p=0,058, IL-8 mide grubunda p=0,006, diğer grupta p=0,069) olarak bulunmuştur. Transaminaz ve kreatinin değerlerinin radyoterapi öncesi ölçümleri ile radyoterapinin her haftası ve radyoterapiden sonraki üç ay sonraki değeri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir. Radyoterapinin son haftasında Grad-1-2-3 toksisite görülen gruplar arasında Grelin ve sitokin değerlerine bakıldığında Radyoterapinin son haftasında toksisiteye bağlı olarak grelinin azaldığı, sitokinlerin ise arttığı gözlenmiştir. Grad-2-3 toksisite gözlenen gruptaki Grelin düşmesinin Grad-1 toksisite görülen gruptakine oranla daha fazla olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışmada Radyoterapiye bağlı farklı Grelin ve sitokin değerlerinin arasındaki değişimi, hastaların Radyoterapi sırasındaki toksisite ile

ilişkilendirilmiştir. Tedavinin son haftasında iştahları azalmış, mide bulantıları artmış olup kilo verme hızları yükselmiştir. Buna paralel olarak Grelin seviyeleri Radyoterapi gördüğü zaman süresince azalmıştır. Aynı oranda toksisitenin artmasına paralel olarak sitokinlerde de artış saptanmıştır. Radyoterapi sonrasında ise hastalar kendilerini yavaş yavaş toparlamış olup iştahları artmıştır. Bunun paralelinde kilo almaya başlamışlardır. Dolayısı ile hastaların tedavi sonrasındaki ölçülen Grelin değerleri yükselmiş. Sitokin değerleri ise azalmıştır.

Anahtar sözcük: Grelin, sitokinler, kanser, kemoradyoterapi.

ABSTRACT

The Relationship Between Ghreline Hormone, Cytokines Swept By Chemoradiation And Normal Organ Chemoradiotoxicity Due To Clinical Chemoradiotherapy

Aim: The aim of this study is to compare the levels of ghreline hormone, TNF- α , IL-1, IL-6 and IL-8 before radiotherapy, at the last week of radiotherapy and 3 months after radiotherapy in 30 patients with stomach, gall bladder and pancreas carcinoma who had concomittant chemoradiotherapy and to evaluate the relationship between these measurements and grade 1-2-3 toxicity.

Material and Methods: Stomach, gall bladder and pancreatic carcinoma patients having concomittant chemoradiotherapy who admitted to Çukurova University Medical Faculty, Department of Radiation Oncology between the dates March 2011-May 2012 were run into our study. Before the study, informed consents of all patients were taken and ethics committee approval was taken. All of the patients blood samples (not lower than 5 cc) were taken to measure plasma Ghreline, serum TNF- α , IL-1, IL-6 and IL-8 levels before radiotherapy, at the last week of radiotherapy and 3 months after radiotherapy. Blood samples were centrifuged and frozen at -70⁰C. When the control samples were collected, ELISA method was used for measurements. To evaluate the kidney and liver functions of patients, AST, ALT, LDH and creatinine levels were measured before radiotherapy, weekly during radiotherapy and 3 months after radiotherapy.

Results: 15 men and 15 women were taken into study. Histopathologically, 25 (86.7 %) were adenocarcinoma, 5 (13.3 %) were squamous cell carcinoma. 16.7 % of patients were stage-1b; 30 % were stage-2a, 53.3 % were stage-3. Ghreline levels at the last week of radiotherapy decreased when compared with its levels before radiotherapy and Ghreline levels increased 3 months after radiotherapy. The changes of Ghreline levels by time were found to be significant ($p<0.001$). The levels of preinflammatory cytokines TNF- α , IL-1, IL6 and IL-8 increased at the last week of radiotherapy and decreased 3 months after radiotherapy ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). When the patients were divided into two groups such as stomach group and the other group; the changes of blood Ghreline, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 levels by time were found to be significant (Ghreline stomach group $p<0,001$, other group $p=0.002$, TNF- α stomach group $p=0.078$, other group $p=0.001$, IL-1 stomach group $p=0.001$, other group $p=0.022$, IL-6 stomach group $p<0.001$, other group $p=0.058$, IL-8 stomach group $p=0.006$, other group $p=0.069$). There were no significant changes in transaminase and creatinine levels which were measured before radiotherapy, weekly during radiotherapy and 3 months after radiotherapy. At the last week of radiotherapy, between groups who had grade 1-2-3 toxicity, Ghreline and cytokine levels were measured and Ghreline levels decreased; cytokine levels increased due to toxicity at the last week of radiotherapy. Ghreline decrease was distinctly more in the group who had grade 2-3 toxicity when compared with the group who had grade 1 toxicity.

Result: In this study, the changes of Ghreline and cytokine levels during chemoradiotherapy and the relationship of chemoradiotherapy toxicity and these measurements were associated. At the last week of therapy, appetite of patients decreased, nausea increased, velocity of weight loss increased. Ghreline levels decreased during radiotherapy parallel to this finding. At the same time, cytokine levels increased as toxicity increased paralel to this finding. After radiotherapy patients gathered up slowly and appetite of patients increased. They started to gain weight parallel to this. So; after radiotherapy Ghreline levels increased and cytokine levels decreased.

Key words: Ghreline, cytokines, cancer, chemoradiotherapy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide, safra kesesi ve pankreas kanseri dünyadaki kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenidir. Hastalara erken tanı konulmaya çalışılsa da, mortalitenin önüne geçilememektedir. Günümüzde tek kürabl modalite olan cerrahi ve adjuvan kemoradyoterapi halen güncelliğini korumaktadır. Ancak adjuvan yapılan bu tedaviler sırasında hastalarda tedavinin yoğunluğuna bağlı olarak yan etkiler oldukça fazla görülmektedir. Grelin hormonu iştahı düzenleyen, büyümeyi artıran, kardiyovasküler sistem üzerinde protektif etki yapan, gastrotektif etkisi olan antioksidatif bir hormondur.¹ En önemli özelliğini parasempatik sistemi aktive etmesiyle proinflatuar sitokinleri azaltarak yapmaktadır. Dolayısıyla sempatik sistem aktivasyonunu yitirmekte ve enflamasyonu başlatan tüm proinflatuolar sitokinler azalmaktadır. Dolaşımda bulunan grelinin % 30 kadarı gastrointestinal kaynaqlıdır. Grelin, sindirim sisteminde ilerledikçe mideden, distale doğru salınımı azalır. Kalp, akciğer, safra kesesi, pankreas, testis, aortik endotel hücrelerden de az miktarda olsa salınımı gösterilmiştir.^{4,5} Radyoterapi ile proinflatuar sitokinlerde artış olmaktadır. Artan bu sitokinler ile enflamasyon başlamaktadır. Özellikle baş boyun bölgelerine radyoterapi gören hastalardaki artan bu sitokin değerlerinden dolayı, ağız içinde mukozitler oluşmaktadır. Dolayısıyla oluşan bu mukozite bağlı hastalarda beslenme güçlüğü, iştahsızlık, kilo kaybı ve anoreksiya gelişimi artmaktadır.¹⁴⁵ Parasempatomimetik etkili olan Grelinin, baş boyun radyoterapisi gören hastalarda profilaktik ve tedavi boyunca kullanımı sitokin salınımını azaltacak, dolayısıyla oluşacak mukozitlerin önüne geçebilecektir. Aynı şekilde iştahı da artırıp hastaların kilo almalarına neden olabilecektir. Tedavi boyunca oluşabilecek yan etkilerin önüne geçilebileceği gibi anoreksiyanın da önüne geçecek, dolayısıyla hastalardaki semptomatik yan etkileri daha rahat bir şekilde azaltabilecektir. Gelişen Dünyamızda radyasyona maruz kalmak nükleer terörizm açısından önemlidir. Akut radyasyon hasarı veya mide bulantısı tüm vücut veya parsiyel vücut yüksek doz ışınlamalardan sonra meydana gelir. Radyasyon kurbanları, yüksek doz radyasyona maruz kalmaya bağlı olarak travma, yanık, yara ve en önemlisi sepsisten müzdariptir. Radyasyona maruz kalmanın süre ve dozuna bağlı olarak kısa dönemde ve uzun dönemde mortalite ile sonuçlanabilecek birtakım yan etkiler

oluşmaktadır. Radyasyon hasarına karşı da, yeni bulunan iştahı düzenleyen Grelin hormonunun verilmesiyle bu tür yan etkilerin önüne geçilebilecektir.¹⁴⁰ Bu çalışmadaki amacımız Grelin ve sitokin değerlerinin radyoterapi-kemoterapi gören toplam 30 mide, pankreas ve safra kesesi karsinomlu hastada tedaviye bağlı olarak değiştiğini göstermektir. Şimdiye kadar yapılan insan çalışmalarının hiçbiri bu spesifik organ kanserlerindeki Grelin ve sitokin değerlerini radyokemoterapi gören hastalarda tedaviye başlamadan önce, tedavinin son haftası ve tedavi bitiminden üç ay sonrasında değerlendirilmemiştir. Yapılan bu çalışma mide, pankreas ve safra kesesi kanserlerinde bu değerlerin değişimini gösteren ilk organ spesifik insan çalışmasıdır. Şimdiye kadar hayvan deneyleri ile Grelin ve sitokinlerin tedavi sırasındaki değişimi kanıtlanmıştır.¹³⁹ Biliyoruzki enflamasyonun başlaması ile sitokinlerde artış olmaktadır. Eğer enflamasyonun önüne geçilemezse birçok kanser oluşumu tetiklenmektedir. Özefagus, mide, pankreas ve safra kesesi kanserlerinde, bu organlarda oluşacak kronik enflamasyondan dolayı kanser oluşumunu tetiklemektedir. Belki de profilaktik olarak kullanılacak Grelin proinflatuar sitokinleri azaltarak kanser oluşumuna engel olacaktır.¹⁴⁷ Amacımız incelediğimiz bu kanser türlerinde Grelin ve sitokin değerlerindeki değişimin tedavinin yan etkilerinin arttığı dönemde ve tedavi bitiminden 3 ay sonrasındaki değerlerinin değişmiş olduğunu göstermektir. Bu şekilde kemoradyoterapi görecekt tüm hastaların kullanabileceği, iştahı ve kilo almayı düzenleyen, antienflatuar etki yapan Grelin hormonunun profilaktik ve terapötik kullanılmasını sağlamaktır. Medikal tedavilere rağmen geçmeyen kronik enflamasyonu olan hastaların profilaktik Grelin hormonu kullanarak kanser oluşmasına engel olabileceğini düşündüğümüz güncel çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

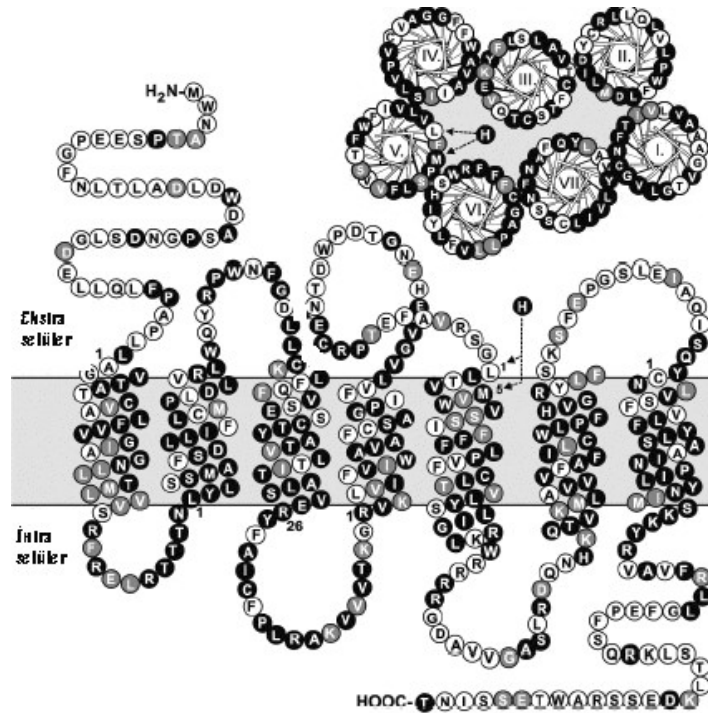
2.1. Grelinin Yapısı ve Organizmadaki Fonksiyonları

Grelin, 1999 yılında japonya araştırmacı Masayasu Kojima tarafından keşfedilen ve büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörü (GHS-R1a) bağlanmış endojen bir ligand olarak tanımlanan hormondur.¹ Grelin adı, Protoindo Europeen kaynaklı, kelime olan “ghre” ile “relın”ın birleşmesinden türetilmiştir. “Ghre” İngilizcede “grow” yani büyüme anlamındadır “relın” ise büyüme hormonu salgılatıcı aktivite anlamına gelmektedir.

Grelinin hormon olarak keşfedilmesinden önce, 1996 yılında reseptörü (GHS-R) tanımlanmış ve G protein ailesine ait olduğu saptanmıştır.² GHS-R’nin bulunmasından sonra, bu reseptörün endojen ligandı aranmaya başlanmış ve Grelin bulunmuştur.

Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör

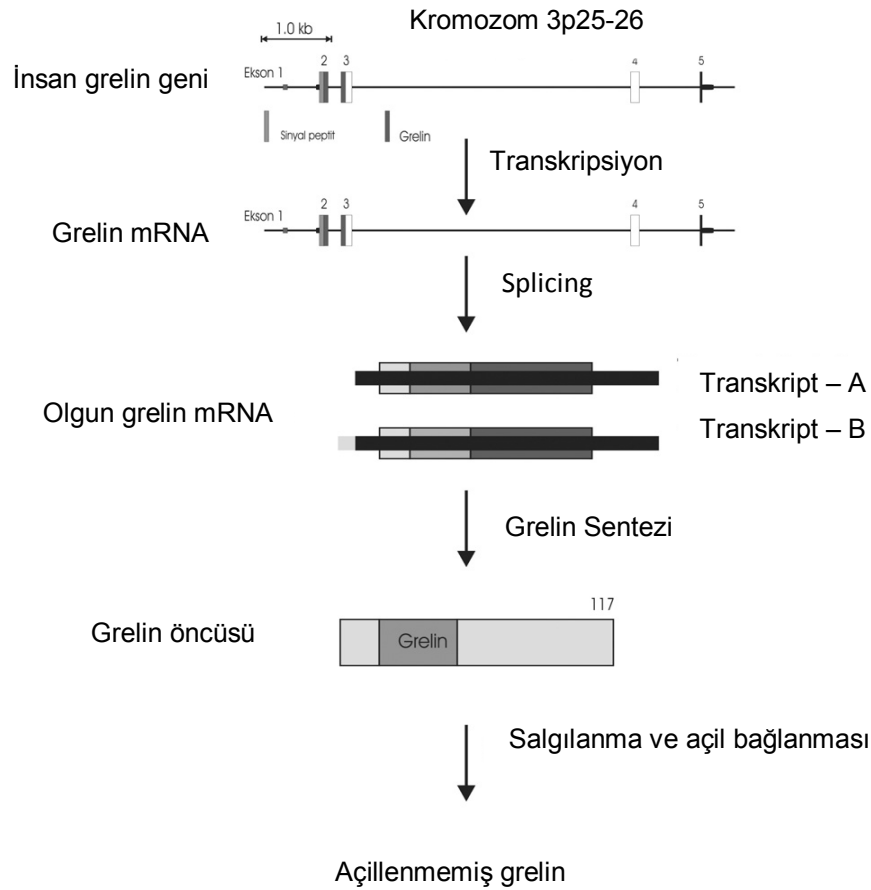
Grelin reseptörü, 3q26.2’de kodlanmış gendendir. GHS-R’nin 1a ve 1b olarak adlandırılan iki izoformu vardır (şekil1).²



GHS-R 1a 336 amino asitden oluşur ve 7 transmembran bölgeden meydana gelir. GHS-R 1b 289 ammino asitden oluşur, beş transmembran bölgesi vardır. GHS-R reseptörünün, hipotalamus, pituiter bez, beyin, böbrek, pankreas, kalp, mide ve barsak dokularında bulunduğu gösterilmiştir.^{2,3} GHS-R'nin bu dağılımı, Grelinin ve GH salgılatan GHSs'nin çok çeşitli olan biyolojik rollerini açıklayabilir.

2.1.1. Grelinin yapısı

Grelin 28 amino asitten oluşmuş bir polipeptittir. Posttranslasyonel olarak N-terminal üçüncü aminoasidi olan serin kalıntısına n-oktanoik asit bağlanması ile Grelin fizyolojik olarak aktif şekline döner (şekil2).² Grelinde, oluşan bu açıl modifikasyonu aktivitesi için gereklidir ve açılasyon sonucu Grelin kan beyin baryerini rahatlıkla geçebilir.¹



Şekil 2. Grelin sentezi ²

2.1.2. Grelinin doku dağılımı

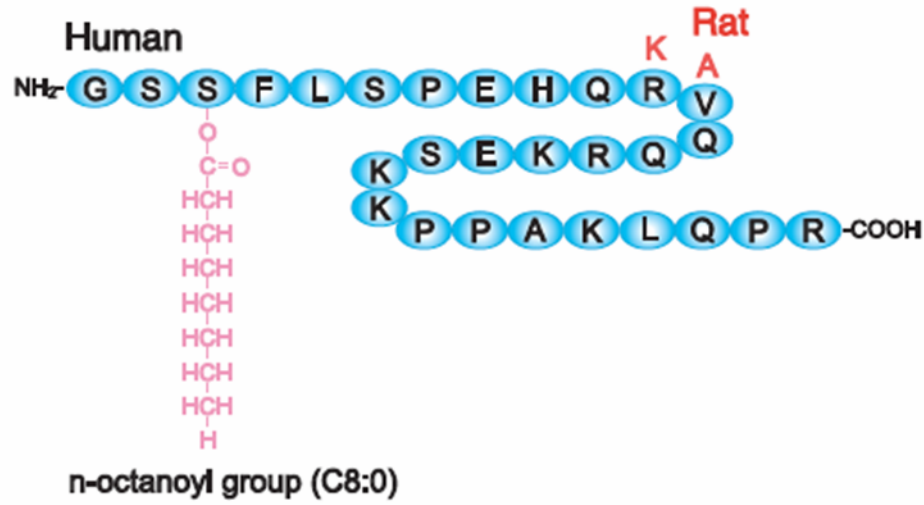
Grelin öncelikle midede fundusta oksintik bezde (midenin asit salgılayan bezi) bulunmuştur. Midede Grelin salgılayan bezler, fundusta pilordan daha yüksek miktarda bulunurlar.⁴ Grelin salgılayan hücreler midede mukozal epitelyumda bulunan ayrı bir endokrin hücre popülasyonu şeklindedir. Dört tip endokrin salgı yapan hücre tipi oksintik bezde gösterilmiştir.⁵ Bu dört tip hücrenin dokudaki dağılımları farklıdır.

Dolaşımda bulunan Grelinin % 30 kadarı gastrointestinal kaynağıdır.⁶ Barsakta, duodenumdan kolona indikçe Grelin konsantrasyonu azalır. Gastrointestinal sistemin yanısıra daha az oranda kalp, akciğer, ince barsaklar, safra kesesi, pankreas ve testislerden de aktif Grelin salgınır. İnsan T hücreleri, B hücreleri ve nötrofillerden açillenmiş Grelin salgınımı da gösterilmiştir. Bunun yanısıra aortik endotel hücrelerden salınan Grelinin kardiyovasküler sisteme protektif etki yaptığı öngörülmektedir.

Santral sinir sisteminde Grelin mRNA'sı ve immunoreaktif peptid düzeyleri çok düşüktür. Ancak hipotalamus arkuat nükleustan Grelin sentezlendiği azda olsa gösterilmiştir.^{1,7} Kalp ventriküllerinde bulunan GHS-R reseptörü, Grelinin kardiyovasküler etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Nöroendokrin tümörler, troid ve medüller troid karsinomları ve akciğer tümörleri gibi değişik tümör dokularında da azda olsa Grelin salgınımı saptanmıştır. Bu salınan Grelinin fizyolojik rolü henüz anlaşılamamıştır.

Sıçan pankreasında yapılan deneysel çalışmalar Grelinin ve açillenmemiş Grelinin sıçan pankreasında aynı anda bulunduğunu göstermiştir. Bazı çalışmalar Grelinin pankreas asidofilik hücreleri (α hücreleri), beta hücreleri (β), enteroendokrin hücrelerinden de salındığını göstermiştir.^{8,9} Ancak enteroendokrin hücrelerden salınan Grelin diğer adacık hücrelerine oranla daha fazladır. Fetal pankreasta yetişkin pankreasına nazaran %10 daha fazla Grelin eksprese edilmektedir.

Grelinin kan-beyin bariyerini geçebileceği hayvan çalışmaları, deneysel olarak göstermiştir. Fare Grelini insan Grelininden iki amino asit farklı olduğundan dolayı beyinden, kana rahatlıkla geçebilir ancak kandan beyine çok az geçer. İnsan Grelini ise gerek kandan beyine gerekse beyinden kana geçebilme özelliğine sahiptir (şekil 3).⁸

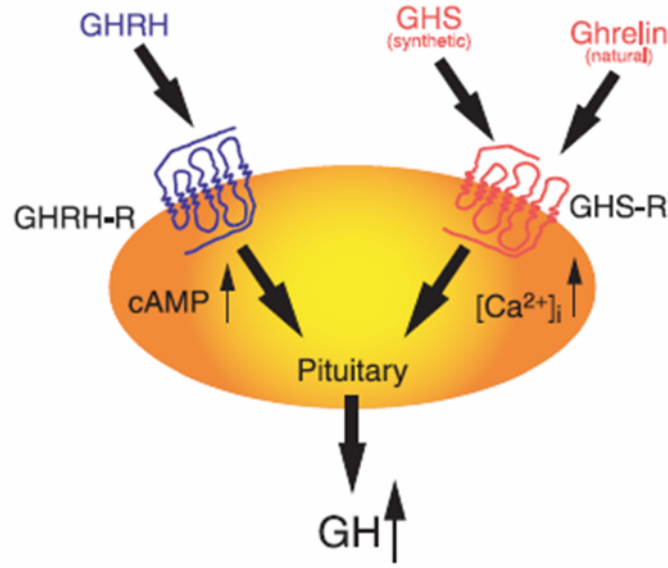


Şekil 3.Sıçan ve insan Grelini arasındaki amino asit dizilimi arasındaki fark⁸

2.1.3. Grelinin etkileri

Grelinin organizmada çok çeşitli sistemler üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Yemek yeme ve uyku üzerine, hücre proliferasyonu üzerine etkisi, kardiyovasküler sistem üzerine etkisi, karbonhidrat ve enerji metabolizması üzerine etkileri, pankreatik ekzokrin ve endokrin fonksiyonu üzerine etkisi gösterilmiştir.¹

Yemek yeme ve iştah mekanizması beyinde hipotalamustaki arkuat çekirdek tarafından kontrol edilmektedir.¹² Grelinin yemek yeme üzerine olan etkisi GH'dan bağımsızdır. Memelilerde Grelin hem iştah açıcı hem de GH salgılatıcı etkisini GHS-R molekülüne bağlanarak G proteini vasıtasıyla direk hipofize etki etme yoluyla oluşturmaktadır. Bu etkisini tamamen hipofizden direk GH salınım mekanizmasından farklı olarak GHS-R ile meydana getirir (şekil 4).¹²



Şekil 4. Grelinin hipofizdeki GH salınım mekanizması¹²

Kolinerjik vagal uyarı ile oksintik hücrelerden Grelın salınır. Bu da hem açlık hissini hem de hipofizden GH salınımını uyarır. İnflamatuar refleks nörofiziksel mekanizmalarla meydana gelir. Bu mekanizmayı immün sistem regüle etmektedir. Nöral yoldan sitokin salınımı ile enflamasyon oluşur. Asetil kolin salınımı ise inflammatuar sitokinlerin salınımını inhibe eder. Böylelikle doku harabiyeti engellenmiş olunur. Sonuçta Grelın açlık hissi ile beslenmeyi ve GH salınımını düzenlerken akut enflamasyona bağlı salınan sitokinlerin salınımını da engeller. Grelinin bloklanması ile açlık hissi olmaz ve hızla kilo verme gözlenir. AİDS hastalarında çoğu zaman retroviral tedaviye dahi dirençli olan wasting sendromu tedavisinde beslenmeyi düzenleyici ve iştah açıcı olarak, Grelın hormonu kullanılmaktadır.¹³

Oksintik hücrelerin yanısıra periferden salınan Grelın, vagal etkileşimlerle GHS-R salınımı meydana getirir ve vagal etkileşimle hipotalamustaki nükleus traktusa etki yapar. Bunun yanısıra lokal olarak da hipotalamustan az bir oranda da Grelın salınmaktadır. Hipotalamusta NYP/AGRP reseptörleri yoluyla direk olarak arkuat çekirdeği etkilemektedir.¹ Grelın üreten nöronlar arkuat çekirdeğin içinde bulunup, salınım ve etkileşimlerini de burada meydana getirmektedir. Arkuat çekirdekteki Nöropeptid Y bölgesi hem Grelinden hem de leptinden etkilenmektedir.¹⁴ İntraserebral uygulanan Grelın arkuat çekirdekteki nöropeptid Y'yi uyarak Grelinin aktif olarak

salınımını sağladığı, intravenöz yolla uygulanan Grelinin ise hipotalamik nöronları ve gıda alınımını stimule ettiği gösterilmiştir.¹⁵ Genellikle, periferik yoldan uygulanan bu peptidlerin kan–beyin bariyerini geçme olasılığı düşüktür, ancak indirek yolla da olsa bu etkiyi insanlarda yaptığı gösterilmiştir.

Grelinin uykuyu artırdığı belirtilmişse de bu tanı kesin değildir.¹⁶ Bunun yanı sıra Grelin reseptörlerinin birçok tümör dokusunda bulunduğu gösterilmiştir. Grelinin neoplastik oluşumlarda rol aldığı invitro çalışmalarda gösterilmiştir. GHS reseptörü sağlıklı meme dokusundan salınmamaktadır, ancak tümörlü hücrelerden az da olsa salındığı hücre kültürlerinde işaretlenmiştir.¹⁷ Hipofiz düzeyinde birçok endokrin tümörün, gastrointestinal sistemde ve pankreasta oluşan endokrin tümörlerde, akciğer kanseri ve tiroit kanserinde de Grelinin salındığı gösterilmiştir. Açılmış ve açılmemiş Grelin ise aynı zamanda meme kanserinden az da olsa eksprese edilmektedir.¹⁸ Ancak açılmemiş formunun nasıl bir etki gösterdiği günümüze kadar belirlenmemiştir.

Kalp ve aort endotel hücrelerinden Grelin ekspresyonun olmaktadır. İntravenöz yolla Grelin verilen çalışmalarda, kan basıncının azaldığı kalp debi ve indeksinin arttığı gösterilmiştir. Invitro olarak hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda yetişkin kalp kası endotel hücrelerinden salınan Grelin miktarının hücre apoptozisini önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir.¹⁹ İmmünohistokimyasal çalışmalarda kalp endotelinde bulunan kardiyomyosit H9c2 reseptörlerinin Grelini eksprese etmediği, ancak serin-kinaz yolunu kullanarak henüz tanımlanmamış bir reseptörle salınımına katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Grelin pankreas langerhans hücrelerinde Ca bağlı olarak bulunur. Salınımı esnasında sitoplazmik serbest Ca miktarı artar. İntravenöz yoldan sağlıklı insanlara ve obez insanlara uygulanan Grelin, GH yoluyla glikoneogenezi stimule ederek kan glikoz konsantrasyonunu artırırken, dokulardaki insülin direncini de aynı oranda yükseltmektedir. İnsülin direncinde ve obezitede GHS'ler mRNA yoluyla Grelin ekspresyonunu artırmaktadır. Bu yolak vasıtasıyla adipogenez, kan glikozunun artması ve dokularda enerji depolanması aktiflenmiş olur.⁸ Kanda açılmış olarak bulunan bu hormon, ACTH salınımını da aynı mekanizma ile artırmaktadır. GH salınımından sonraki en önemli etkisini kan kortizon düzeyini artırmaktır. Bunun yanı sıra prolaktin

salınımını artırmakla kalmayıp, kandaki TSH, LH oranını azaltmakta veya değiştirmemektedir. FSH oranı ise aynı kalmaktadır.

Gastrointestinal sistemden primer olarak salınan Grelin hormonunun direk olarak iştah düzenlenmesindeki etkisi gösterilmiştir. Grelini salan bezlerin haraplanması ve bloklanması ile açlık hissi olmaz ve hızla kilo verme gözlenir. İntravenöz yolla uygulanan Grelinin doza bağımlı olarak gastrik asit salınımını artırmasının yanısıra, mide peristaltizmini de artırmaktadır. Parasempatik etki yoluyla oluşan bu aktiflenmede, intravenöz yolla uygulanan atropin yoluyla engellenmektedir.⁸ Antioksidatif etkisini mideden salınan asetil kolinin, inflamatuvar sitokinleri inhibe ederek yaptığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu etkiyi mide, kalp, pankreas gibi birçok organlarda göstermektedir.

Grelin salınımı açlıkta, GHRH salınımı ile, hipotroidizmde, testosteron salınımında, parasempatik sistem aktivasyonu ile artırmakta olup; gıda alımı, glikoz, insülin, somatostatin, GH, GHS, ürokortin-1, sempatik etki ile azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda erkeklerdeki ve kadınlardaki Grelin düzeyleri arasında anlamlı bir fark görülmemiş olup menepozun da bu oranı etkilemediği gösterilmiştir. Hamilelerde birinci ve ikinci trimesterde Grelin düzeyi yüksek olmakla beraber üçüncü trimesterde bu oran azalmaktadır.²⁰ Düşük kalorili diyetle beslenen kişilerde Grelin düzeyi yüksek bulunduğu gibi, anoreksiya nevrozalı ve kansere bağlı anoreksiyası olan hastalarda da Grelin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Sıçanlarda 48 saat açlık sonrası, dolaşımdaki Grelin düzeylerinin arttığı bunu da mide Grelin mRNA ve protein ekspresyonunu ve hipotalamik GHS-R mRNA ekspresyonunu sekiz kez artırdığı kanıtlanmıştır.²¹

2.1.4. Grelin konsantrasyonunun ölçümü

Grelinin açılınmış olan aktif formu dokudan alınan örneklerin ekstraksiyonu ile kolaylıkla ayrılabilirler. Ancak peptid örnekler proteaz ile kolaylıkla parçalanabilirler. Bundan dolayı doku Grelini parçalayan proteazı inhibe etmek gerekmektedir. Oysa plazma Grelin düzeylerini ölçmek doku Grelin düzeyini ölçmeye nazaran daha kolay bir yolla olmaktadır. Plazma Grelin düzeyini ölçmek için kan örneklerini EDTA ve aprotinin (proteaz inhibitörü) içeren tüplere almak gerekmektedir. Örnekler santrifüj edildikten sonra 1/10 hacim 1N- HCL içeren tüplere alınmalıdır. Bu tüpleri hemen dondurucuya alınmak sureti ile -800⁰ C'de 6-12 aya kadar saklanmaktadır. İnsanlarda plazmada normal Grelin düzeyi n-oktanoil Grelin için 10-20fmol/mL, total Grelin

(açıllanmış ve açılınmemiş Grelin) için 100-150 fmol/mL'dir. Plazma Grelin değeri pg/ml ve olarak da verilebilir. Açılınmemiş insan Grelininin molekül ağırlığını (Deoktanoil –ser3, MW:3.245) kullanarak birimler arasında dönüştürme yapılabilir.²²

2.1.5. Sonuç

Sonuç Grelinin keşfi uzun bir sürece yayılmıştır, ancak GH salgılatıcı özelliğinin tanımlanması endokrinolojik metabolizmaya yeni bir bakış açısı kazandırmıştır. Yaklaşık 25 yıl önce GHRH yoluyla ve GHS'ların etkisi ile GH salınımının olduğunun anlaşılmasından sonra birçok GHS bulunmuş ve GHS-R tanımlanmıştır. Ancak Grelinin keşfine kadar GHS-R endojen ligandının kimliği belirsiz kalmıştır. Bu buluş, GH ve iştahın düzenlenmesi konusunda yeni bir çıkır açmıştır. Ayrıca Grelin yalnızca mideden değil birçok organdan salınması nedeniyle de önem taşımaktadır.

Grelinin biyolojik fonksiyonları incelendiğinde, hala aydınlanmayı bekleyen birçok nokta olduğu görülmüştür. Grelinin obezitedeki rolü, obezite kontrol mekanizması yanıt bekleyen sorulardan biridir. Açılınmemiş Grelinin etki mekanizmasının bulunması Grelinin biyokimyasal ve fizyolojik etkilerinin aydınlanmasına yardımcı olacaktır¹.

2.2. Sitokinlerin Genel Özellikleri

Çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan polipeptidler olan sitokinler, enflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve enflamatuvar olayları düzenleyen yapılardır. Sitokinler hormona benzemekle beraber tam olarak hormon değildirler ve hormon olarak davranmazlar.²³

Sitokinlerin öncelerde, yalnızca lenfositler tarafından sitokin kaynağı olduğu sanıldığından lenfokin adı verilmiştir. Daha sonra monositlerin de bu faktörleri ürettiği anlaşılmış ve monokin ismi kullanılmıştır. Oysa günümüzde bu mediatörlerin sadece lenfoid hücreler tarafından salgılanmadığı görülmüş ve sitokin adı daha çok kullanılmaya başlanmıştır.

Sitokinler çok geniş bir protein grubu olmakla beraber bu moleküllerin ortak birçok özelliği vardır.^{24,25} Sitokinler natürel ve spesifik immunitenin efektör fazında üretilirler ve bağışıklık ve inflamatuvar yanıtların oluşmasını ve düzenlenmesini

sağlarlar. Doğal bağışıklıkta lipopolisakkarit gibi mikrobik ürünler mononükleer fagositleri direkt olarak uyararak kendi sitokinlerini salgılatırlar. T hücrelerinden türeyen sitokinler yabancı antijenlerin özel olarak tanınmasına yanıt sonucu meydana gelir. Sitokin salınımı kendini sınırlayan bir olgudur. Genel olarak sitokinler öncül moleküller olarak depolanmazlar. Sentezlelenmeleri gen transkripsiyonu ile başlatılır. Bu transkripsiyonel aktivasyon genel olarak geçici olup, sitokinleri kodlayan mRNA'lar stabil değildir. Bu nedenle sitokin salınımı geçicidir ve bir kez sentezlendiğinde, sitokinler hızla salınırlar ve aktivasyon gösterirler.

Sitokinler çeşitli hücreler tarafından üretilirler. Üretilen bu sitokinlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkileeri olabilir. Sitokin reseptörleri, ligandlarına karşı aşırı affinite gösterir. Biyolojik etki oluşturabilmeleri için çok küçük miktarlarda sitokin yeterlidir. Birçok hedef hücre sitokinleri hücre bölünmesini düzenler, bir başka deyişle büyüme faktörü gibi etki ederler.

Doğal immüniteye aracılık eden sitokinler: TipI interferon (IFN), TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, kemokinlerdir.

2.2.1. Radyoterapiye Bağlı Sitokin Değerleri

İyonize radyasyona maruz kalan hücrelerde DNA'da değişiklikler meydana gelir. DNA'da oluşan çift bağ kırıkları sonucu DNA-PK histonH2AX oluşur. Fosforilate kinazların aktive olması sonucu ise DNA'nın onarımı gerçekleşmez ve dolayısı ile G1, S, G2 hücre döngüsü meydana gelmez. Böylece hücre ölüm modelleri olan apoptoz, mitoz katastropher ve terminal bağlanma gelişir.⁷²

Radyasyon hasarı ile oluşan, doku hasarıyla meydana gelen hücre ölümü ile inflamatuvar yanıt meydana gelir. Sitokinler bağışıklık sistemin düzenleyen düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Sitokinlerin çalışma prensibi son derece karmaşık olmasına rağmen bir o kadar da koordineli olarak indüksiyon kaskadlarının aktivasyonu ile olmaktadır. Sitokinler hedef hücrelerindeki belirledikleri sinyal iletim mekanizmaları ile genetik faktörlerdeki değişime neden olabilirler. Bu mekanizmada hedef hücre zarı üzerinde belirledikleri reseptörler aracılığı ile olmaktadır. Sitokinler hücre zarındaki belirli reseptörlere bağlanırken ortamın pikomolar değişikliklerinin önemi vardır.⁷³

Radyoterapi alan hastalarda, dokuların sitokinlere karşı yanıtını erken ve geç olmak üzere iki şekilde inceleyebilmekteyiz. Sitokinler, radyasyonun akut hasarı

sonucunda artmaktadır. Özellikle TNF α , IL-1, IL-6, IL-8 gibi. Radyasyon hasarını gösteren klinik tezahürler sitokin değerlerinin artmasından ancak aylar sonrası kendisini göstermektedir. Bunun sonucunda:

- a) Sitokinler radyasyona yanıt olarak up-regule olduğunu gösterir
- b) Sub-klinik gen ekspresyonu değişikliklerini de içeren akut ve geç oluşan moleküler değişiklikler için bir gecikme dönemi vardır

Ancak tümör ve normal dokudaki bu sitokin salınımı ve normal doku toksisitesini yansıtıp yansıtmadığı tam olarak bilinmemektedir. Sitokinler ve diğer doku proteinlerinin çalışma mekanizmaları halen araştırılmaktadır.⁷⁴

2.2.2. Tümör Nekrotizan Faktör (TNF- α)

Tümör nekrotizan faktörün kaynağı lipopolisakkarit ile aktive olan mononükleer fagositlerdir. T hücreleri, aktive NK hücreleri ve aktive mast hücreleride bu proteini salgırlar. İki çeşit TNF olup bunlar genellikle aktif makrofajlardan salınırlar. Bunlar TNF- α , TNF- β olarak adlandırılırlar. TNF- α 'ya kaşektinde denir, TNF- β ise lenfotoksin olarak adlandırılır. TNF α inflamatuvar lökositleri özellikle mikropları öldürecek şekilde aktive eder. TNF- α IL-6 ile sinerjistik etki gösterir.²⁶ Hedef hücreleri: endotel nötrofil hücreleri, hipotalamus, karaciğer, kas, timosit yağ hücreleridir. Kemik iliğini baskılayarak ana hücre bölünmesini etkiler. Sürekli TNF α verilen deneklerde lenfopeni ve immün yetmezlik olmuştur. TNF- α deney hayvanlarına uzun süre verildiğinde kaşektik metabolik değişikliklere neden olur. Kaşeksi TNF α ile uyarılan iştah azalması ile olur. TNF- α lipoprotein lipaz aktivitesini artırır. TNF- α 'nin bizzat kendisi deney hayvanlarında kaşeksiye neden olurken IL-1 gibi sitokinler tüberküloz ve kanser gibi kronik hastalıklarda kaşeksiye katkıda bulunurlar.²⁷

TNF- α damar endotelinde prokoagulan ve antikoagulan aktiviteleri arasındaki dengeyi değiştirerek pıhtılaşma sistemini aktive etmektedir. Gram (-) bakteri sepsisinde çok yüksek oranda TNF- α üretilmektedir ve serum TNF α yoğunluğu da bunun paralelinde yükselmektedir. Bu yoğunluktaki TNF- α , dolaşımda kollaps ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC)'a neden olur. TNF- α septik ve endotoksik şokun önemli bir mediatörüdür. Yüksek düzeyde ölümcül olup şok tablosuna neden olur.

Genel olarak TNF- α inflamasyonun aktivasyonu, koagülasyonun aktivasyonu, ateş, akut faz reaksiyonu (serum amiyloid düzeyinde artma), katabolizma artış (kaşeksi)

en önemli etki yapan mekanizmalarındandır. Bu etkisini nötrofil endotel hücrelerinde, hipotalamus, karaciğer, kas, yağ timositlerinde gösterir.²⁵

2.2.3. İnterlökin-1 (IL-1)

Timosit yanıtını yükseltgeyen, poliklonal aktivatör olarak mononükleer fagositlerden türeyen bir polipeptittir.²⁸ Hedef hücresi tamamiyle timositler ve damar endotel hücreleridir. Hedef reseptörü CD121a ve CD121b'dir. Doku inflamasyonu ve kan koagülasyonu temel görevidir. IL-1'in temel kaynağı aktif mononükleer fagositlerdir. TNF- α gibi IL-1'de endokrin hormon gibi etki ederek gram (-) bakteriyel sepsisten sonra dolaşımda görülür. IL-1, mononükleer fagositlerden salgılanan iki temel polipeptitten oluşur. Bunlardan biri IL-1 α diğeri IL-1 β 'dir. Bunlar iki farklı genden meydana gelir. Ancak her ikisi de hücre yüzeyindeki aynı reseptöre bağlanır. IL-1 immingloblinlerin üst familyasından oluşur.²⁵

IL-1'in biyolojik etkileri TNF- α ile benzerdir ve serbestleşen sitokin miktarına bağlıdır. Düşük yoğunluktaki bölgesel inflamatuvar olaylara iştirak eder. Özel olarak IL-1, mononükleer fagositler ve damar endoteline etkiyle IL-1'in daha sonraki, sentezini artırır ve IL-6'nın sentezini tetikler. IL-1 aynı zamanda TNF- α 'nin birçok inflamatuvar özelliğini paylaşır.

Sistemik salınan IL-1, TNF- α ile karaciğerde akut faz proteinlerinin sentezini artırır ve metabolik zayıflamanın başlatılmasına neden olur.²⁴ IL-1'in etkileri TNF- α 'nin etkileri ile büyük benzerlik gösterir. Tek başına doku zararı oluşturmaz ancak ortamda TNF- α varsa doku hasarı oluşturabilir. Böylelikle de birbirlerinin etkilerini potansiyelize ederler. IL-1, TNF- α 'nin inflamatuvar ve prokoagülan özelliklerini taklit etsede mediatörlerindeki farklılıklardan dolayı TNF- α 'nin yerini alamaz ve tümörlerin hemorajik nekrozuna neden olamaz. Birçok tümör hücresi invitro olarak yok edilemez.

IL-1 doğal olarak var olan inhibitörler içinde günümüzde bilinen tek sitokindir. Bu inhibitörlerin iyi tanınmasının nedeni insan mononükleer fagositleri tarafından üretilmesinden kaynaklanmaktadır. Birçok hücre kültürü çalışması, mezenşyal ve glomerüler epitel hücrelerinin IL-1 ve TNF- α ürettiğini göstermiştir. IL-1 ve TNF- α mezenşyal hücrelere etkiyle IL-6, IL-8 ve kollajen sentezini başlatırlar. IL-1 böbrek epitel hücrelerine etkiyle hücre kültürlerinde tip IV kollajenin üretimini etkiler. Bu

invitro veriler IL-1 ve TNF- α 'nın yaralanma sonrası glomeruler inflamasyonun patogenezindeki olasılıklara neden olmaktadır.²³

2.2.4. İnterlökin-6 (IL-6)

İnterlökin-6 molekül ağırlığı yüksek olan sitokinler grubundandır. Mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreler ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentezlenir.^{23,25} Hedef hücreleri timosit, matür B hücresi, karaciğerdir. Hedef reseptörü CD126 ve CD 30'dur. Hedef hücredeki ana görevi kostimulatör büyümeyi etkilemek ve fibrinojenlerin aktivasyonunu sağlayarak akut faz reaktanlarının aktive olmasının sağlamaktır. IL-6'nın reseptörü kendisi gibi molekül ağırlığı yüksek olan bağlayıcı bir protein ile sinyal ileten alt birimden oluşur. IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositler üzerinedir.

En önemli görevini de hepatositler üzerinden yapar. Fibrinojen, hemopeksin, sistein proteinaz inhibitörü, antikomotripsin ve makroglobulin gibi akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteinin hepatositler tarafından sentezine neden olur.²⁹

IL-6, B lenfositlerinin immunglobulin salınımı için bir kofaktör olarak rol oynar. Yani B lenfositlerinin ayrışımı sıralamasının geç dönemlerinde B lenfositleri için büyüme faktörü olarak görev alır. Benzer şekilde malign plazma hücrelerinin içinde (plazmositoma ya da myeloma) büyüme hücresi rolü oynar ve kendi kendine büyüyen plazmositom hücreleri otokrin büyüme faktörü olarak IL-6 salgılar.^{30,31}

Bunlara ilaveten yapılan invitro çalışmalarda, IL-6'nın T hücreleri ve timositlerin kostimulatörü olarak görev yaptığı gösterilmiştir. IL-6 diğer sitokinlerle birlikte kemik iliği hemopoetik ana hücreleri için erken dönemde büyüme faktörü olarak etki gösterir.³⁰

2.2.5. İnterlökin-8 (IL-8)

Makrofajlar, lenfositler, epitelyal hücreler, nötrofiller, T lenfositler, fibroblastlar, endotelyal hücrelerden salınır. Psöriazisli hastalarda anahtar rolü üstlenir. Siynoviyal sıvıda romatoit artrit ve gutta arttığı gösterilmiştir. ARDS'da nötrofiller tarafından salınır. IL-8 heparin bağlama özelliğine sahip, bazik polipeptit yapısında olan bir sitokin tipidir. Akut inflamasyonda diğer sitokinler ile birlikte çalışır. Kemotaksis oluşumunu

sağlarken IL-2 ile benzer fizyolojik etki gösterir. NAP ile kemoatraktif olarak nötrofile bağlanır. IL-8 kemokinler grubuna dahil edilen bir sitokindir. Hedef reseptörü CD 28 olup, bunun aracılığı ile nötrofiller, basofiller, lenfositlere bağlanır. En önemli görevi akut faz reaksiyonları sırasında nötrofil kemotaksisinde rol almasıdır.

Kemokinler, sitokinler dünyasında yapısal olarak birbirine benzeyen lökositlerin hareketlerinin (kemokinezi) düzenlenmesinde rol alan yapılardır. Bu moleküller yönlendirilmiş hareketi uyarırlar ve monositler ve fibroblastlar için kemoatraktandır. Bundan dolayı kemokinler adını alırlar. Bu moleküller iki internal disülfid ilmiği içerirler. Bazı araştırmacılar bu faktörleri α ve β olmak üzere iki alt gruba ayırırlar ve bu ayrımı iki amino sonlanımındaki sistin artıklarının komşu olması (c-c) (α) veya aralarında bir amino asit bulunması (c-x-c) (β) durumuna göre yaparlar.^{24,25}

Alfa alt grubuna dahil sitokinler geniş miktarda aktive mononükleer fagositler, doku hücreleri (endotel, fibroblast) ve megakaryositler tarafından oluşturulur. Bu moleküller akut inflamasyon aracısı olarak nötrofillere etki ederler. Bu ailenin en iyi tanımlanmış olanı interlökin-8'dir. β alt grubu ise aktive T hücreleri tarafından üretilir ve bu moleküller mononükleer inflamatuvar hücrelerin alt gruplarına etki ederler.

IL-8 reseptörleri çoğunlukla 7-transmembran α -heliks reseptör ailesine dahildir. Ligand bağlanmasından sonra GTP'nin GDP'ye dönüşümünü katalize ettiği düşünülmektedir. GTP bağlayan proteinler üzerinden kemokinler aktive olan enzimlerden iki tanesi; fosfotidil inozitol spesifik fosfolipaz C izoformudur.^{23,25}

2.3. Mide Kanseri

2.3.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Mide kanseri insidansı orta yaşta ve erkeklerde daha yüksektir. Erkek /kadın oranı 2/1'dir. Mide kanseri 30 yaşından önce nadir görülürken altıncı dekattan sonra görülme sıklığı artar.^{32,33}

Çevresel faktörler ve beslenmenin mide kanseri üzerine olan etkisi uzun yıllar araştırılmıştır. Japonya, Kore, Kolombiya gibi ülkelerde mide kanseri diğer ülkelere nazaran daha sıklıkla görülmektedir. Mide kanserinde etiyolojik ajanın ne olduğu kesin olarak bilinmemekle beraber diyetin önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir.³⁵ Karbonhidratlı ve yağlı beslenme, turşular, yüksek miktarda tuz tüketimi, nitritli gıdalar

tuzlanmış et ve balık ürünlerinin mide kanserini artırdığı; öte yandan ise süt, taze sebzeler, vitamin C tüketiminin artışının ise rizki azalttığı gösterilmiştir.

Genetik faktörlerinde mide kanseri üzerine olan etkisi araştırıldığında Lynch sendromu II'de bu oranın arttığı saptanmıştır.³⁵ Kan grubu A olanlarda da mide kanseri oranı sıklıkla görülmektedir.

2.3.2. Midenin Prekanseroz Lezyonları

Kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi, pernisiyöz anemi, hipertrofik gastrit (menetrier hastalığı), mide polipleri (1.5cm'den büyük hiperplastik poliplerde rizk artmaktadır), postgastrektomi özellikle Billroth II operasyonlarında sonra görülme oranı artmaktadır, gastrik displazi, kronik peptik ülser, helicobakter pilori olarak sayılabilir.^{36,37}

2.3.3. Patoloji

Midenin en sık görülen kanser tipi adenokanserdir ki, bu kanser midenin herhangi bir bölümünden gelişebilir. Mide adenokanserlerini % 30'u üst, % 39'u orta, % 26 alt 1/3'lük kısımda, % 5'i tüm midede izlenir. Mide adeno kanseleri iki bölümde incelenebilir:

- 1) Erken evre mide kanseri
- 2) İleri evre mide kanseri

Japonya'da mide adenokanserlerinin % 40'ı erken evrede yakalanırken Avrupa ve Amerika'da bu oran % 15'i geçmemektedir. Ülkemizde de bu oran yaklaşık Avrupa ülkelerindeki gibidir.³⁸

Erken evre mide kanserleri mukoza ve submukozaya sınırlı mide kanserleri şeklinde tanımlanabilir.

Erken evre mide kanserlerinin sınıflandırılması

- 1) Protrüze lezyonlar: bunlar polipoid yapılardır
- 2) Yüzeyel lezyonlar (superficial): 3'e ayrılır;
 - a) Yüksek yüzeyel (superficial elevated)
 - b) Düz yüzeyel (superficial depressed)
 - c) Çökük yüzeyel (superficial depressed)

3) Gömük lezyonlar (excavated)

İleri evre mide kanserinin makroskopisi

1928’de Borrmann tarafından tanımlaması yapılmıştır. Dört tiptir³⁹;

- a) polipoid
- b) ülser sınırları belirgin
- c) ülser sınırlar belirsiz
- d) diffüz (yaygın) tip

Inokuchi ve arkadaşları bu tümör alt sınıfları için 5 yıllık yaşam oranlarını sırası ile % 45, % 45, % 20, % 6 olarak bildirmişlerdir.⁴⁰

2.3.4. Mikroskopik sınıflandırma

Herhangi bir tedavi işlemine geçmeden tümörün histolojik tipinin belirlenmesi gerekir. Mideden çoklu biyopsiler alınarak bu işlem yapılır. *Dünya sağlık örgütü (WHO)* mide kanserini iki mikroskopik alt gruba ayırmıştır tablo1 detayları gösterilmiştir.⁴¹

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü’nün Mide kanseri için histolojik tümör tipleri⁴²

SIK TÜMÖRLER	NADİR TÜMÖRLER
Tubuler Adenokarsinom	Skvamöz Hücreli Kanser
Papiller Adenokarsinom	Küçük Hücreli Kanser
Müsinöz Adenokarsinom	İndifferansiye Kanser
Taşlı Yüzük Hücreli Adenokarsinom	Koryokarsinom
Adenoskuamöz Karsinom	Embriyonal Karsinom
	Hepatoid Adenokarsinom
	Paryetal Bez Karsinom
	Lenfoepiteliom-benzeri Karsinoma

Lauren sınıflaması; Bu sınıflamaya göre intestinal tip ve diffüz tip olmak üzere ikiye ayrılır tablo2⁴² detayları gösterilmiştir.

Tablo 2. Mide kanserinde Lauren sınıflaması⁴²

İNTESTİNAL	DİFFÜZ
Endemik alanlarda daha sık	Az görülen alanlarda siktir
Gastrik atrofi ile ilişkilidir	A kan grubu ile ilişkilidir
İntestinal metaplazi vardır	Kötü differansiye, Taşlı Yüzük hücreler
Erkeklerde daha siktir	Kadınlarda daha siktir
Hematojen yolla yayılım siktir	Lenfatik yolla yayılım siktir
Yaşla birlikte sıklığı artar	Daha genç yaşta gözlenir

2.3.5. Midenin nadir görülen tümörleri

Adenoskuamöz hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, pariyetal hücreli karsinom, meduller karsinom, indifferansiye tip karsinom, hepatoid tip karsinom, koryokarsinom, rapdoit özellikli karsinom, mide lenfoması, nöroendokrin tümörler, miks karsinom, midenin mezenkimal tümörleri şeklinde özetlenebilir.

2.3.6. Evreleme Sistemi

Primer Tümör

TX: Primer tümör değerlendirilemedi

TO: Primer tümör mevcut değildir

T1: Tümör lamina prorea, muskularis mukoza, veya submukozaya gelmiş

T1a: Tümör lamina prorea veya muskularis mukozaya gelmiş

T1b: Tümör muskularis mukozaya gelmiş

T2: Tümör muskularis propria gelmiş

T3: Tümör subserozal konnektif dokuyu, visseral periton veya komşu organları tutmadan invazyon göstermiş

T4: Tümör serozaya (visseral peritona) veya diğer komşu organlara invazyon göstermiş

T4a: Tümör serozaya (visseral peritona) invazyon göstermiş

T4b: Tümör komşu organlara invazyon göstermiş (dalak, transvers kolon, karaciğer, diafragma, pankreas, abdominal duvar, adrenal bez, böbrek, ince barsak, retroperitoneum)

Bölgesel Lenf Nodları

NX: Regional lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi

N0: Regional lenf nodu metastazı mevcut değildir

N1: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 1-2 arasındadır

N2: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 3-6 arasındadır

N3: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 7 veya daha fazladır

N3a: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 7-15 arasındadır

N3b: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 16 veya daha fazladır

Uzak Metastaz

M0: Uzak metastaz mevcut değildir

M1: Uzak metastaz mevcuttur.

Evreleme Sistemi

Evrelemede *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* ve *Union Internationale Centrele Cancer (UICC)* tarafından ileri sürülen evreleme sistemi olan tümör, nod, metastaz (TNM) yapılmış olup tablo 3’de gösterilmiştir 7. Baskıya göre kullanılmıştır.

Tablo 3. Mide kanserinde 2010 TNM evrelemesi⁴³

Evre O	TisN0M0
Evre I A	T1N0M0
Evre IB	T1N1M0 T2N0M0
Evre II A II B	T1N2M0, T2N1, T3N0M0 T1N3, T2N2, T3N1, T4aN0
Evre IIIA	T2N3M0 T3N2M0 T4aN1M0
Evre IIIB Evre IIIC	T3N3M0, T4aN2M0, T4bN0-N1 T4aN3, T4bN2-3
Evre IV	M1

2.3.7. Mide Kanserinde Tedavi

2.3.7.1. Cerrahi Tedavi

Mide kanserinde küratif tedavi yöntemi cerrahidir. Mide kanserinde şifa bulma şansı ancak küratif cerrahi rezeksiyon ile mümkündür. Küratif rezeksiyon, peritoneal ve uzak organ metastazı olmayan hastalarda patolojik metastaz yapmış lenf bezlerinin tamamının, mide piyesi ile birlikte ve temiz cerrahi sınırlarla çıkarılmasıdır.

Rezeksiyon (R) Tanım

RO: Hastalığın makroskopik ve mikroskopik olarak komplet rezeksiyonu

R1: İnkomplet rezeksiyon (mikroskopik olarak reziduel hastalık kalması)

R2: İnkomplet rezeksiyon (makroskopik olarak reziduel hastalık kalması)

Japon Mide Kanseri Araştırma Cemiyeti (*The Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer, JRS GC*)'ye göre midenin lenf bezleri 16 grupta toplanmakta ve istasyonlarına göre N1'den N3'e kadar sınıflandırılmaktadır. Lenf bezlerinin bu sıralamasına paralel olarak, lenf bezi diseksiyonları da D0'dan D3'e kadar ayrılmaktadır.

D0 diseksiyon N1 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edilmediğini, D1 diseksiyon N1 grubunun tamamının diseke edildiğini, D2 diseksiyon N1 ve N2 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiğini, D3 diseksiyon N1, N2 ve N3 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiğini ifade etmektedir.

Klinik evresine göre mide kanserinin tedavisi;

Evre-I kanserlerin tedavisi (T1N0, T2N0)

Mukozal karsinom olarak da adlandırılan Evre-I tümörlerde lenf nodu metastazı %5'den azdır. Bu tanıdaki hastalara endoskopik ya da laparoskopik olarak sınırlı mide rezeksiyonu uygulanabilir.

Evre-II kanserlerin tedavisi (T1 N2, T2N1, T3N0)

Tüm Evre-II kanserlerin tedavisi standart gastrektomidir. Standart gastrektomi, temiz cerrahi sınırlarla total veya subtotal mide rezeksiyonu ve ilaveten D2 lenf bezi diseksiyonudur.

Evre-III A kanserlerin tedavisi (T2N2, T3N1, T4N0)

T ve N kategorisine göre; T2N2 ve T3N1 tümörlerde standart gastrektomi yapılır. T4N0 tümörlerde ise tutulan organla birlikte genişletilmiş kombine rezeksiyon yapılır.

Çünkü T4N0 hastalarda makroskopik residüel tümör kalması (R2), rezidüel tümör kalmayanlara (R0) göre sağ kalımı belirgin olarak kısaltmaktadır. Neoadjuvan tedavi rejimleri uygulanabilir.

Evre-III B kanserlerin tedavisi (T3N2, T4N1)

Bu evrede de T ve N kategorisine göre T3N2 hastalarda standart gastrektomi, T4N1 hastalarda ise R0 rezeksiyon elde edebilmek için genişletilmiş kombine rezeksiyon yapılır. Bu evrede adjuvan kemoterapi, neoadjuvan kemoterapi veya adjuvan radyoterapi endikasyonu vardır.

Evre-IV kanserlerin tedavisi (N3, M1)

N3 veya T4N2 hastalar hariç Evre-IV hastalarda sadece cerrahi ile kür sağlanamaz. Radikal olarak çıkarılmaları mümkün değildir. Neoadjuvan tedavi rejimleri uygulanabilir.

Yerleşimine göre tedavi şekilleri

- a) Midenin distal kısmına yerleşmiş mide tümörlerinde; Total gastrektomi ya da subtotal gastrektomi + lenf nodu diseksiyonu
- b) Midenin orta bölümüne yerleşmiş mide tümörlerinde; Total gastrektomi + lenf nodu diseksiyonu
- c) Midenin proksimal kısmına yerleşmiş tümörlerde; Total gastrektomi + lenf nodu diseksiyonu uygulanır.

2.3.7.2. Kemoterapi

Mide kanserinde tek potansiyel küratif tedavi yöntemi cerrahidir. Bunun yanında cerrahi sonrasında rekürrens sık olarak gelişmektedir. Küratif tedavi oranlarının yükseltilebilmesi için efektif adjuvan veya preoperatif tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için gerekmektedir. İleri evre mide kanserlerinin tedavisinde prognozun iyileştirilmesinde, operasyondan sonra ise mikro metastazları önlemek için kemoterapiye ihtiyacı duyulmaktadır.⁴⁴ Mide kanseri tedavisinde standart kemoterapi rejimi bulunmamaktadır.

Mide kanseri evresi arttıkça adjuvan kemoterapi, radyoterapi veya kemoradyoterapiye başvurma sıklığı da paralel olarak artmaktadır. Lokal rekkürrens sıklıkla mide yatağında, ya da yakın lenf nodlarında olmaktadır. Bunun yanında

anastomoz hattında, kalan mide dokusunda ya da duodenal güdükte de lokal rekürens görülebilmektedir.⁴⁵

Kemoterapi rejimleri içinde en sık kullanılan ajan fluorourasil olmaktadır. Tek ajan olarak da uygulanabildiği gibi, FAM (fluorourasil, doksorubisin, metotraksat), ELF (etoposit, lökoverin, fluorourasil) ve ECF (epirubisin, sisplatin ve sürekli infüzyon fluorourasil) kombine rejimlerinin önemli bir parçası olarak da kullanılabilir. Mide kanserinde efektif adjuvan tedavi rejimlerinin bulunması için çok sayıda faz II ve faz III çalışması düzenlenmiştir.⁷⁰ Metastatik mide kanseri tedavisinde ilk olarak 70'li yılların sonunda 5-fluorourasil (5-FU), doksorubisin ve mitomisin kombinasyonu kullanılmıştır.

5-fluorourasil (5-FU), doksorubisin ve mitomisin (FAM) rejimi dışında birçok kombinasyon da değişik meta-analizlerle değerlendirilmiş ve kemoterapinin tek başına adjuvan tedavide etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Rezeke edilmiş mide kanserinin adjuvan kemoterapi ile tedavisinde başarısızlığın temel nedenlerinden biri etkili kemoterapötik rejimlerin olmamasıdır. FAM ve benzeri kombinasyonlar genellikle % 35 dolayında yanıt oranı sağlamakta, tam yanıt oranı sadece % 2 civarında gerçekleşmekte ve maalesef kısa süreli olmaktadır.

2.3.7.3. Kemoradyoterapi

Kemoradyoterapi uygulaması; cerrahiyle radyoterapinin lokal-rejyonel kontrolü daha iyi sağlanması ve sistemik kemoterapi ile mikroskobik hastalığın baskılanması, kemoterapinin radyasyonun etkilerini potansiyalize edeceği fikriyle geliştirilmiştir. Radyoterapi ile en sık kombine edilen sitotoksik ajan fluorourasildir. Radyoterapi sırasında sürekli infüzyon şeklinde ya da aralıklı boluslarla verilmektedir. Yakın zamanda paklitakselin de radyoterapiyle kombinasyonunun efektif olduğu gösterilmiştir.⁴⁶ Günümüzde küratif olarak en sık başvuru olan tedavi yöntemi postoperatif kemoradyoterapidir. Bunun yanı sıra preoperatif kemoterapi, preoperatif kemoradyoterapi, intraperitoneal kemoterapi rejimleri de uygulanmıştır.

Radikal rezeksiyon sonrası, yineleme için kötü prognostik faktörler varlığında adjuvan konkurent kemoradyoterapi önerilmelidir. Konkurent olarak 45 Gy-180 cGy/fx'dan radyoterapi uygulanır. Boost dozları ile 55-60 Gy kadar çıkılabilir.

Adjuvan kemoradyoterapi uygulamasını araştıran randomize çalışmalardan en önemlisi, son zamanda yapılmış ve geniş hasta serisine sahip olan Mac Donalds ve arkadaşlarının faz III İntergrup (INT)-0116 çalışmasıdır.^{54,55} INT-0116 sonucuna göre; evre IB-IV M0 mide kanserli olgularda postoperatif kemoradyoterapi uygulanması ameliyat sonrası takip edilen kola göre lokal kontrol ve sağkalım üstünlüğü sağlamaktadır.⁵⁵

2.4. Pankreas Kanseri

2.4.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Pankreas kanseri denilince pankreasın duktal adenokarsinomu anlaşılır. Diğer periampuller tümörler (koledok alt uç, papilla vateri ve duodenumun papillaya komşu tümörleri) ve pankreasın kistik tümörleri bu grubun dışında tutulur. Çünkü bu tümörlerin davranış biçimleri, tedavi şekli ve prognozları farklı özellikler taşır.

50 yaşından sonra, erkeklerde, sigara içenlerde % 30 rizk daha fazladır. Meyve sebze ve lifli besin tüketiminin riski azalttığı, et ve yağlı ürünlerin ise arttırdığı düşünülmektedir. Benzin, metalurjik kokular ve böcek ilaçlarının pankreas kanseri riskini arttırdığına dair kanıtlar mevcuttur. % 5-10 arasında genetik yapı ve kanser gelişimi arasında ilişki bulunmaktadır. Kronik pankreatitin (pankreas kanseri geliştirme eğiliminde olması) ailesel formu olan kişilerde pankreas kanseri gelişme riski hayatları boyunca % 40 -% 75 arasındadır. Diyabetiklerde ve alkoliklerde pankreas kanseri gelişme rizki her zaman normal rizkli insanlara nazaran daha fazladır.^{47,48}

2.4.2. Patoloji

Pankreasta geniş bir spektrumda ekzokrin neoplazmlar gelişebilir. Bunlar kistik veya solid olabilir. Bazısı benign olabilir, ancak bu kistlerin % 15-% 20 kadarı maligndir. Kistik neoplaziler denince seröz kistadenom, müsinöz kistik neoplazmlar, intraduktal papiller müsinöz neoplazımlar sayılır. Müsinöz kistik neoplazmlar borderline malign veya malign olmaya eğilimli olabilmeye eğilimindedir.

Pankreasın infiltratif duktal adenokarsinomu olarak bilinen pankreas kanseri tüm kanserler içinde en yüksek mortalite oranına sahiptir.⁴⁹ Beş yıllık sağ kalımı % 5'ten

daha azdır. Pankreas kanserinin ortalama % 60'ı glandın baş kısmında, % 15'i gövdede, % 5'i kuyruktadır, % 20 olguda neoplazm diffüz olarak tüm glandı tutar. Ekzokrin pankreas tümörleri histolojik olarak duktal, asiner, anaplastik, kistadenokarsinom, venöz hücreli karsinom, sarkom, solid ve papiller neoplazmlar olarak da sınıflandırılabilir.

Pankreas adeno karsinomlar oldukça invaziv olup peripankreatik dokulara çok hızlı yayılma eğilimindedir. Pankreas başı karsinomlarının çoğu, pankreas başı boyunca ilerlerken distal ortak safra duktusunu (koledok) tıkar. Safra kesesine doğru büyüyen bu tümörler kendini sarılık, ağrı ile ilk gösterebilirler. Kuyruk bölümünde olan karsinomlar hemen koledoku tıkamaz dolayısı ile çok büyüdüktan sonra invazyon yoluyla yayılmış olan bu karsinomun semptomları ile ortaya çıkabilir. Adeno karsinomları kendi içinde infiltratif büyüme paternine göre orta derecede ve kötü diferansiye karsinomlar olarak ayrılır.

Pankreas kanseri daha az sıklıkla varyantları arasında asiner hücre karsinomları, adenoskuomöz karsinomlar ve osteoklast benzeri dev hücreli indifferansiye karsinomlar vardır. Asiner hücreli karsinomlar tripsin ve lipazı kapsayan ekzokrin enzim üretimini içeren belirgin asiner hücre diferansiyasyonu gösteren tümörlerdir. İndifferansiye karsinomlarda osteoklast benzeri dev hücreleri barındıran oldukça invaziv gelişen tümörlerdir.⁵⁰

Pankreasın endokrin hücreli karsinomları olan glukagonoma, insulinoma, somatostatinoma nadir görülen, cerrahi ve hormono-tedavi ile kür sağlanabilen tümörleridir. Pankreatoblastoma ise 1-15 yaş arası çocuklarda olan duktal adenokarsinomdan daha iyi survisi olan ancak tamamen malign neoplazmlardır.

2.4.3. Evreleme Sistemi

Evrelemede *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* ve *Union Internationale Centrele Cancer (UICC)* tarafından ileri sürülen evreleme sistemi olan tümör, nod, metastaz (TNM) kullanılmış olup 7. Baskıya göre değerlendirilmiştir.

Primer Tümör

Tx: Primer tümör değerlendirilememekte

T0: Primer tümöre ait kanıt yok

Tis: Karsinoma insitu

T1: Tümör pankreasa sınırlı, 2cm veya daha az büyüklükte

T2: Tümör pankreasa sınırlı, 2cm'den daha büyük

T3: Tümör pankreas dışına çıkmış fakat çölyak trunkus veya superior mezenterik artere tutulumu yok

T4: Tümör çölyak trunkus veya mezenterik arteri tutmuş (unrezekeabl tümör)

Bölgesel Lenf Nodları

Nx: Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi

N1: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N2: Bölgesel lenf nodu metastazı var

Uzak Metastaz

M0: Uzak metastaz mevcut değildir

M1: Uzak metastaz mevcuttur.

Evreleme Sistemi

TNM evrelemesine göre yapılmış olup tablo 4'de gösterilmiştir

Tablo 4. Pankreas kanserinde 2010 TNM evrelemesi⁴³

Evre 0	Tis N0 M0
Evre IA	T1 N0 M0
Evre IB	T2 N0 M0
Evre IIA	T3 N0 M0
Evre IIB	T1 N1 M0, T2 N1 M0, T3 N1 M0
Evre III	T4 N0/N1 M0
Evre IV	M1

2.4.4. Cerrahi Tedavi

Pankreas kanserinde asıl tedavisi cerrahidir. Rezekteabl olabilen tümörlerde rezeksiyon yapılmalıdır. Detaylı bir preoperatif değerlendirmenin gerektiğini pozitif rezeksiyon sınırlarının fazlalığından ve lokal tümör nüksü insidensinin yüksekliğinden anlamak kolaydır. Eğer geride tümör dokusu kaldıysa rezeksiyonun hiçbir anlamı yoktur. Hasta için bir yararı olmayıp, yapılan bu operasyonu boşuna olmuş demektir. Günümüzde nonoperatif palyasyon yöntemleri sayesinde inoperabl hastaların çoğunda palyasyon için laparotomi gereksizdir.

Pankreas kanserinde uygulanan rezeksiyonları dört grupta toplayabiliriz:

A: Standart pankreatikoduodenektomi (Whipple ameliyatı)

B: Radikal pankreatikoduodenektomi (Regional pankreatektomi)

C: Total pankreatektomi

D: Distal pankreatektomi

Bunlardan en sık uygulananı standart Whipple ameliyatıdır.

Pankreas başında kitlesi bulunan hastalarda hücre tanısı olmadan da rezeksiyon yapılabilir. Klasik Whipple’de: Mide pilordan kesilir, duodenum ve proksimal jejunum alınır, koledok kanalı distal safra yolları ile birlikte kolesistektomi yapılır, pankreas başı ve gövdesi alınır. Geri kalan yapılar ise pankreatikojejunostomi yapılarak operasyon tamamlanır. Pankreatikogastrostomi ve total pankreatektomi ameliyatları postop gelişen komplikasyonlardan dolayı Whipple kadar başarılı değildir.

Pankreasın gövde ve kuyruk karsinomlarında rezektabilite oranları düşüktür. Bunlarda distal veya total pankreas rezeksiyonları yapılır. Pankreas kuyruk tümörleri sayet operabl olarak yakalanırsa splenektomide operasyona eklenir⁵¹.

Rezeksiyon tiplerini R1 ve R2 olarak iki gruba ayırabiliriz. R1 rezeksiyonda N1 grubu olan lenf nodları diseke edilir (Pilorik, Koledok, Anterior pankreatikoduodenal, Posterior pankreatikoduodenal, Superior mezenterik, pankreas başının üst ve alt lenf nodları). R2 rezeksiyonda ise N2 lenf nodları şeklinde adlandırılan pankreasın lenf nodları diseke edilir (ana hepatik kanal, Çölyak trunkus, Para-aortik, pankreas korpusunun süperior-inferior-mid lenf nodları).⁵²

2.4.4.1. Palyatif Cerrahi

Uzak metastazı olan, unrezektabl lokal tümörü bulunan, genel anestezi almasını engelleyen akut veya kronik hastalığı bulunan hastalarda tercih edilen yöntemlerdir. En sık bilier tıkanıklığın düzeltilmesi amaçlanır. Bu amaçla PTK ve ERCP uygulamaları ile bilier stentler geliştirilmiştir. Metal ve plastik stentler tıkanma ömürlerine göre ile kullanılmaktadır. Bilier tıkanma varlığında cerrahi olarak koledokoduodenostomi, koledokojejunostomi, hepatikojejunostomi uygulanabilir. Ağrı bir diğer sorundur. Bu semptom tümörün retroperitoneal çöliak ganglionlara invazyonu sonucu oluşmaktadır. Gastroduodenal tıkanma, safra kesesi distansiyonu, pankreas parankim içi basıncının artması nedeniyle olabilmektedir. Medikal tedavi ağrı palyasyonu için tercih edilen

yöntemdir. Ağrı merkezlerinde bu hastaların değerlendirilmesi uygundur. Ameliyat esnasında kimyasal çölyak ganglion blokajı uygulanabilir. Duodenal tıkanma için hastalara gastrojejunostomi uygulanması en sık uygulanan yöntemdir.

Özet olarak bilier veya gastrointestinal obstriksiyonlu bazı vakalarda palyatif by pass cerrahisi gereklidir. Bunun için koledokojejunostomi veya gastrojejunostomi yapılır.

2.4.4.2. Adjuvan Kemoradyoterapi

Son yıllarda onkolojideki ilerlemelere rağmen pankreas kanserlerinin prognozunda belirgin bir iyileşme kaydedilmemiştir. Pankreas kanserinde küratif tedavi cerrahi olmakla birlikte olguların ancak % 10-20'si cerrahiye adaydır. Cerrahi sonrası uzak metastazların % 23-% 92, lokal nükslerin % 33-% 86 gibi yüksek oranlarda görülmesi adjuvan kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) uygulamalarını desteklemektedir.^{77,78}

Operasyon sonrasında yüksek bölgesel yanileme ve metastaz rizki olan hastalarda yapılır. Adjuvan kemoterapi (5-FU ile folinik asit), Gempitabin'de günümüzde primer tanısı henüz konmayan karaciğer metastazı olmuş hastalarda dahi güvenle kullanılan bir ajandır. 5-FU metastatik olan bu hastalarda çok etkili değildir. Radyoterapiyle birlikte kullanılan gempitabin, tümör dokusunda DNA sentezinin inhibisyonunu uzatmaktadır. İlerlemiş hastalıkta ifosfamide ve mitomisin-C'de kullanılmaktadır. Bu hastalarda 5-FU adriamisin ve mitomisininden oluşan FAM protokolüne yanıt % 2-40 arasındadır.

Günümüzde çoğunlukla 5-FU'lu olan tedavi modelleri kullanılsa da gempitabinli rejimlerde kullanılmaktadır. Gempitabin + 5-FU, gempitabin + 5-FU + kalsiyum lökovorin, gempitabin + dosetaksel, gempitabin cisplatin rejimleri sayılabilir. Pankreas kanserinin tedavisinde hiçbir protokol standart değildir. Tek başına uygulandığında gempitabin bir süre semptom kontrolünü sağlayabilmektedir. Yalnızca semptomları gerilemekte kullanılan bu ajanın surviye etkisi gösterilmemiştir. Ancak pankreas kanserinde gelecekte çok daha umut verici tedavi modaliteleri geliştirilmelidir.⁵³

Adjuvan radyoterapi ile infuzyon şeklinde verilen kemoterapi günümüzde uygulanabilirliği açısından geçerlidir.⁷¹ Adjuvan kemoterapi olarak 5-fu ve folinik asit, 1-5 gün her dört haftada bir 6 kür şeklinde, uygulanmaktadır. Capesitabin ile oral 5-FU analogları konkurent olarak 45 Gy-180 cGy/fx'dan uygulanır. Metastatik veya

inoperabl pankreas kanserinde kemoterapi protokolü olarak tek başına capesitabin veya capesitabin ile birlikte gemitabin analogları kombine edilebilir. Ancak gemstabinli olan rejimler daha çok tercih edilmektedir. Lokal ileri pankreas kanserinde gemitabin ile birlikte erlotinib kombinasyonlarıda kullanılmaktadır. Bununla beraber lokal ilerlemiş pankreas kanserinde 5-FU ile konkurent yapılan radyoterapi tercih edilmektedir. Lokal ileri pankreas kanserinde survi açısında en iyi faydayı kemoradyoterapi sağlamaktadır.⁷¹

2.4.4.3. Lokal İlerlemiş Pankreas Kanserinde Tedavi

Rezeke edilemeyen lokal ileri pankreas kanserinde tek başına RT'nin rolü tartışmalıdır. RT lokal hastalığın progresyonunu yavaşlatır, ağrı, biliyer obstrüksiyon, kanama, barsak obstrüksiyonu gibi durumlarda palyasyon sağlar. Ancak bu olgularda uzak metastaz riski çok yüksek olup küratif tedavi olanağı yoktur.

Rezektibl ve metastatik hastalığı olan hastalar arasında bir prognoz gösterirler. Bu hastalar rezektibl olmayan ancak metastatikte olmamış olan T4, N1-N2 hastalar için tanımlanmaktadır. 5-fu ile yapılan kemoterapi-radyoterapi beraber ve her iki tedavinin tek başına kullanıldığı rejimler günümüzde uygulanmaktadır. Gemitabinin toksisitesinin az olması nedeniyle kemoterapatik ajan olarak ilk tercih edilendir. Gemitabin bazlı kemoterapi almış olan hastalarda kemoradyoterapinin ek yararı bilinmemektedir. Gemitabin, potent bir radyoduyarlaştırıcıdır ve kemoradyoterapide kullanımına ilgi artmaktadır. Konkurent radyakemoterapi uygulanan bu hastalarda ortalama medyan survi 9-13 aydır.⁵⁶ Adjuvan tedavi rejimleri inoperativ olan bu hastalarda da uygulanır.

2.4.4.4. Preoperatif Radyoterapi/Kemoterapi

Preoperatif RT'nin cerrahi öncesi doku oksijenlenmesinin daha iyi olması nedeniyle RT'nin daha etkili olması, cerrahi sırasında muhtemel tümör ekiminin önlenmesi, hastanın tedaviyi daha iyi tolere edebilmesi, başlangıçta rezeke edilemeyecek tümörü küçültüp rezeke edilebilir hale getirmesi gibi avantajları vardır. Neoadjuvan KRT çalışmalarında sınırdaki rezeke edilebilir olguların % 40-70'inin rezeke edilebilir duruma geldiği bildirilmektedir.^{75,76} Dezavantajları ise evreleme laparotomisi yapılmadığından belki de başlangıçta metastazı olan hastaya gereksiz yere RT

uygulanması, preoperatif tedavi sırasında ortaya çıkabilecek lokal progresyonun cerrahi şansını ortadan kaldırması, RT'ye bağlı toksisitelerin hastanın cerrahiye tolere etmesini güçleştirmesi, yara komplikasyonları gelişme riskinin artmasıdır.

2.5. Safra Kesesi Kanseri

2.5.1. Etiyoloji Epidemiyoloji

Safra yolu kanserleri, tüm kanserlerin % 2'sini oluşturur ve toplumdaki insidensi yılda 100.000'de 1-2 kadardır. Kadınlarda erkeklerden yaklaşık iki katı daha sık rastlanmaktadır. Hastaların çoğu 65 yaşın üzerinde olup, 40 yaşından önce nadirdir. Obezite, kronik tifo, ve paratifo, polipler (çapı 1cm'den büyükse), safra taşları (özellikle 3cm'den büyükse), ülseratif kolit safra kesesi karsinomu rizk faktörlerinden sayılabilir. Sadece çok az olgularda rezeke edilebilecek evrede safra kesesi karsinomu saptanır. Çoğu vaka kolesistektomi operasyonundan sonra tesadüfen yakalanmaktadır. Safra taşları olguların % 60-90'ında bulunur.⁵⁷

Belirgin bir etyolojik faktör saptanamamış olmakla birlikte, safra yolu kanseri riskini arttıran bazı hastalıklar bulunmaktadır. Primer sklerozan kolanjit, konjenital safra yolu kistleri, recurrent pyogenic cholangiohepatitis, safra yolu parazitleri (Clonorchis sinensis, opisthorchis viverrini cholangio-karsinoma riskini arttırmırlar).

2.5.2. Patoloji

Tüm safra yolu tümörlerinin % 40-60'ı hiler, % 20-30'u distal yerleşimli cholangiokarsinoma'lardır. Safra yolu kanserlerinin % 10 kadarıda intrahepatik safra kanallarından çıkar. Gelişim paterni açısından infiltrate ve eksofilik olarak ikiye ayrılır. Makroskopik olarak safra kesesi kanserleri üç tipte görülür:

- a) Sklerozan
- b) nodüler
- c) papiller.⁵⁷

Olguların çoğu sklerozan tip olup, periduktal dokularda daha sıklıkla görülür. Nodüller tip daha çok safra kesesi ön duvarında yerleşir ve kanal içine doğru büyüyerek, sert ve düzensiz kitleler şeklinde görülürler. Sıklıkla bu iki tipin özelliklerini

birarada gösteren nodüler ve sklerozan histolojiye rastlanır. Papiller tip % 10 oranında ve daha çok distal safra yolu tümörlerinde görülür.⁵⁸ Proksimaldeki papiller tümörler çoğunlukla papillomatozis veya koledok kisti gibi konjenital anomalilerle birlikte bulunurlar. Kolanjiokarsinomlar, normal görünümlü epitel altından kanal duvarı boyunca proksimalde 2 cm, distalde 1 cm yayılma eğilimindedir.

Safra kesesi karsinomlarını çoğu adenokarsinomdur. Bir kısmı papiller yapıda olup, iyi-orta derecede diferansiyasyon gösterir, diğerleri infiltratif ve az diferansiye ile indiferansiye tümörlerdir. Yaklaşık % 5'i skuamöz hücreli karsinomdur veya adenoskuamöz hücreli karsinomdur. Çok küçük bir kısmı karsinoid veya çeşitli mezenkimal özellikler gösterebilir.⁵⁹ Genel olarak safra kesesi karsinomlarını adenokarsinom, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve çok nadir görülen küçük hücreli karsinom şeklinde sınıflandırılmaktadır.

2.5.3. Evreleme Sistemi

Evrelemede *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* ve *Union Internationale Centrele Cancer (UICC)* tarafından ileri sürülen evreleme sistemi olan tümör, nod, metastaz (TNM) 7. Baskıya göre kullanılmıştır.

Primer Tümör

Tx: Primer tümör değerlendirilememekte

T0: Primer tümöre ait kanıt yok

Tis: Karsinoma insitu

T1: Tümör lamina proprea veya musküler tabakayı işgal etmiş

T1a: Tümör lamina propreayı işgal etmiş

T1b: Tümör musküler tabakayı işgal etmiş

T2: Tümör seroza veya karaciğer içine yayılımı olmadan perimusküler konnektif dokuyu işgal etmiş

T3: Tümör visseral peritona (seroza) ilerlemiş ve/veya karaciğer içine ilerlemiş ve/veya komşu diğer dokulara yayılmış (mide, duodenum, kalın barsaklar, pankreas, omentum, ekstrahepatik safra yolları)

T4: Tümör ana hepatik ven veya ana hepatik arteri tutmuş veya iki veya ikiden fazla ekstrahepatik organı tutmuş

Bölgesel Lenf Nodları

NX: Regional lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi

N0: Regional lenf nodu metastazı mevcut değildir

N1: Metastatik lenf nodları; sistik kanal, common safra kanalı, hepatik arter ve/veya portal ven etrafında bulunur.

N2: Metastatik lenf nodları; periaortik, perikaval, superior mesenterik arter ve/veya çölyak arter etrafında bulunur.

Uzak Metastaz

M0: Uzak metastaz mevcut değildir

M1: Uzak metastaz mevcuttur.

Evreleme Sistemi

TNM evrelemesine göre yapılmış olup tablo 5’de gösterilmiştir

Tablo 5. Safra kesesi kanserinde 2010 TNM evrelemesi ³⁴

Evre 0	Tis N0 M0
Evre I	TI N0 M0
Evre II	T2 N0 M0
Evre IIIA	T3 N0 M0
Evre IIIB	T1-3 N1 M0
EvreIVA	T4 N0/N1 M0
Evre IVB	N2/M1

2.5.4. Cerrahi Tedavisi

Safra kesesi kanseri kolelitiazis için yapılan rutin kolesistektomi vakalarının % 1’inden azında insidental olarak bulunmaktadır. Tis ve T1a tümörde yalnızca kolesistektomi ile tedavi edilebilirler. Ancak T1b kanserde musküler tabaka tutulumu olduğundan dolayı kolesistektomi sonrası adjuvan tedavi edilmelidir. T2 ve T3 olan hastalarda radikal rezeksiyon tercih edilir. İlerlemiş evrede nodal diseksiyonu içeren radikal kolesistektomi hepatik rezeksiyonunda içermelidir, ancak common safra yolu rezeksiyonu önerilmez. T3, T4 tümörde kaudal lob rezeksiyonunu gerektiren hepatektomiye de içeren operasyonu kapsamaması önerilmektedir.

Karsinom olduğu bilinen hastalara laporoskopik prosedürler kontrendikedir. Çünkü insizyon yerlerine ekilme rizki çok yüksektir. Ancak operasyon şansını yitirmiş metastatik inoperabl olan hastalarda tedavi protokolü için biyopsi yapılmaktadır.

Safra kesesi kanserlerinin küratif tedavi yöntemi cerrahidir. Ancak ameliyattan önce hastaların genel durumları ve kronik karaciğer hastalığı (portal hipertansiyon) gibi durumların varlığı değerlendirilmelidir. Safra yolu infeksiyonlarının varsa tanımı ve tedavisi yapılmalıdır.

Tümörün safra yolları içindeki yayılımı, vasküler yapıların tutulumu, karaciğerdeki lobar atrofi ve metastazların varlığı araştırılmalıdır. Karaciğer içi safra yollarının veya N2 lenf nodüllerinin tümör tarafından tutulumu, hematojen metastaz varlığı veya hilusdaki major damarların tümör tarafından invazyonu, rezeksiyon için kontrendikasyon oluşturur.⁶⁰

İntrahepatik ikincil safra kanallarının bilateral tutulumu, ana portal venin invazyonu veya tek taraflı intrahepatik portal venin invazyonu kontralateral hepatik lobar atrofisinin eşlik ettiği durumlarda olgu irrezektabl kabul edilir. Gelişmiş radyolojik tekniklere rağmen, operasyona alınan hastaların ancak % 20-50'sinde rezeksiyon mümkün olabilmektedir.^{60,61,62}

Cerrahinin amacı, negatif cerrahi sınırlar elde edecek şekilde, N1 lenf nodülleriyle birlikte tümörü rezeke etmek ve bilioenterik devamlılığı sağlamaktır. R0 (negatif cerrahi sınır sağlanan) rezeksiyonlar, % 50'den fazla 5-yıllık sürvi sağlayabilmektedir. R1 (pozitif cerrahi sınırlı) rezeksiyon uygulanmış hastaların medyan sürvisi ise, ortalama 20 ay civarındadır. Böylesi majör girişimlerin operatif mortalitesi % 5-7 kadardır.⁶³

Lenf nodu metatazi, perinöral invazyon, pozitif cerrahi sınır ve perihiler tümör kötü prognozla ilişkilidir.

2.5.4.1. Adjuvan Tedaviler

Safra kesesi kanserleri genel olarak kemoterapiye yanıt vermezler. Peritoneal ve lenfatik yayılım özelliği olan lokal ileri olgular radyoterapiye uygun değildir. Lenf nodu tutulumu olan, pozitif marjinli, perinöral invazyonu olan hastalarda adjuvan radyoterapi önerilir. pT1a olan hastalara basit kolesistektomi yeterlidir. T1b ve T2 hastalıkta eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapi protokolleri uygun olmaktadır. Küratif rezeksiyon sonrası tümör yatağının ve primer lenfatiklerin (portahepatik, perikoledok, pankreatikoduodenal) lokal kontrol ve sürvi açısından radyoterapi alması şarttır.⁷⁹

Adjuvan 5-fluorouracil ve mitomycin-C ile kemoterapi ve 45 Gy-180 cGy/fx'dan radyoterapi uygulanmaktadır. Evre III ve IV hastalık distant metataz açısından yüksek

rizklidir. Karaciğer, periton, akciğer metastazı sıklıkla yapar. Daha az sıklıkla yumurtalıklar, dalak, kemik ve diğer organ metastazları yapar.⁸¹ Lokal ileri unrezektabl olan bu hastalara kemoterapi önerilir. Ancak lokal ileri vakalarda birkaç aylık sürvi avantajı bildirilmiştir.^{64,65,66} İnfüzyonel 5-fu ve mitomycinli rejimlerde kullanılmaktadır. İnoperabl olan bu hastalara kombine infüzyon 5-FU, capesitabin, cisplatin, oxaliplatin, gemesitabin, docetaxal, leukovarin rejimleri içeren kemoterapi verilir.⁸¹

Evre IV olgularda uygulanan intraoperatif radyoterapi ile 3 yıllık sürvide anlamlı fark (% 10'a karşı % 0) elde edildiği bildirilmiştir.⁶⁷ İleri evre kanserlerde ayrıca regional (intraarteryel) veya intraperitoneal kemoterapi yöntemleri de denenmiş, fakat yüz güldürücü sonuçlar elde edilememiştir.⁶⁸ Nonrezektabl olgularda, tek başına kemoterapi veya radyoterapi bugün için sürvi avantajı sağlayamamakla birlikte, bu tedavi modaliteleri ile gelecekte daha iyi sonuçlar alınması ümit edilmektedir.

2.5.4.2. Palyatif kemoterapi

Tek ajan 5-fu ile (leukovarinle modifiye) mitomycin verilmektedir. 5-fu'ya cisplatin eklenmiş kombinasyonlar kullanılmaktadır. İnoperabl kanserlerde gemesitabin veya cisplatinle birlikte gemesitabinde kemoterapiyi tolere eden hastalara verilmektedir.⁸²

2.5.4.3. Palyatif cerrahi

Olguların çoğu inoperabl non-rezektabl olduğundan, bu hastalarda sarılık ve kaşıntının ortadan kaldırılması için palyatif cerrahi girişimler uygulanmaktadır. Cerrahi palyasyon için, intrahepatik safra kanalları yoluyla bilio-enterik anastomozlar kullanılabilir. Palyasyon için gastrojejunostomi, Roux-en Y hepatikojejunostomi sık yapılan operasyonlardır.

Biliyer obstriksiyon ve kolanjit morbidite ve ölümün sık nedenidir. Eğer prognoz kötü ise ve cerrahi planlanmış ise plastik stend yerleştirilir. Metalik stendlerin komplikasyon oranı düşüktür (enfeksiyon veya tıkanma) fakat daha pahalıdır. Stend açıklığını korumaya yönelik hastalara ursodeoksikolik asit verilmelidir. Eğer obstriksiyon aşağıdan endoskopik olarak açılmaz ise perkutan trashepatik kolenjiografi

ile eksternal biliyer direnaji görüntülemek için denenebilir ve ondan sonra striktür içine stent yerleştirilir.

2.6. Üst Gastrointestinal Sisteme Uygulanan Radyoterapinin Yan Etkileri

Yan etkileri akut ve kronik olmak üzere iki şekilde incelenir.

Akut yan etkiler: İshal, Bulantı-kusma, İştah azalması ve kilo kaybı, ağrı, anoreksiya, klinik wasting sendromu, geçici transaminazlarda yükselme, cilt reaksiyonlar, kemik iliği toksisitesi, hematemez, melena, abdominal distansiyon, subakut veya akut obstriksiyon, perferasyon, transfizyon gerektiren gastrointestinal kanama, cerrahi barsak diversiyonu veya tüp dekompresyonu gerektiren gastrointestinal ağrı.

Geç yan etkiler: Cilt atrofisi, ciltteki pigmentasyon değişimi, deri altı dokunun kalınlaşması, spinal korda L'Hermitte's sendromu, isal karın içi krampları, barsak obstriksiyonu, nekroz, perferasyon, albiminüri, renal fonksiyon bozukluğu, bulantı, dispepsi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma veya anormallik, serum albüminde düşme, ödem veya asit.

2.6.1. Akut Yan Etkiler

Tablo 6. RTOG akut radyasyon hasarı⁶⁹

Doku	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Deri	Kuru eritem, kılların dökülmesi, kuru deskuomasyon, folikül gelişimi	Hassas eritem, yas deskuomasyon, orta dereceli ödem	Birleşen yaş deskuomasyon, deri katlantıları, çukurlaşan ödem	Ülserasyon, hemoraji, nekroz
Gastrointestinal sistem	Antiemetik gerektirmeyen bulantı, % 5 veya altında kilo kaybı, analjezik gerektirmeyen karın ağrısı	Antiemetik gerektiren bulantı, % 15 veya altı kilo kaybı, analjezik gerektiren karın ağrısı,	% 15'in üzerinde kilo kaybı, nasogastrik parenteral beslenme gereksinimi, hematemez veya melena abdominal distansiyon, radyolojik olarak gösterilen barsak loop	İleus, subakut veya akut obstriksiyon, perferasyon, transfüzyon gerektirecek gastrointestinal kanama, tüp dekompresyonu gerektirecek abdominal ağrı veya barsak diversiyonu

2.6.2. Kronik Yan Etkiler

Tablo 7. RTOG kronik radyasyon hasarı⁶⁹

Doku	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Deri	Az derecede atrofik pigmentasyon, biraz saç kaybı	Yama şeklinde atrofi, orta dereceli telenjektazi, total saç kaybı	Göze çarpan atrofi, gross telanjektazi	Ülserasyon
Barsaklar	Orta dereceli diyare, kramp, günde 5 kez defekasyon yapmak, az oranda rektal akıntı, kanama	Günde beşin üzerinde defekasyon, orta dereceli diyare, kolit, aşırı rektal akıntı, intermitant kanama	Operasyon gerektirecek obstrüksiyon veya kanama	Nekroz, perferasyon, fistül
Spinal kord	Orta dereceli L' Hermittes' sendromu	Şiddetli L' Hermittes' sendromu	Kort hizasında veya altında görünen nörolojik semptomlar	Mono, para kuadriparepleji
Karaciğer	Orta derecede halsizlik, bulantı, az oranda karaciğer fonksiyon testlerinde artma	Orta dereceli semptomlar ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, serum albumini normal	Karaciğer fonksiyon yetmezliği, kan albumi düşüklüğü, öden veya asit	Karaciğer nekrozu hepatik koma, ensefalopati
Böbrek	Geçici albuminüri, orta dereceli renal fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon yok	Persistan albuminüri, orta dereceli hipertansiyon, anemi yok, orta dereceli renal fonksiyon bozukluğu	Şiddetli albuminüri, ileri derecede hipertansiyon, Hb seviyesi 10'un altında, şiddetli renal yetmezlik	Malign hipertansiyon, üremik koma

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilimdalı Polikliniğine Mart 2011 ile Mayıs 2012 tarihleri arasında başvuran mide kanseri, pankreas kanseri ve safra kesesi kanseri tanısı almış, eş zamanlı kemoradyoterapi yapılan hastalar alındı. Tümörlerin evrelemesi *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* 7. baskıya göre yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın onama formları alınmıştır.

Hastaların tedavi öncesinde organ hasarını gösteren serum markerları olan AST, ALT, LDH, kreatinin seviyelerine bakıldı. Radyoterapi başlangıcından sonraki her hafta serum markerleri değerlendirildi. Radyoterapi bitiminden üç ay sonra da transaminazlara ve kreatinine bakıldı. Hastaların organ hasarını gösteren markerleri Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Merkez Labaratuarında çalışılmıştır. Serum markerleri için 5cc'den az olmamak üzere kan biyokimya tüplerine alındıktan sonra günlük olarak emzimatik reaksiyon testi ile *Beckman Coulter Modular Sistem (Clinikal DXC 800)* marka makinalarda çalışıldı.

Hastaların proinflatuar serum sitokinleri olan TNF alfa, IL-1, IL-6, IL-8 düzeylerini bakmak için: Radyoterapiye başlamadan önce, radyoterapinin akut etkilerinin görüldüğü son haftada (5-7. hafta) haftada ve radyoterapi bitiminden üç ay sonra kronik etkilerine bakmak amacıyla 5cc'den az olmamak kaydıyla serum tüpüne hastaların kanları alındıktan sonra 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve çalışma gününe kadar -70⁰c'de dondurularak bekletildi.

Çalışma gününden 12 saat önce serum örnekleri sporlara dizildi ve çalışma kitleri ile birlikte oda ısısında bir gece bekletildi. IL-1, IL-6, IL8, TNF-alfa testleri Sandwich ELİSA yöntemi ve Cbiosence (Austria) marka mikro ELİSA kitleri kullanılarak çalışıldı.

Hastaların Grelin hormonu salınım düzeylerini karşılaştırmak amacıyla Grelin çalışması için: Radyoterapiye başlamadan önce, radyoterapinin akut etkilerinin görüldüğü son haftada ve radyoterapi bitiminden üç ay sonra kronik etkilerine bakmak amacıyla 5cc'den az olmamak kaydıyla EDTA'lı tüplere tam kanları alındı ve 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek plazması ayrıldı. 1ml plazma üzerine 1ml buffer A

solüsyonu eklendi. 10.000 devirde 4⁰c'de santrifüj edilerek peptidleri elde edildi. Çalışma gününe kadar elde edilen peptidler -70⁰'de derin dondurucuda dondurularak bekletildi. Çalışma gününden 12 saat önce peptid örnekleri sporlara dizildi ve Grelin kiti ile birlikte bir gece oda ısısında bekletildi.

Grelin, IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa değerleri kitlerin kullanım klavuzuna göre pg/ml olarak belirlenmiştir.

Grelin tayini içinde yine mikro ELİSA yöntemiyle ve *Phenix Pharmaceuticallis (Germany)* marka kit kullanılarak çalışıldı. Bu çalışmalar içinde yıkama işlemlerinde Bio Tek-elx50 (USA) cihazı, okuma işlemleri içinde Tecan (Austria) mikro ELİSA okuyucusu kullanıldı. Plazma ve serumda bakılan tüm testler Çukurova Üniversitesi Merkez Labaratuar sorumlusu **Prof. Dr. Akgün Yaman** tarafından yürütülmüştür.

Hastaların tedavileri boyunca her hafta ve tedavileri bitiminden sonraki üçüncü ayda RTOG toksisite skalasına göre gradlaması yapıldı. Çalışmaya hastaların onayı alınmak üzere toplam 30 hasta dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet, yaş, tanı tarihi, tanının histolojisi, telefon numaraları, komorbid durumları, boy, kilo, tanı anındaki TNM evreleri, operasyon tipi, operasyondan sonraki TNM evreleri, görüntüleme yöntemleri, kemoterapi rejimleri ve kemoterapiye başlangıç ve bitiş zamanlar, Radyoterapiye başlama ve bitiş tarihi ve dozları, AST-ALT-LDH ve kreatinin haftalık ölçümleri, Grelin, TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 değerleri ve RTOG skalasına göre radyoterapi toksisitesinin haftalık gradlamaları kaydedilmiştir.

Çalışmaya kolesistektomi ile tanısı konmuş safra kesesi kanseri olan beş hasta dahil edilmiştir. Bu hastalardan ikisi EII olup diğerleri EIII'dür. Safra kesesi kanserli olan hastaların hepsi adeno kanser olarak rapor edilmiştir.

Pankreas kanseri tanısı konmuş dokuz hasta çalışmaya dahil edilmiş olup iki tanesine Whipple ameliyatı yapılmış olup diğerleri opere edilmemiştir. Bu hastaların üç tanesi epidermoid kanser olup diğerleri adeno kanserdir. Pankreas kanserli üç adet hasta EIB, iki adet hasta EIIB, dört hasta EIII'dür.

Toplam 16 tane mide karsinomlu olgu çalışmaya alınmış olup; medikal inoperabl olarak bir adet EIIIA mide kanserli hasta mevcuttur. Parsiyel gastrektomili EIB ve EIIB olmak üzere iki hasta tedaviye alınmıştır. Total gastrektomili EIB iki hasta, EIIA

bir hasta, EIIIA dört hasta, EIIIB dört hasta, EIIIC iki hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 15 hastamız adeno kanser tanılı olup 1 tanesi taşlı yüzük hücreli kanserdir. Radyoterapi bitiminden bir ay sonra EIIIC olan bir hastamız eksitus olmuştur. Diğer hastalarımızın takiplerinde hiçbir sorun yaşanmamıştır.

Kemoterapi Uygulanması

Beş tane evre II ve III safra kesesi karsinomlu olguya NCCN veritabanına dayanılarak 225 mg/m²/gün dozda 5 günlük infüzyon ile 5-Fluorourasilli kemoradyoterapi protokolü eş zamanlı olarak uygulandı, hastalar hafta sonu kemoradyoterapi almadı.

Toplam 9 pankreas karsinomlu olgumuzdan iki tanesi Whipple ameliyatı olmuştur. Evre IIB ve evre IB olan 2 hastaya cisplatin 20 mg/m² haftada 1 radyoterapi ile eş zamanlı olarak uygulandı. Diğer hastalar inoperabl olarak kabul edilmiş olup NCCN veritabanı göz önüne alınarak 1 hastaya 225 mg/m²/gün dozda 5 günlük infüzyon ile 5-Fluorourasilli kemoradyoterapi protokolü, diğer 6 hastaya ise cisplatin 25 mg/m² haftalık olarak radyoterapi süresince uygulandı.

Mide karsinomlu 16 hastamızın, 13 tanesi total gastrektomili, 2 tanesi parsiyel gastrektomili, 1 tanesi medikal olarak inoperabl idi.

Total gastrektomili 13 hastanın 8 tanesine NCCN veritabanına dayanılarak adjuvant FUFA de Gramond protokolü (1 kür 5-FU 425 mg/m²/gün+folinik asit 20 mg/m²/gün 1-5 gün ve 3 hafta sonrasında aynı dozda 5-FU+folinik asit kemoradyoterapi ile beraber 1-4 ve 33-35. günlerde ve 4 hafta sonra tekrar 2 kür 5-FU 425 mg/m²/gün+folinik asit 20 mg/m²/gün 1-5 gün) uygulandı. Diğer 5 hastaya ise adjuvant Mac Donald protokolü (1 kür 5-FU 1000 mg/m²/gün+folinik asit 200 mg/m²/gün 1-2. gün, sonrasında 5-FU 225 mg/m² 1-5 gün kemoradyoterapi olarak eş zamanlı, 4 hafta sonrasında 2 kür daha 5-FU 1000 mg/m²/gün+folinik asit 200 mg/m²/gün 1+2. gün) uygulandı.^{55,87}

Parsiyel gastrektomili 2 hastanın biri evre IB olup FUFA de Gramond protokolü uygulandı, diğer hasta ise evre IIB idi ve adjuvant cisplatin 20 mg/m² 1. gün ve 5-FU 150 mg/m² 1-5 gün olarak kemoradyoterapi olarak uygulandı.⁸⁸

Medikal olarak inoperabl kabul edilen 1 hastaya ise 3 kür DCF (dosetaksel 75 mg/m² 1. gün, cisplatin 75 mg/m² 1. gün, 5-FU 750 mg/m² 1-5 gün) kemoterapisi, 3

hafta sonrasında cisplatin 20 mg/m² haftada 1 ve 5-FU 150 mg/m² 1-5 gün radyoterapi ile beraber kemoradyoterapi protokolü olarak uygulanmıştır.⁸⁹

Radyoterapi Uygulanması

Hastaların CT simleri *Siemens Somatom* marka bilgisayarlı tomografide yapıldı. Varian Eclipse 8.6 planlama sistemi ile konturları çizildi ve fizik hesapları yapıldı. Fizik planlamada 6MV ile 18MV X ışınları kullanıldı. 3D konformal tedavi cihazı olan D-2300CD yüksek enerjili LINAC cihazında hastalar tedavi oldular.

Mide radyoterapisinde tümörün yerleşim yeri ve evresine bağlı olarak perigastrik lenf nodları, çölyak lenf nodları, pery pankreatik, suprapankreatik lenf nodları, porta hepatis, dalak hilusu, pankreatikoduodenal, periösefajiyal, mediastinal lenf nodları ve klipsli alanlar tedavi sahasına dahil edilmiştir. Kritik organlar olarak böbrekler, medulla spinalis, karaciğer, kalp, akciğer, dalak, ince barsak ve kalın barsaklar çizilmiştir.

Pankreas radyoterapisinde : pankreas başında olan tümörlerde regional lenf nodları olan, pankreatikoduodenal lenf nodları, porta hepatis, çölyak lenf nodları, suprapankreatik lenf nodları, duodenal loop ve klipsli alanlar hedef volümüne dahil edilmiştir. Pankreasın kuyruğu veya gövdesinde olan tümörlerde tedavi sahasına pankreatikoduodenal, lateral suprapankreatik lenf nodları, dalak hilusu ve lenf nodları dahil edilmiştir. Kritik organlar olarak mide, böbrekler, ince ve kalın barsaklar, dalak, karaciğer, medulla spinalis, kalp, akciğer çizilmiştir.

Safra kesesi kanserlerinde hepatik arter ve portal ven, tümör yatağı, klipsli alanlar, sistik ve perikoledok lenf nodları, pankreatikoduodenal lenf nodları dahil edilmiştir. Kritik organ olarak mide, böbrekler, karaciğer, dalak, akciğer, kalp, ince ve kalın barsaklar çizilmiştir.

Planlamada Grad 2-3-4 toksisite meydana gelmemesi için ince barsak dozu total barsak volümünün % 25'in altında olan kısmının 45 Gy'in altında olması hedeflendi benzer şekilde spinal kordun 44 Gy, kalbin % 33 volümünün 60 Gy'in altında olması, midenin % 25'lik volümünün 45 Gy'in altında olmasına, karaciğerin % 33'lük volümünün 35 Gy'in altında olmasına, böbreklerde % 33'lük volümün 50 Gy'in altında olmasına, dalağın % 100'lük volümünün 15-20 Gy'in altında olmasına, kalın barsağın % 33'lük volümünün 5 5Gy'in altında olmasına, akciğerin % 40'lik volümünün 20

Gy'in altında olmasına özen gösterilmiştir. Birinci hedef olarak bu dozlar daha sonra tablodaki değerler göz önüne alınarak planlama yapılmıştır.^{83,84,85,86}

Tedavi dozu Faz I'de tümöre, bölgesel lenf nodlarına, klipsli alanlara 45 Gy (1.8 Gy/fx/gün), seçilmiş riskli hastalara FazII'de boost ile 5-10 Gy (1.8 Gy/fx/gün) verildi. İzlemleri tedavilerini bitiminden üç ay sonra yapılmıştır.

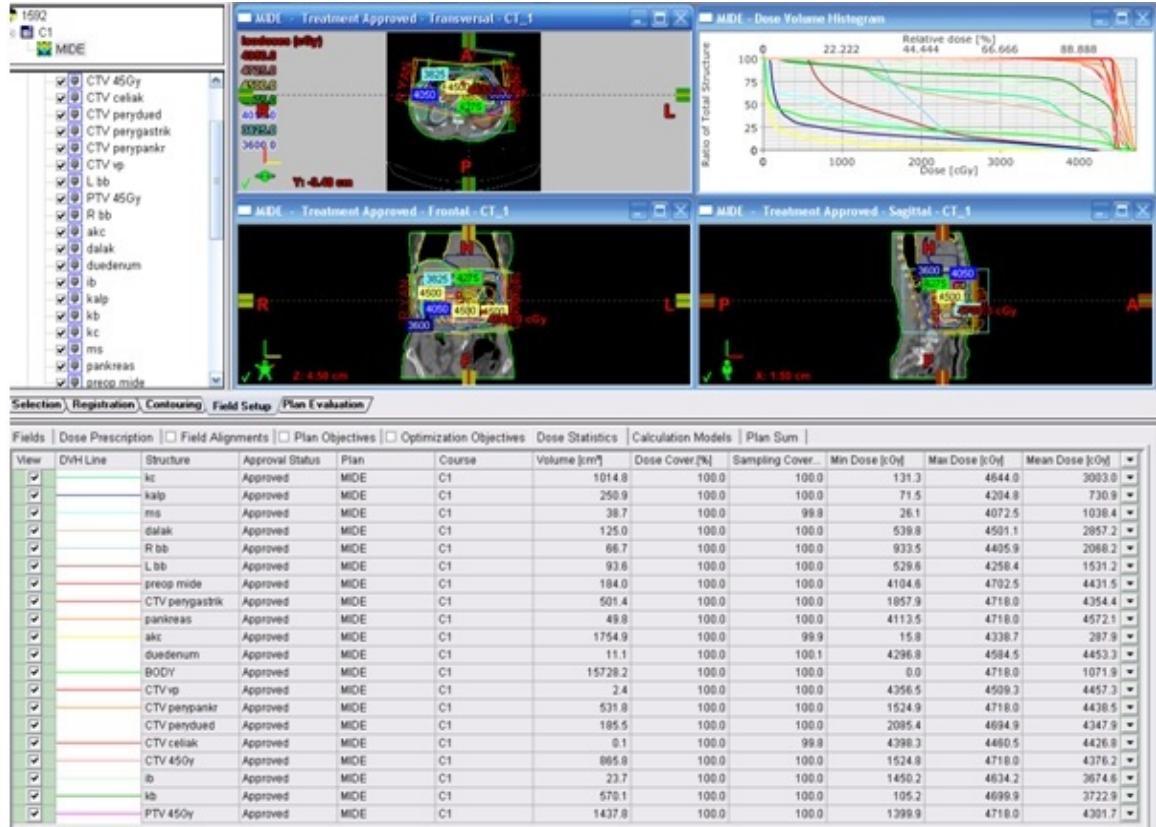
Tablo 8.Hastalarda kullandığımız riskli organ volümleri^{83,84,85,86}

ORGAN	VOLÜM (cc)	TOPLAM DOZ (Gy)	MAKSİMUM DOZ (Gy)
Kalp	% 33	60	-
Kalp	% 67	45	-
Kalp	% 100	40	-
Böbrek	% 33	50	-
Böbrek	% 67	30	-
Böbrek	% 100	23	-
Böbrek	% 10	18	20
Karaciğer	% 50	35	-
Karaciğer	% 100	30	-
İnce Bağırsak	% 2	50	54
İnce Bağırsak	% 25	45	54
Medulla Spinalis	-	-	45
Medulla Spinalis	0.03	48	-
Mide	% 2	50	54
Mide	% 25	45	54

Tablo9. Hastalarda kullandığımız hedef volümlerin dozu^{83,84,85,86}

Hedef Hacimler	İlk Kriter: İdeal	İkinci Kriter: Kabul Edilebilir
GTV	% 100 GTV $\geq$ % 98 verilen doz	GTV < % 1 GTV < % 95 doz
PTV	% 100 PTV $\geq$ % 95 verilen doz	< % 5 PTV < % 100 doz < % 1 PTV < % 93 doz

Hastaların DVH analizleri aşağıda gösterilen örneklerdeki gibi yapılmıştır.



Şekil 5. Mide adeno karsinomu adjuvan Radyoterapi verilen hastanın DVH görüntüsü



Şekil 6.Pankreas adeno karsinomundan Radyoterapi verilen hastanın DVH görüntüsü

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 19.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Önce Sonra gibi Normal dağılım göstermeyen iki sayısal ölçümü karşılaştırmada Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Aynı bireyler üzerinde farklı zamanlarda yapılan sayısal ölçümlerinin zaman içindeki değişimini karşılaştırmada Tekrarlı ölçümler analizi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya mide kanseri tanısı almış 16 hasta ile pankreas ve safra kesesi kanseri tanısı almış 14 hasta olmak üzere toplam 30 hasta dahil edilmiştir. Mide grubunun kiloları 69.3 ± 8.98 olup pankreas ve safra kesesi kanseri olan grubun kiloları 71.8 ± 9.31 olup bu iki grubun kiloları arasında istatistiki olarak anlamlı fark gözlenmemiştir $p=0.608$. Mide grubunun boyu 1.66 ± 7.80 olup, pankreas ve safra kesesi kanseri olan grubun boyları 1.64 ± 7.12 olup bu iki grubun boyları arasında istatistiki olarak anlamlı fark gözlenmemiştir $p=0.667$. Olguların % 50'si kadın % 50'si erkektir takip süresi radyoterapi sonrası 3 aydır. TNM evresine göre E1b % 16.7 hasta, E2a % 30 hasta, E3'ü % 53.3 olmak üzere bunların E3a 11 hasta, E3b 4 hasta, E3c 2 hasta olmak üzere çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların tanı anındaki radyolojik görüntüleri CT % 53.3, MR %30, PET-CT % 16.7 ile yapılmıştır. Opere edilmeyen 8 hasta olup, 2 hastaya whiple ameliyatı, 2 hastaya parsiyel gastrektomi, 13 hastaya total gastrektomi, 5 hastaya kolesistektomi ameliyatı uygulanmıştır.

Tablo10. Hasta Özellikleri

Toplam Hasta Sayısı	30
Cinsiyet	
Kadın	% 50
Erkek	% 50
Evre	
E1-b	% 16.7
E2-a	% 30
E-3	% 53.3
Histopatoloji	
Adeno	% 86.7
Squamoz	% 13.3
KT Rejimi	
5-FU	% 20
FUFA	% 33.3
Mac Donald	% 16.7
Cys-DCF	% 3.3
Cysplatin	% 26.7
Ortalama RT Dozu	46.5 Gy
İzlem Süresi	3 ay

Tablo 11. Grelin ve sitokinlerin Radyoterapi öncesi, Radyoterapinin 5-7. Haftalarında ve Radyoterapi bitiminden 3 ay sonraki kontrollerindeki ölçümleri arasındaki ilişkiyi gösteren tablo

	Pre RT Ort.±SS median (min max)	RT 5-7 hafta Ort.±SS median (min max)	RT sonrası 3. ay kontrol Ort.±SS median (min max)	p değeri
Grelin	732±423 1000 (0.8-1000)	226±400.6 9 (0.4-1000)	510.8±476 820 (0.7-1000)	<0.001
TNF- alfa	2.3±16 2 (0.00-13)	3.6±4.8 2 (5-17)	3±5 0.6 (0.0-15)	<0.001
IL-1	3.5±3.5 3 (3-10)	6±3 5 (2-12)	3.7±2.3 4 (1-11)	<0.001
IL-6	2.7±1.4 3 (1-9)	3.7±1.19 3.65 (1.5-8.6)	2.8±0.858 3 (1-5)	<0.001
IL-8	29.7±16 31(10-89)	42±14 37 (26-89)	31.5±12 33 (11-59)	<0.001

Grelinin radyoterapi öncesinde, radyoterapinin 5-7. haftasındaki ve tedavi sonrası üçüncü aydaki değerleri sırasıyla 732±423, 226±400.6, 510.8±476 olarak bulunmuştur. Buradaki değişimin, istatistiksel olarak tüm hastalarda zaman içinde farklılık göstermesi anlamlı bulunmuştur (Tablo 11) p<0.001.

TNF-alfa'nın radyoterapi öncesinde, radyoterapinin 5-7. haftasında ve tedavi sonrası üçüncü aydaki değerleri sırasıyla 2.3±16, 3.6±4.8, 3±5 olarak bulunmuştur. Buradaki değişimin, istatistiksel olarak tüm hastalarda zaman içinde farklılık göstermesi anlamlı bulunmuştur (Tablo 11) p<0.001.

IL-1'in radyoterapi öncesinde, radyoterapinin 5-7. haftasında ve tedavi sonrası üçüncü aydaki değerleri sırasıyla 3.5 ±2.5, 6±3, 3.7 ±2.3 olarak bulunmuştur. Buradaki değişimin istatistiksel olarak tüm hastalarda zaman içinde farklılık göstermesi anlamlı bulunmuştur (Tablo 11) p< 0.001.

IL-6'nın radyoterapi öncesinde, radyoterapinin 5-7. haftasında ve tedavi sonrası üçüncü aydaki değerleri sırasıyla 2.7±1.4, 3.7±1.19, 2.8±0.858 olarak bulunmuştur. Buradaki değişimin istatistiksel olarak tüm hastalarda zaman içinde farklılık göstermesi anlamlı bulunmuştur (Tablo 11) p<0.001.

IL-8'in radyoterapi öncesinde, radyoterapinin 5-7.haftasında ve tedavi sonrası üçüncü aydaki değerleri sırasıyla 29.7±16, 42 ±14, 31.5±12 olarak bulunmuştur. Buradaki değişim istatistiksel olarak zaman içinde farklılık göstermesi anlamlı bulunmuştur (Tablo 11) p<0.001.

Tablo12. AST, ALT, LDH, Kreatinin değerlerinin radyoterapi öncesi ve radyoterapi sırasındaki haftalık ölçümleri ve radyoterapi sonrası 3. aydaki değerlerinin zaman içindeki farklılığını gösteren tablo

	pre	1.hafta	2.hafta"	3.hafta	4.hafta	kontrol	p
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort. ±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	
	median (min max)	median (min max)	median (min max)	median (min max)	median (min max)	median (min max)	
AST	23±7.7	26.5±9.3	28±9	24±8	24±8	28±9	0.041
	23 (12-36)	25 (12-40)	26 (12-40)	25 (11-35)	23 (11-36)	31 (11-38)	
ALT	26.3±7.9	29±11,3	28±9	30±7	29±8	28±8	0.527
	27 (10-39)	26 (10-63)	30 (12-39)	32 (16-38)	32 (38-14)	28 (15-40)	
LDH	126.9±50.7	123±61	105±55	113±43	99±52	116±46	0.018
	130 (25-190)	134 (23-190)	105 (24-190)	123 (32-189)	99 (22-184)	120 (22-178)	
Kreatinin	0.70±0.10	0.60±0.18	0.82±0.273	0.70±0.172	0.75±0.17	0.769±0.17	0.014
	0.70 (0.50-1)	0.65 (0.40-1)	0.80 (0.50-1)	0.8 (0.5-1)	0.7 (0.50-1)	0.70 (0.5-1)	

AST'nin Radyoterapi öncesi, radyoterapi sırasındaki haftalık ölçümleri ve radyoterapi sonrası kontroldeki ölçümleri sırasıyla 23±7.7, 26.5±9.3, 28±9, 24±8, 28±9 olarak bulunmuştur. Buradaki değişimin istatistiksel olarak tüm hastalarda zaman içinde değişim göstermesi anlamlı bulunmamıştır (Tablo 12) p=0.041.

ALT'nin radyoterapi öncesi, radyoterapi sırasındaki haftalık ölçümleri ve radyoterapi sonrası kontroldeki ölçümleri sırasıyla 26.3±7.9, 29±11.3, 28±9, 30±7, 29±8, 28±8 bulunmuştur. Buradaki değişimin istatistiksel olarak tüm hastalarda zaman içinde farklılık göstermesi anlamlı bulunmamıştır (Tablo 12) p=0.527.

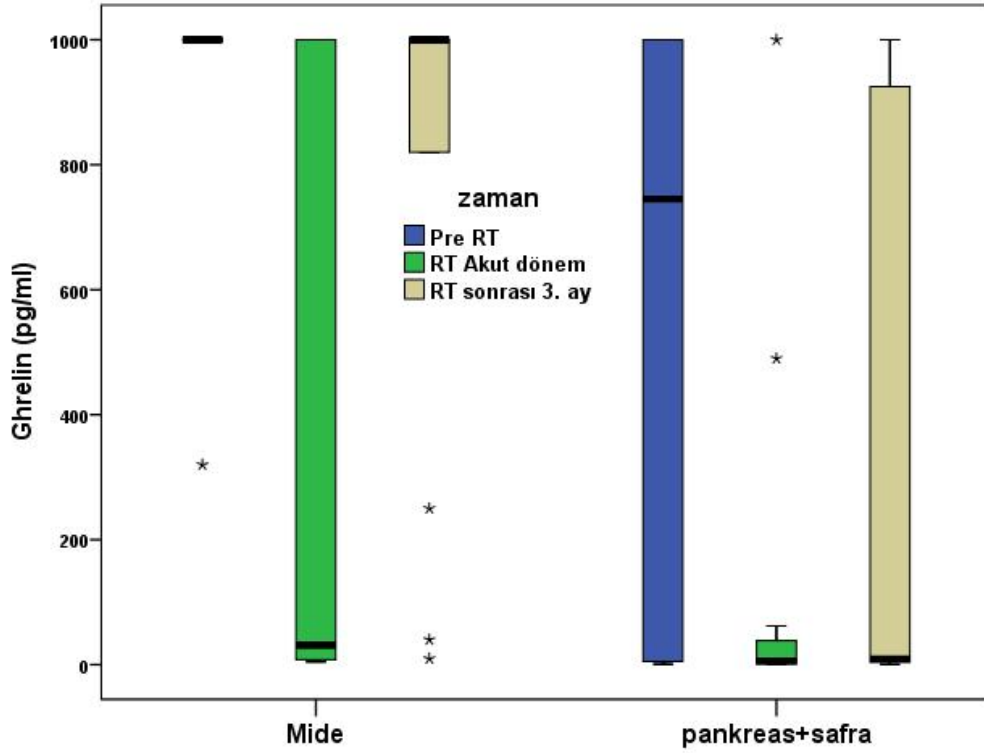
LDH'nin radyoterapi öncesi, radyoterapi sırasındaki haftalık ölçümleri ve radyoterapi sonrası kontroldeki ölçümleri sırasıyla 126.9±50.7, 123±61, 105±55, 113±43, 99±52, 116±46 bulunmuştur. Buradaki değişimin istatistiksel olarak tüm hastalarda zaman içinde değişim göstermesi anlamlı bulunmamıştır (Tablo 12) p=0.018.

Kreatin'nin radyoterapi öncesi, radyoterapi sırasındaki haftalık ölçümleri ve radyoterapi sonrası kontroldeki ölçümleri sırasıyla 0.7±0.1, 0.6±0.18, 0.82±0.273, 0.7±0.1721, 0.75±0.17, 0.769±0.17 bulunmuştur. Buradaki değişim istatistiksel olarak tüm hastalarda zaman içinde değişim göstermesi anlamlı bulunmamıştır (Tablo 12) p=0.014.

Tablo13. Mide ve diğer grubun Radyoterapi öncesi, RT 5-7. haftasındaki ve RT bitiminden üç ay sonrasındaki Grelinin ve sitokinlerin ölçümünü gösteren tablo

		Pre RT Ort.±SS median (min max)	RT 5-7 hafta Ort.±SS median (min max)	RT sonrası 3. ay kontrol Ort.±SS median (min max)	p zaman	P zaman x grup
Grelinin	Mide	951±182 1000 (320-1000)	366.6±485.5 31(5-1000)	755.3±383.4 1000 (10-1000)	<0.001	0.312
	Diğer	540±483 745 (93-1000)	103.8±267.6 6 (267-1000)	312.1±459.8 9 (0.7-1000)	0.002	
	p	0.015	0.019	0.009		
TNF-alfa	Mide	0.628±1.76 0.1000 (0.00-6.7)	1.2±1.2 0.850 (0.0-4.1)	0.38±0.36 0.50 (0.0-0.9)	0.078	0.094
	Diğer	3.6±4.7 1.2 (0.00-13)	5.7±5.7 5 (0.0-17)	4.2±5.3 2 (0.0-15)	0.001	
	p	0.031	0.047	0.040		
IL-1	Mide	2.1±0.80 2 (1-3.5)	4.4±2.2 3.4 (1.5-8.3)	3±1 3 (1-6)	0.001	0.223
	Diğer	4.7±2.9 4.3 (1-10)	6±2.9 6.5 (1.6-11.2)	4.3±2.8 4 (1-11)	0.022	
	p	0.010	0.131	0.374		
IL-6	Mide	2.2±0.69 2.5 (1.2-3.4)	3.7±0.60 3.7 (3-5)	2.8±0.72 3 (1-4)	<0.001	0.039
	Diğer	3.2±1.7 2.6 (1.1-8.5)	3.7±1.5 3.5 (1.5-8.6)	2.8±0.97 3 (1-5)	0.058	
	p	0.120	0.473	0.779		
IL-8	Mide	23.4±10 20.7 (10.2-44)	41.7±12.4 38 (27-77)	31±13.1 32 (10-59)	0.006	0.079
	Diğer	35.3±18.3 34 (15-89)	41.7±15.3 36 (26-89)	31.9±10.1 32 (12-49)	0.069	
	p	0.031	0.608	0.880		

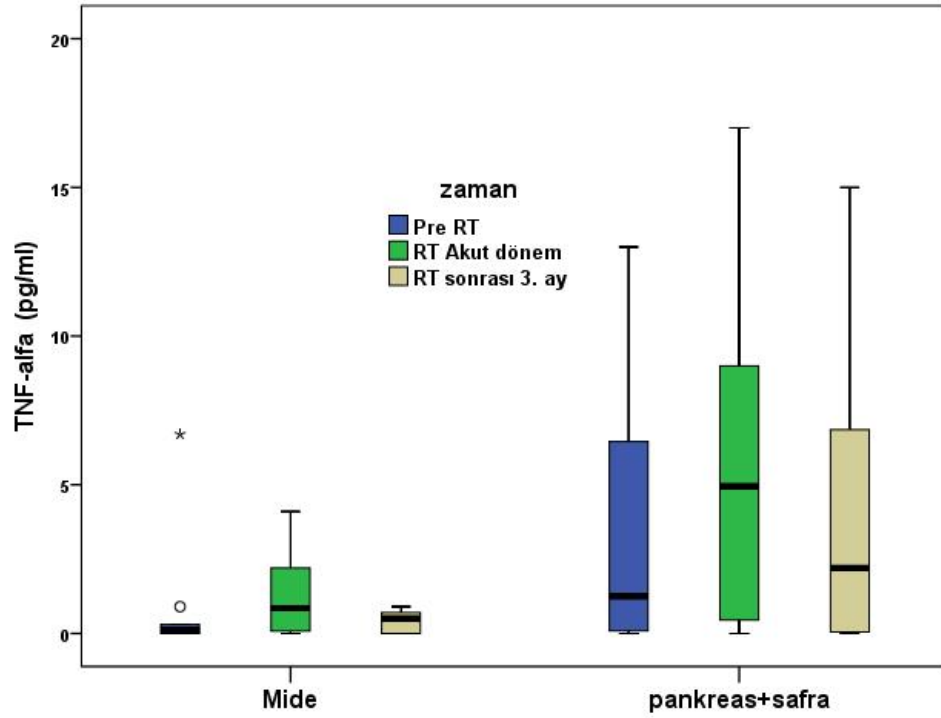
Grelinin mide grubundaki radyoterapi öncesi, radyoterapinin 5-7. haftalarındaki ve radyoterapi sonrası 3. Aydaki ölçümleri sırasıyla 951±182, 366.6±485.5, 755.3±383.4 olarak bulunmuştur. Buradaki zaman içindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur p=0.001. Diğer gruptaki radyoterapi öncesi, radyoterapinin 5-7. haftalarındaki ve radyoterapi sonrası 3. Aydaki ölçümleri sırasıyla 540±483, 103.9±267.6, 312.1±459.8 olarak bulunmuştur. Buradaki zaman içindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur p=0.002. Grelinin mide ve diğer grubun her üç ölçüm noktasındaki değerleri istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. P değerleri sırasıyla p=0.015, p=0.019, p=0.009'dır. Her iki grupta da zaman içindeki değişimleri benzer seyretilmektedir (Tablo 13) p=0.312'dir.



Şekil 7. Grelin değerlerinin ölçüm zamanı ve tanı gruplarına göre Boxplot grafiği

Grelin değeri radyoterapinin akut yan etkilerinin başladığı dönemde pankreas ve safra kesesi grubundaki hastalarda, mide grubunun değerlerine nazaran medyan değeri daha düşük olup, radyoterapinin kronik etkilerinin başladığı dönemde de yine mide grubundaki hastalara nazaran medyan değeri daha düşük seyretmektedir şekil 7.

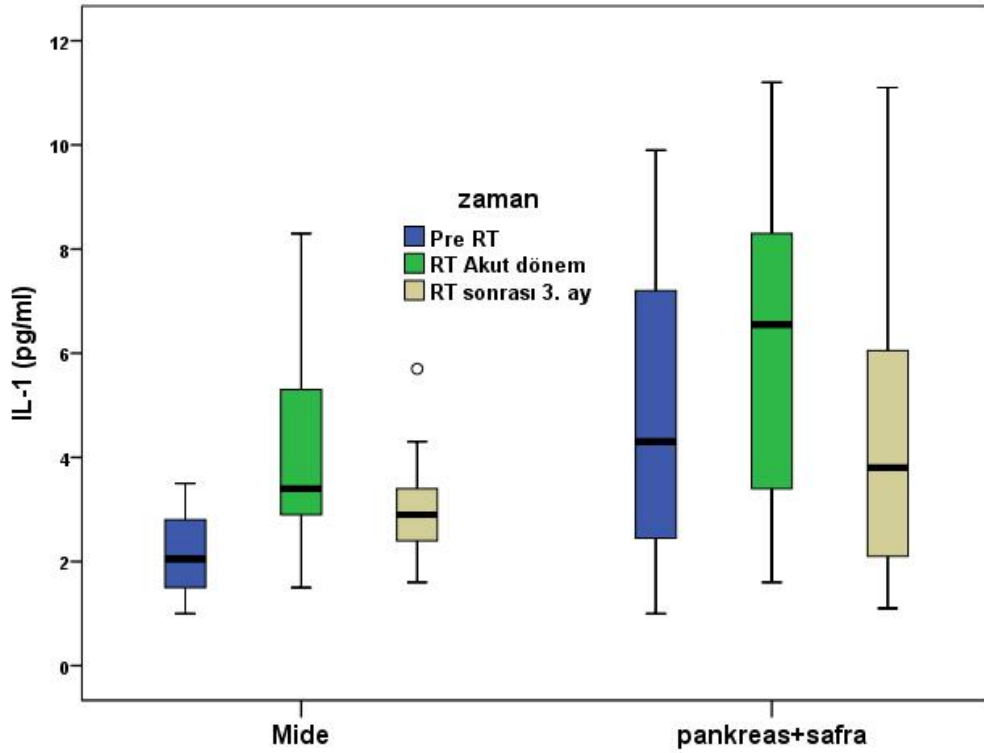
TNF-alfa'nın mide grubundaki radyoterapi öncesi, radyoterapinin 5-7. haftalarındaki ve radyoterapi sonrası 3. aydaki sırasıyla 0.628 ± 1.76 , 1.2 ± 1.2 , 0.38 ± 0.36 olarak bulunmuştur. Buradaki zaman içindeki değişim istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulunmuştur $p=0.078$. Diğer gruptaki radyoterapi öncesi, radyoterapinin 5-7. haftalarındaki ve radyoterapi sonrası 3. aydaki sırasıyla 3.6 ± 4.7 , 5.7 ± 5.7 , 4.2 ± 5.3 olarak bulunmuştur. Buradaki zaman içindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur $p=0.001$. TNF-alfa'nın mide ve diğer grubun her üç ölçüm noktasındaki değerleri istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. P değerleri sırasıyla $p=0.031$, $p=0.047$, $p=0.040$ 'dır. Her iki grupta da zaman içindeki değişimleri paralel seyretmektedir anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 13) $p=0.094$.



Şekil 8. TNF-alfa değerlerinin ölçüm zamanı ve tanı gruplarına göre Boxplot grafiği

TNF-alfa değeri radyoterapinin akut yan etkilerinin başladığı dönemde pankreas ve safra kesesi grubundaki hastalarda, mide grubunun değerlerine nazaran medyan değeri daha yüksek olup, radyoterapinin kronik etkilerinin başladığı dönemde de yine mide grubundaki hastalara nazaran medyan değeri daha yüksek seyretmektedir şekil 8.

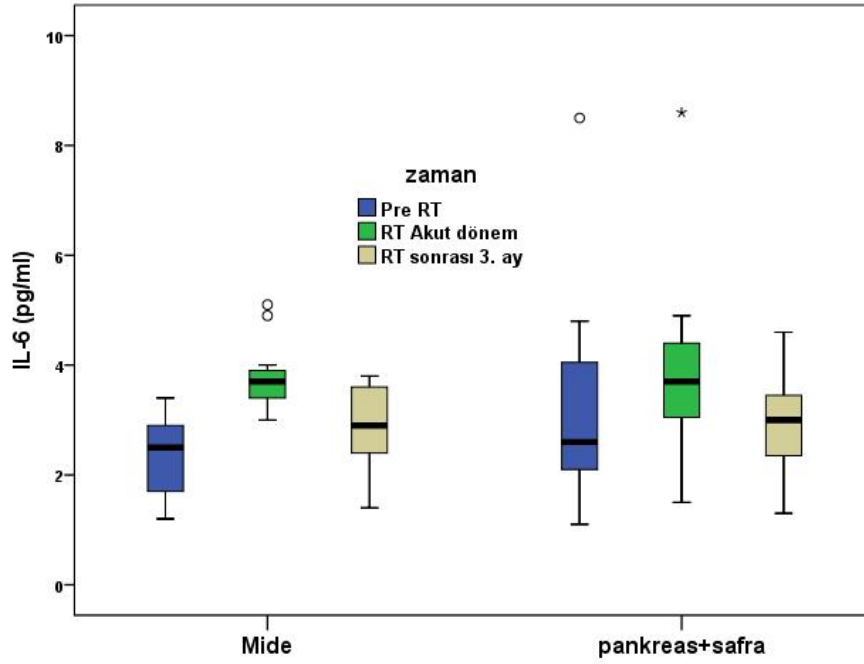
IL-1'in mide grubundaki radyoterapi öncesi, radyoterapinin 5-7. haftalarındaki ve radyoterapi sonrası 3.aydaki sırasıyla 2.1 ± 0.80 , 4.4 ± 2.2 , 3 ± 1 olarak bulunmuştur. Buradaki zaman içindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur $p=0.001$. Diğer gruptaki radyoterapi öncesi, radyoterapinin 5-7. haftalarındaki ve radyoterapi sonrası 3. aydaki sırasıyla 4.7 ± 2.9 , 6 ± 2.9 , 4.3 ± 2.8 olarak bulunmuştur. Buradaki zaman içindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur $p=0.022$. IL-1'in mide ve diğer grubun radyoterapi öncesi değerleri anlamlı bulunmuştur. P değerleri sırasıyla $p= 0.010$, $p= 0.13$, $p= 0.374$ 'dür. Her iki grupta da zaman içindeki değişimler benzer seyretmektedir (Tablo 13) $p=0.223$.



Şekil 9. IL-1 değerlerinin ölçüm zamanı ve tanı gruplarına göre Boxplot grafiği

IL-1 değeri radyoterapinin akut yan etkilerinin başladığı dönemde pankreas ve safra kesesi grubundaki hastalarda, mide grubunun değerlerine nazaran medyan değeri daha yüksek olup, radyoterapinin kronik yan etkilerinin başladığı dönemde de yine mide grubundaki hastalara nazaran medyan değeri daha yüksek seyretmektedir şekil 9.

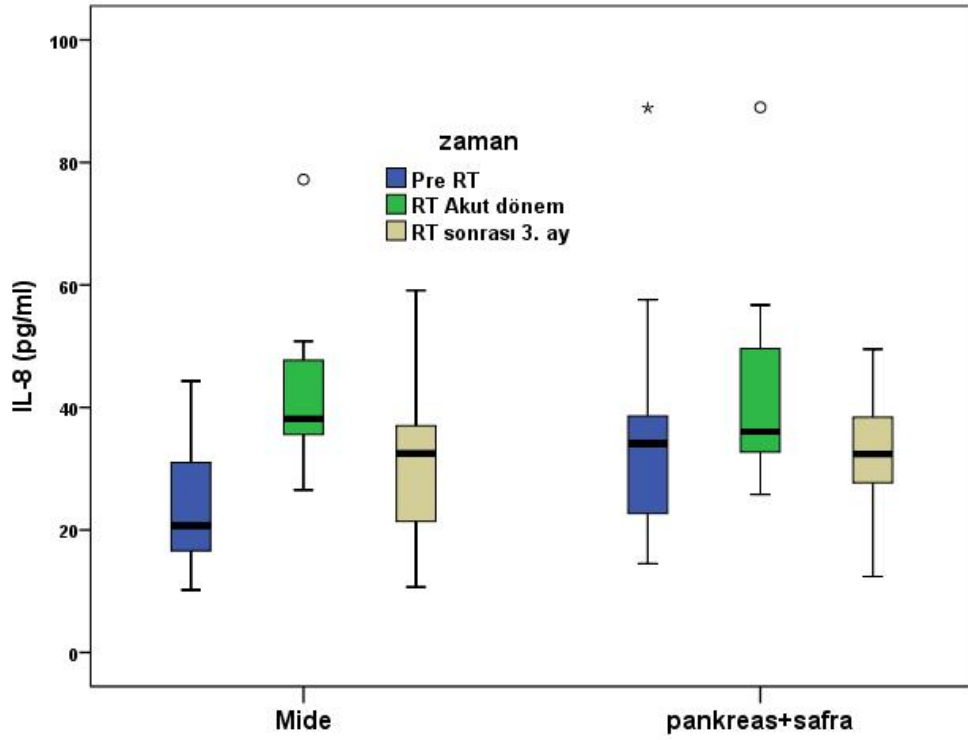
IL-6'nın mide grubundaki radyoterapi öncesi, radyoterapinin 5-7. haftalarındaki ve radyoterapi sonrası 3. aydaki değerleri sırasıyla 2.2 ± 0.69 , 3.7 ± 0.60 , 2.8 ± 0.72 bulunmuştur. Buradaki zaman içindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur $p < 0.001$. Diğer gruptaki radyoterapi öncesi, radyoterapinin 5-7. haftalarındaki ve radyoterapi sonrası 3. aydaki sırasıyla 3.2 ± 1.7 , 3.7 ± 1.5 , 2.8 ± 0.97 olarak bulunmuştur. Buradaki zaman içindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir $p = 0.170$. IL-6'nın mide ve diğer grubun her üç ölçüm noktasındaki değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. P değerleri sırasıyla $p = 0.120$, $p = 0.759$, $p = 0.779$ 'dur. Her iki grupta zaman içindeki değişimleri benzer seyretmektedir (Tablo 13) $p = 0.039$.



Şekil 10. IL-6 değerlerinin ölçüm zamanı ve tanı gruplarına göre Boxplot grafiği

IL-6 mide grubunda ve pankreas ve safra kesesi grubunda radyoterapiye başlamadan önceki medyan değerleri birbirine yakın seyretmekte iken, radyoterapinin akut yan etkilerinin başladığı dönemde pankreas ve safra kesesi grubunda medyan değeri artmaktadır ancak radyoterapi sonrası 3. aydaki ölçümlerinin medyan değeri birbirlerine yakın seyretmektedir şekil 10. radyoterapinin akut yan etkilerinin görüldüğü dönemde pankreas ve safra kesesi karsinomu olan hastalarda yapılan ölçümlerde IL-6 değeri daha yüksek seyretmektedir.

IL-8'in mide grubundaki radyoterapi öncesi, radyoterapinin 5-7. haftalarındaki ve radyoterapi sonrası 3. Aydaki değerleri sırasıyla 23.4 ± 10 , 41.7 ± 12.4 , 31 ± 13.1 bulunmuştur. Buradaki zaman içindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur $p=0.006$. Diğer gruptaki radyoterapi öncesi, radyoterapinin 5-7. haftalarındaki ve radyoterapi sonrası 3. aydaki değerleri sırasıyla 35.3 ± 18.3 , 41.7 ± 15.3 , 31.9 ± 10.1 olarak bulunmuştur. Buradaki zaman içindeki değişim istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulunmuştur $p=0.069$. IL-8'in mide ve diğer grubun her üç ölçüm noktasındaki değerleri istatistiksel olarak birbirinden farklı bulunmamıştır (Tablo 13) $p=0.079$.



Şekil 11. IL-8 değerlerinin ölçüm zamanı ve tanı gruplarına göre Boxplot grafiği

Pankreas ve safra kesesi kanseri olan gruptaki IL-8 ölçümleri radyoterapiye başlamadan önce mide grubuna nazaran medyan değeri daha yüksek seyretmektedir, radyoterapinin akut yan etkilerinin başladığı dönemde ve radyoterapi bittikten 3 ay sonraki dönemde yapılan ölçümlerindeki medyan değerleri birbirine yakın çıkmıştır şekil 11.

Tablo 14.Mide ve diğer gruptaki AST ve ALT değerlerinin zaman içindeki farklılığını gösteren tablo

		Pre RT	RT 1 hafta	RT 3. hafta	RT4. hafta	RT 5. haft	RT kontrol	P	P
		Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	zaman	zaman x grup
		median (min max)	median (min max)	median (min max)	median (min max)	median (min max)	median (min max)		
AST	Mide	20.5±8.1	22.5±8.8	24.3±9.1	21.4±6.3	23.4±8,5	26.3±8.7	0.541	0.657
		22 (12-35)	21 (12-35)	23 (12-38)	22(11-32)	23(11-36)	27(14-38)		
	Diğer	25.1±6.9	30±8.5	29.7±8.2	25.6±7.5	23.3±6.3	28.8±7.6	0.054	
		24 (12-36)	32 (12-40)	32 (12-39)	27(12-35)	23(15-34)	31(11-36)		
	p	0.064	0.028	0.093	0.058	0.886	0.503		
ALT	Mide	26.6±8.7	25.4±6.2	28±8.9	29.5±5.4	26.4±8	28.6±7.9	0.67	0.329
		29 (11-36)	24 (15-38)	30 (12-39)	31 (21-36)	26 (14-38)	28 (15-39)		
	Diğer	26.1±7.4	32.2±13.8	27.9±7.9	29.5±6.9	31±6.5	27.4±7.1	0.262	
		26 (10-39)	32 (10-63)	28 (12-39)	32 (16-38)	33 (16-38)	26 (16-40)		
	p	0.728	0.043	0.984	0.854	0.12	0.589		

AST'nin mide grubundaki radyoterapi öncesi, radyoterapi sırasındaki haftalık ölçümleri ve radyoterapi bittikten sonraki 3. aydaki ölçümleri sırasıyla 20.5±8.1, 22.5±8.8, 24.3±9.1, 21.4±6.3, 23.4±8.5 26.3±8.7 olarak bulunmuştur. Buradaki zaman içindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır p=0.541. Diğer gruptaki radyoterapi öncesi, radyoterapi sırasındaki haftalık ölçümleri ve radyoterapi bittikten sonraki 3. aydaki sırasıyla 25.1±6.9, 30±8.5, 29.7±8.2, 25.6±7.5, 23.3±6.3, 28.8±7.6 olarak bulunmuştur. Buradaki değişim sınırda anlamlı bulunmuştur p=0.054. Bu iki grubun zaman içindeki seyri birbirinden farklı bulunmamıştır. P değerleri sırasıyla p=0.064, p=0.028 p=0.093, p=0.058, p=0.886, p=0.503'tür. Her iki grubunda zaman içindeki değerleri birbirine benzemektedir istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 14) p=0,657.

ALT'nin mide grubundaki radyoterapi öncesi, radyoterapi sırasındaki haftalık ölçümleri ve radyoterapi bittikten sonraki 3. aydaki ölçümleri sırasıyla 26.6±8.7,

25.4±6.2, 28±8.9, 29.5±5.4, 26.4±8, 28.6±7.9 olarak bulunmuştur. Buradaki zaman içindeki değişim sınırda anlamlı bulunmuştur p=0.670. Diğer gruptaki radyoterapi öncesi, radyoterapi sırasındaki haftalık ölçümleri ve radyoterapi bittikten sonraki 3. aydaki ölçümleri sırasıyla 26.1±7.4, 32.2±13.8, 27.9±7.9, 29.5±6.9, 31±6.5, 27.4±7.1 olarak bulunmuştur. Buradaki zaman içindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır p=0.262. Bu iki grubun zaman içindeki seyri birbirinden farklı bulunmamıştır. P değerleri sırasıyla p= 0.728, p=0.043, p=0.984, p=0.854, p=0.120, p=0.589'dur. Her iki grubun zaman içindeki değerleri birbirine benzemektedir istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 14) p=0.329.

Tablo 15.Mide ve diğer gruptaki LDH ve Kreatinin değerlerinin zaman içindeki farklılığını gösteren tablo

		Pre RT Ort.±SS median (min max)	RT 1 hafta Ort.±SS median (min max)	RT 3. hafta Ort.±SS median (min max)	RT 4. hafta Ort.±SS median (min max)	RT5. haft Ort.±SS median (min max)	RT kontrol Ort.±SS median (min max)	P zaman	P zaman x grup
LDH	Mide	95.4±52.2 122 (25-167)	85.8±61 62 (23-187)	92.1±56.7 67 (26-189)	90.2±42.9 83 (32-156)	97±48.9 88 (34-156)	104.6±54.3 98 (24-178)	0.792	0.005
	Diğer	154.5±29.4 159 (97-190)	154.8±37,5 165 (68-190)	115.4±52.1 120 (24-190)	131.7±31.9 124 (67-189)	99.1±55.3 100 (22-184)	124±37.4 121 (22-178)	0.001	
	p	0.02	0.01	0.313	0.025	0.984	0.423		
KREATİNİN	Mide	0.76±0.169 0.7(0.5-0.9)	0.75±0.165 0.75(0.5-1)	0.79±0.196 85(1-1)	0.75±0.174 0.7(0.5-1)	0.70±0.15 0.7(0.5-1)	0.70±0.16 0.70(0.50-1)	0.505	0.002
	Diğer	0.69±0.12 0.7 (0.5-0.9)	0.6±1.6 0.55 (0.5-0.9)	0.7±.16 0.80 (0.5-1)	0.78±0.17 0.8 (0.5-1)	0.79±.17 0.80 (0.5-1)	0.82±0.16 0.9 (0.6-1)	<0.001	
	p	0.224	0.022	0.951	0.637	0.142	0.068		

LDH'nın mide grubundaki radyoterapi öncesi, radyoterapi sırasındaki haftalık ölçümleri ve radyoterapi bittikten sonraki 3. aydaki ölçümleri sırasıyla 95.4±52.2, 85.8±61, 92.1±56.7, 90.2±42.9, 97±48.9, 104.6±54.3 olarak bulunmuştur. Buradaki zaman içindeki değişim anlamlı bulunmamıştır p=0.792. LDH 'nın diğer gruptaki radyoterapi öncesi, radyoterapi sırasındaki haftalık ölçümleri ve radyoterapi bittikten sonraki 3. aydaki sırasıyla 154.5±29.4, 154.8±37.5, 115.4±52.1, 131.7±31.9, 99.1±55.3, 124±37.4 olarak bulunmuştur. Buradaki zaman içindeki değişim anlamlı bulunmuştur p=0.001. Bu iki grubun zaman içindeki seyirlerinin ölçümü radyoterapinin birinci ve

dördüncü haftalarında anlamlı bulunmuştur, diğer ölçümlerde anlamlı bulunmamıştır p değerleri sırasıyla $p=0.02$, $p=0.01$, $p=0.313$, $p=0.025$, $p=0.984$, $p=0.423$. Her iki grubun zaman içindeki değişimleri birbirine benzememektedir istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 15) $p=0.005$.

Kreatinin mide grubundaki radyoterapi öncesi, radyoterapi sırasındaki haftalık ölçümleri ve radyoterapi bittikten sonraki 3. Aydaki ölçümleri sırasıyla 0.76 ± 0.169 , 0.75 ± 0.165 , 0.79 ± 0.196 , 0.75 ± 0.174 , 0.7 ± 0.15 , 0.70 ± 0.16 olarak bulunmuştur. Buradaki zaman içindeki değişim anlamlı bulunmamıştır $p=0.505$. Diğer gruptaki radyoterapi öncesi, radyoterapi sırasındaki haftalık ölçümleri ve radyoterapi bittikten sonraki 3. Aydaki ölçümler sırasıyla 0.69 ± 0.12 , 0.6 ± 1.6 , 0.7 ± 0.16 , 0.7 ± 0.16 , 0.78 ± 0.17 , 0.79 ± 0.17 , 0.82 ± 0.16 olarak bulunmuştur. Buradaki zaman içindeki değişim anlamlı bulunmuştur $p<0.001$. Bu iki grubun zaman içindeki seyirleri radyoterapinin ilk haftası haricinde anlamlı bulunmamıştır. P değerleri sırasıyla $p=0.224$, $p=0.022$, $p=0.951$, $p=0.637$, $p=0.142$, $p=0.068$. Her iki grubun zaman içindeki değişimleri birbirine benzememektedir istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 15) $p=0.002$.

Tablo16. RTOG toksisite skalasına göre haftalarına göre hastaların gradlamasını gösteren tablo

	TOKSİSİTE			
Hafta	0	Grad-1 %	Grad-2 %	Grad-3 %
0	0	0	0	0
1.Hafta	0	30 (100)	0	0
2.Hafta	0	30 (100)	0	0
3.Hafta	0	30 (100)	0	0
4.Hafta	0	28 (93.3)	2 (6.7)	0
5.Hafta	0	16 (57.3)	12 (40)	2 (6.7)
Kontrol	0	0	0	0

Hastalarda radyoterapinin birinci haftasında hastaların % 100'unda grad-1 toksisite görülmüştür. Radyoterapinin ikinci ve üçüncü haftasında da hastaların % 30'unda grad-1 toksisite görülmüştür. Radyoterapinin dördüncü haftasında hastaların % 28'inde grad-1 toksisite, % 2'sinde grad-2 toksisite görülmüştür. Radyoterapinin beşinci haftasında hastaların % 16'sında grad-1 toksisite, % 12'sinde grad-2 toksisite, % 2'sinde grad-3 toksisite görülmüştür.

Tablo17.Hastaların tedavinin 5. Haftasında alınan kanlarındaki Grelin,TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 değerlerinin radyoterapi toksisitesine göre karşılaştırılmasını gösteren tablo

Grad 5. Hafta				
5. Hafta	Grad-1 Ort.±SS median (min max)	Grad-2 Ort.±SS median (min max)	Grad-3 Ort.±SS median (min max)	p
Grelin	259±439 8 (0.4-1000)	137±305 8.90 (0.8-1000)	504±701 504 (8.3-1000)	0.602
TNF-alfa	4±6 0.95 (0-17)	3±3.1 2.3 (0-9.7)	4.2±4.8 4.2 (0.8-7.7)	0.813
IL-1	4.6±2.9 3.5 (1.5-11.2)	6.1±2.2 6.9 (2.8-8.5)	5.5±3.6 5.5 (3-8.1)	0.285
IL-6	3.8±1.5 3.5 (1.5-8.6)	3.58±0.53 3.6 (2.6-4.6)	5.6±8.1 3.5(2.5-33)	0.538
IL-8	42±17 37 (27-89)	42±9 38 (26-57)	36±0.707 36 (35-36.1)	0.895

Hastaların tedavinin beşinci haftasında alınan kanlarındaki Grelin değerinin Grad-1, Grad-2, Grad-3 toksisite görülmesine göre değerleri sırasıyla 259±439, 137±305, 504±701 olarak bulunmuştur. Bu değerlerin hastaların radyoterapi toksisitesine göre değişimi anlamlı bulunmamıştır (Tablo 175) p=0.602.

Hastaların tedavinin beşinci haftasında alınan kanlarındaki TNF-alfa değerinin Grad-1, Grad-2, Grad-3 toksisite görülmesine göre değerleri sırasıyla 4.6±2.9, 6.1±2.2, 5.5±3.6 olarak bulunmuştur. Bu değerlerin hastaların radyoterapi toksisitesine göre değişimi anlamlı bulunmamıştır (Tablo 17) p=0.285.

Hastaların tedavinin beşinci haftasında alınan kanlarındaki IL-1 değerinin Grad-1, Grad-2, Grad-3 toksisite görülmesine göre değerleri sırasıyla 4.6±2.9, 6.1±2.2, 5.6±3.6 olarak bulunmuştur. Bu değerlerin hastaların radyoterapi toksisitesine göre değişimi anlamlı bulunmamıştır (Tablo 17) p=0.285.

Hastaların tedavinin beşinci haftasında alınan kanlarındaki IL-6 değerinin Grad-1, Grad-2, Grad-3 toksisite görülmesine göre değerleri sırasıyla 3.8±1.5, 6±9, 5.6±8.1 olarak bulunmuştur. Bu değerlerin hastaların radyoterapi toksisitesine göre değişimi anlamlı bulunmamıştır (Tablo 17) p=0.538.

Hastaların tedavinin beşinci haftasında alınan kanlarındaki IL-8 değerinin Grad-1, Grad-2, Grad-3 toksisite görülmesine göre değerleri sırasıyla 42±17, 42±9, 36±0.707 olarak bulunmuştur. Bu değerlerin hastaların radyoterapi toksisitesine göre değişimi anlamlı bulunmamıştır (Tablo 17) p=0.895.

Tablo18.Radyoterapinin beşinci haftadaki Grad -1 toksisite ile Grad 2-3 toksisite görülen hastaların Grelin ve sitokin değerlerinin arasındaki farkın değerlendirilmesini gösteren tablo

5. Hafta	Grad 5. Hafta		
	Grad-1 Ort.±SS median (min max)	Grad 2-3 Ort.±SS median (min max)	p
Grelın	259±439 8(0.4-1000)	190-366 9 (0.8-1000)	0.697
TNF-alfa	4±6 0.95 (0-17)	3.2±3.2 2.3 (0.0-9.7)	0.580
IL-1	4.6±3 3.5 (1.5-11.2)	6±5.4 7 (2.8-5.5)	0.131
IL-6	4±1.5 3.5 (1.5-8.6)	3.63±0.5 3.6 (2.6-4.6)	0.951
IL-8	43±17 37 (26-89)	41±9.2 37 (26-57)	0.886

Radyoterapilerinin beşinci haftasındaki Grad-1 toksisite ile Grad 2-3 toksisite görülen hastaların Grelin değerleri sırasıyla 259±439,190±366 olarak bulunmuştur. Bu değerlerin hastaların iki grup arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 18) p=0.697.

Radyoterapilerinin beşinci haftasındaki Grad-1 toksisite ile Grad 2-3 toksisite görülen hastaların TNF-alfa değerleri sırasıyla 4±6, 3.2±3.2 olarak bulunmuştur. Bu değerlerin hastaların iki grup arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 18) p=0.580.

Radyoterapilerinin beşinci haftasındaki Grad-1 toksisite ile Grad 2-3 toksisite görülen hastaların IL-1 değerleri sırasıyla 4.6±1.5, 6±8.3 olarak bulunmuştur. Bu değerlerin hastaların iki grup arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 18) p=0.131.

Radyoterapilerinin beşinci haftasındaki Grad-1 toksisite ile Grad 2-3 toksisite görülen hastaların IL-6 değerleri sırasıyla 4±1.5, 3.63±0.5 olarak bulunmuştur. Bu değerlerin hastaların iki grup arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 18) p=0.951.

Radyoterapilerinin beşinci haftasındaki Grad-1 toksisite ile Grad 2-3 toksisite görülen hastaların IL-8 değerleri sırasıyla 43±17, 41±9.2 olarak bulunmuştur. Bu değerlerin hastaların iki grup arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 18) p=0.886.

Tablo 19.Radyoterapinin beşinci haftasındaki Grad-1 ve Grad 2-3 toksisite görülen hastaların Grelın ve sitokin değėrlerinin Radyoterapi öncesi alınan değėrleriyle arasındaki farkın gözlenmesini gösteren tablo

		Pre RT Ort.±SS median (min max)	RT 5. hafta Ort.±SS median (min max)	p
Grad 1	Grelın	770±417 1000 (0.8-1000)	259±439 8 (0.4-1000)	0.002
	TNF-alfa	3±5 2.3 (0.0-13)	4±6 0.9 (0-17)	0.019
	IL-1	3.5±3 3 (1-10)	5±3 3.5 (1.5-11.2)	0.011
	IL-6	3±2 2.5 (1.2-8.5)	4±1,5 3.5(1.5-8.6)	0.006
	IL-8	29.6±20 28 (10.2-89)	43±17 37 (26-89)	0.006
Grad 2-3	Gyrelın	689±441 1000 (4-1000)	189.5±366 9 (0.8-1000)	0.001
	TNF-alfa	1.5±2.5 0.35 (0.0-9)	3.2±3.2 2.3 (0.0-9.7)	0.001
	IL-1	3.5±2 2.7(1-7.3)	6±2.3 7(2.8-8.5)	0.001
	IL-6	2.6±0.9 2.5 (1-4)	3.63±0.5 3.6 (2.6-4.6)	0.002
	IL-8	30±10 33 (15-45)	41±9.2 37 (26-57)	0.005

Radyoterapinin beşinci haftasında Grad-1 toksisite görülen hastaların radyoterapi öncesi ve radyoterapinin beşinci haftasındaki Grelın değėrleri sırasıyla 770±417, 259±439 olarak bulunmuştur. Bu değėrlerin zaman içindeki değışimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 19) p=0.001.

Radyoterapinin beşinci haftasında Grad-1 toksisite görülen hastaların radyoterapi öncesi ve radyoterapinin beşinci haftasındaki TNF-alfa değėrleri sırasıyla 3±5,4±6 olarak bulunmuştur. Bu değėrlerin zaman içindeki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 19) p=0.019.

Radyoterapinin beşinci haftasında Grad-1 toksisite görülen hastaların radyoterapi öncesi ve radyoterapinin beşinci haftasındaki IL-1 değėrleri sırasıyla 3.5±3, 5±3 olarak bulunmuştur. Bu değėrlerin zaman içindeki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 19) p=0.011.

Radyoterapinin beşinci haftasında Grad-1 toksisite görülen hastaların radyoterapi öncesi ve radyoterapinin beşinci haftasındaki IL-6 değėrleri sırasıyla 3±2, 4±1.5 olarak

bulunmuştur. Bu değerlerin zaman içindeki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 19) $p=0.005$.

Radyoterapinin beşinci haftasında Grad-1 toksisite görülen hastaların radyoterapi öncesi ve radyoterapinin beşinci haftasındaki IL-8 değerleri sırasıyla 29.6 ± 20 , 43 ± 17 olarak bulunmuştur. Bu değerlerin zaman içindeki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 19) $p=0.006$

Radyoterapinin beşinci haftasında Grad 2-3 toksisite görülen hastaların radyoterapi öncesi ve radyoterapinin beşinci haftasındaki Grelin değerleri sırasıyla 689 ± 441 , 189.5 ± 366 olarak bulunmuştur. Bu değerlerin zaman içindeki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 19) $p=0.002$.

Radyoterapinin beşinci haftasında Grad-1 toksisite görülen hastaların radyoterapi öncesi ve radyoterapinin beşinci haftasındaki TNF-alfa değerleri sırasıyla 1.5 ± 2.5 , 3.2 ± 3.2 olarak bulunmuştur. Bu değerlerin zaman içindeki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 19) $p=0.001$.

Radyoterapinin beşinci haftasında Grad-1 toksisite görülen hastaların radyoterapi öncesi ve radyoterapinin beşinci haftasındaki IL-1 değerleri sırasıyla 3.5 ± 2 , 6 ± 2.3 olarak bulunmuştur. Bu değerlerin zaman içindeki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 19) $p=0.001$.

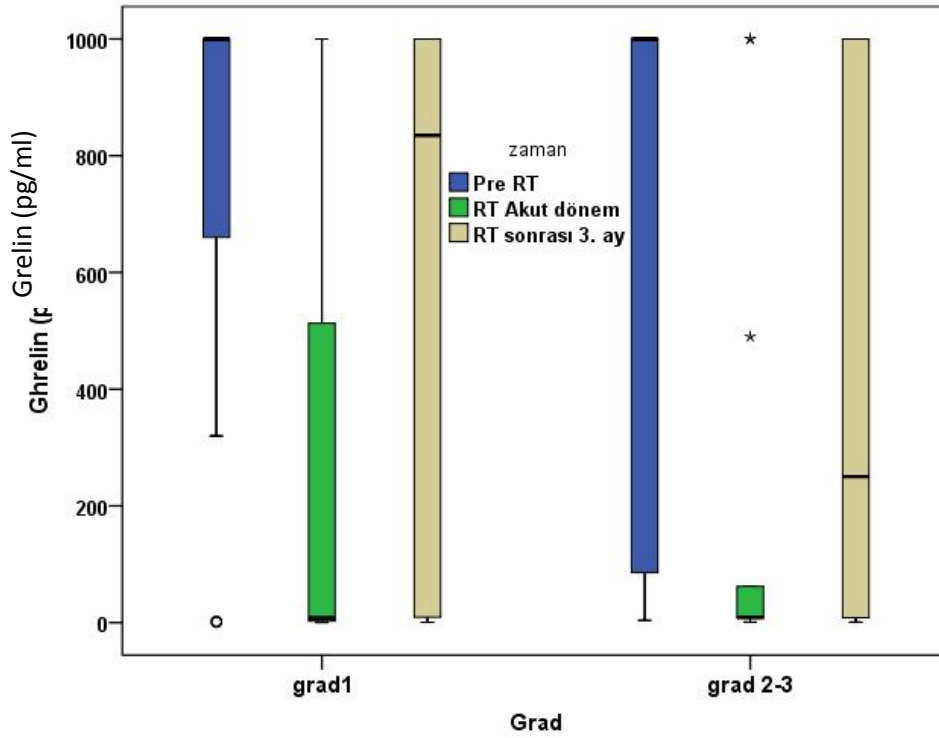
Radyoterapinin beşinci haftasında Grad-1 toksisite görülen hastaların radyoterapi öncesi ve radyoterapinin beşinci haftasındaki IL-6 değerleri sırasıyla 2.6 ± 0.9 , 0.63 ± 0.5 olarak bulunmuştur. Bu değerlerin zaman içindeki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 19) $p=0.001$.

Radyoterapinin beşinci haftasında Grad-1 toksisite görülen hastaların radyoterapi öncesi ve radyoterapinin beşinci haftasındaki IL-8 değerleri sırasıyla 30 ± 10 , 41 ± 9.2 olarak bulunmuştur. Bu değerlerin zaman içindeki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 19) $p=0.005$.

Grad 2-3 toksisite görülen grup ile Grad-1toksisite görülen grup kıyaslandığında Grelin için p değeri $0.001 < 0.002$; TNF-alfa için $0.019 < 0.001$, IL-10 için $0.01 < 0.001$ olarak bulunmuştur. Bunun sonucunda toksisite arttıkça plazma Grelin değeri azalmakta iken serum TNF-alfa, IL-10 değerleri artmaktadır.

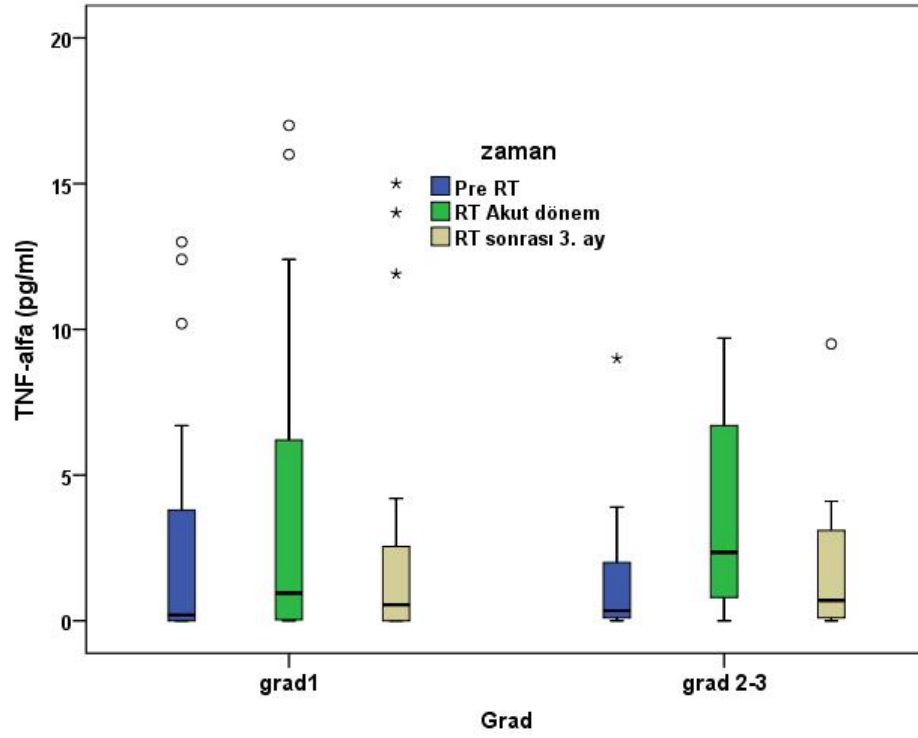
IL-6 ve IL-8 için Grad 2-3 toksisite görülen grupta, Grad-1 toksisite görülen grup kıyaslandığında; radyoterapi öncesi ölçümle, radyoterapinin beşinci haftasındaki

ölçümün Grad 2-3 toksisite gözlenen hastalarda anlamlı bir şekilde arttığı gözlenmiştir p değerleri sırasıyla IL-6 için Grad 2-3 toksisite görülen hastalarda $p= 0.002$, Grad-1 toksisite görülen hastalarda $p=0.006$ 'dır. IL-8 için Grad 2-3 toksisite görülen hastalarda $p= 0.005$ iken Grad -1 toksisite görülen grupta $p= 0.006$ 'dır. Buna göre IL-6 ve IL-8 radyoterapinin toksisite ve şiddetine göre artış göstermektedir. Ghrelin ise radyoterapinin şiddetine göre istatistiki olarak daha anlamlı bir azalma göstermektedir. İlgili faktörlerin enflamatuvar olayda daha önceden reaksiyonları başlatan sitokinler olmasıda bu bulguyu desteklemektedir



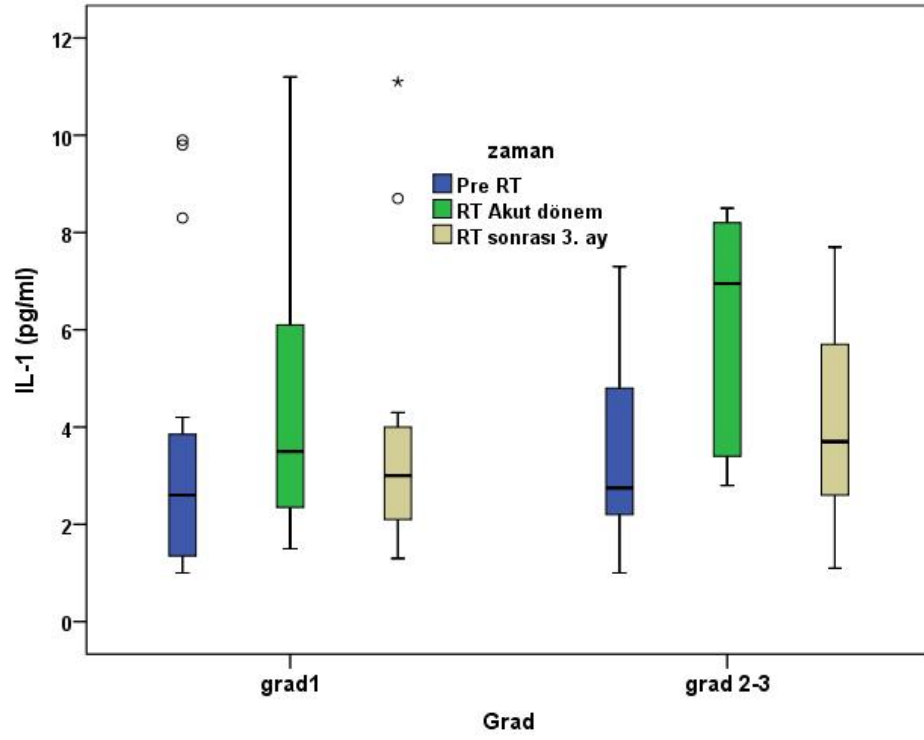
Şekil 12. Ghrelin değerlerinin ölçüm zamanı ve grad değerlendirmesine göre Boxplot grafiği

Ghrelin medyan değeri grad-1 ve grad 2-3 toksisite görülen hastalarda radyoterapinin akut yan etkilerinin başladığı dönemde düşmüş olup, radyoterapinin kronik yan etkilerinin başladığı dönemde yükselmiştir şekil 12.



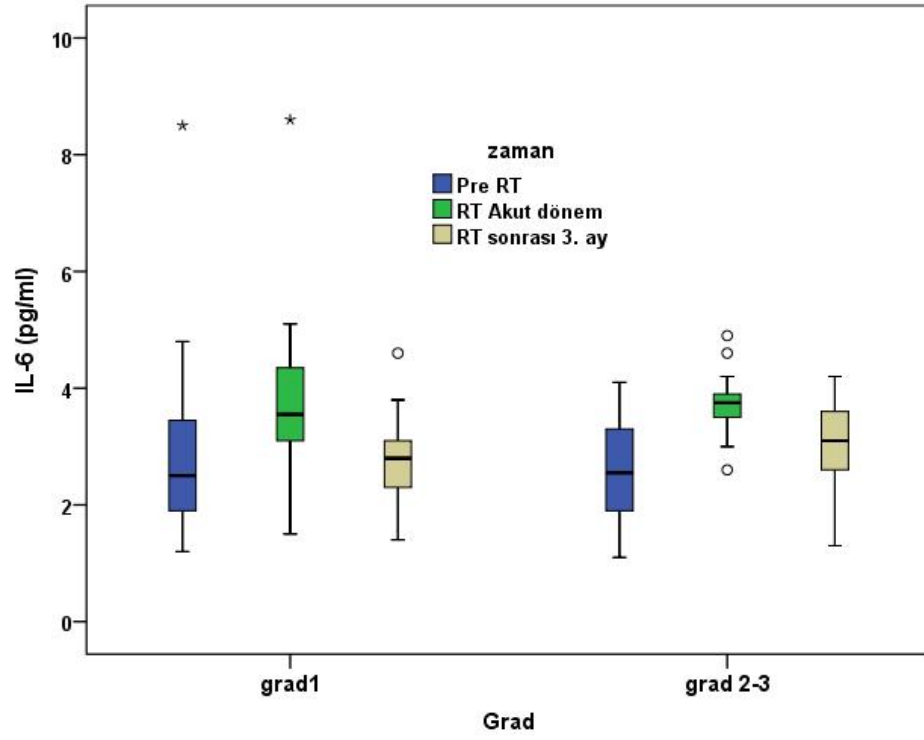
Şekil 13. TNF-alfa değerlerinin ölçüm zamanı ve grad değerlendirmesine göre Boxplot grafiği

TNF-alfa medyan değeri grad1 ve grad 2-3 toksisite görülen hastalarda radyoterapinin akut yan etkilerinin başladığı dönemde yükselmiş olup, radyoterapinin kronik yan etkilerinin başladığı dönemde düşmüştür şekil 13.



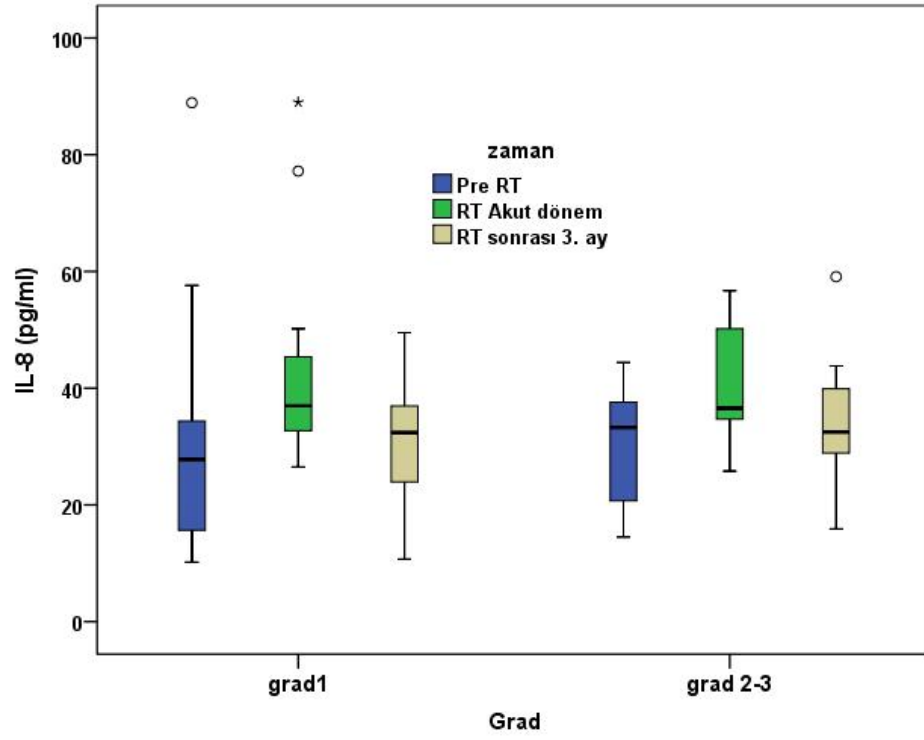
Şekil 14. IL-1değerlerinin ölçüm zamanı ve grad değerlendirmesine göre Boxplot grafiği

IL-1 medyan değeri grad-1 ve grad 2-3 toksisite görülen hastalarda radyoterapinin akut yan etkilerinin başladığı dönemde yükselmiş olup, radyoterapinin kronik yan etkilerinin başladığı dönemde düşmüştür şekil 14.



Şekil 15. IL-6 değerlerinin ölçüm zamanı ve grad değerlendirmesine göre Boxplot grafiği

IL-6 medyan değeri grad-1 ve grad 2-3 toksisite görülen hastalarda radyoterapinin akut yan etkilerinin başladığı dönemde yükselmiş olup, radyoterapinin kronik yan etkilerinin başladığı dönemde düşmüştür şekil 15.



Şekil 16. IL-8 değerlerinin ölçüm zamanı ve grad değerlendirmesine göre Boxplot grafiği

IL-8 medyan değeri grad-1 ve grad 2-3 toksisite görülen hastalarda radyoterapinin akut yan etkilerinin başladığı dönemde yükselmiş olup, radyoterapinin kronik yan etkilerinin başladığı dönemde düşmüştür şekil 16.

5. TARTIŞMA

Mide adenokanseri dünyanın her bölgesinde yaygın olarak görülen neoplazmdır. 1930'lu yıllarda ABD'de % 38'lik oranla mide adenokanseri, kanserden dolayı olan ölümlerin en sık sebebiydi.⁹⁰ Ancak, yapılan erken taramalar ve koruyucu önlemler ile bu oran gün geçtikçe düşmektedir.⁹² Türkiye'de tüm kanserler içinde erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen 4. Kanserdir.⁹¹ Pankreas kanseri, her 10,000 kişide bir görülen, beş yıllık sağkalım oranı % 5'olan oldukça mortalitesi yüksek malignitedir. Safra yolu kanserleri, tüm kanserlerin % 2'sini oluşturur ve toplumdaki insidensi yılda 100.000'de 1-2 kadardır. Erkeklerde kadınların yaklaşık iki katı daha sık rastlanmaktadır. Hastaların çoğu 65 yaşın üzerinde olup, 40 yaşlarından önce nadirdir.⁹³

Mide kanseri günümüzde halen morbiditesi en yüksek olan kanserlerdendir. Her ne kadar yapılan taramalar ve koruyucu önlemlerle bu oranı azaltılsada önemini halen korumaktadır. Lokal veya lokal ileri mide kanserli hastalarda adjuvan 5-fu bazlı konkurent kemo-radyoterapi güncelliğini korumaktadır. Lokal kontrolü % 15-22 oranında sağlamasına rağmen % 38 oranında distant metastaza engel olamamaktadır.⁹⁴

Klinik belirtilerinin geç ortaya çıkması ile tanı ve tedavisinin zorlaştığı en mortal olan pankreas kanserinde, adjuvan olarak verilen cysplatinli rejimlerde ancak surviyi 10.6 ay artırmaktadır.⁹⁵ Rezektabl olmayan pankreas kanserinde yapılan küratif 5-fu bazlı kemoradyoterapi alan hastaların medyan survileri ancak 10 ay kadardır. Bir yıllık overall survileri % 10-% 40 arasında değişmektedir.⁹⁶

Safra kesesi kanseri erken tanı konduğunda oldukça kürabıldır. Beş yıllık Evre-I hastalıkta survi % 77, Evre-II hastalıkta % 60 olmaktadır. Ancak lokal ileri olan safra kesesi kanserlerinde küratif rezeksiyon sonrasında yapılan adjuvan 5-fu bazlı kemoradyoterapi ile Evre-III hastalıkta % 29, Evre-IVa %3 olmaktadır. Eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapi gören tüm hastalarda tedavinin ağırlığına bağlı olarak iştah kaybı, halsizlik, mide bulantısı ve kilo kaybı görülmektedir. Hatta bazı lokal ileri hastalıklarda grad 3-4 toksisite görülecek şekilde komplikasyonlar oluşmaktadır.⁹⁸

Fiziksel ve psikolojik stres ile oluşan oksidatif hasar, ilk olarak gastrointestinal sistemi etkiler. Grelin salınımı gastroprotektif olup, antioksidatiftir. Bu antioksidatif etkisini; kalp, pankreas, akciğer gibi birçok organda göstermektedir. Sistemik oksidatif

streste Grelin önemli rol almaktadır.⁹⁸ Gelişen Dünyamızda radyasyona maruz kalmak nükleer terörizm açısından önemlidir. Akut radyasyon hasarı veya mide bulantısı tüm vücut veya parsiyel vücut yüksek doz ışınlamalardan sonra meydana gelir. Radyasyon kurbanları; travma, yanık, yara ve en önemlisi sepsisten müzdariptir. Radyoterapi sonrası TNF alfa, IL-1, IL-6 gibi sitokinlerde artış oluşmaktadır. Bu sitokinlerin artışıda proinflamasyonda rol almaktadır. Ghrelin, kolinerjik etki ile bu sitokinlerin salınımına engel olur.^{99,140}

Biliyoruz ki, sitokinlerin salınımı sempatik sistem aktivasyonu ile olur. 35 dişi sıçana çekum ligasyonu yapılarak vagal sinir bloklanması oluşturulmuş. Yapılan barsak obstriksiyonun sonucunda sepsise giren hayvanlar incelenmiştir. Sepsise giren hayvanlara Grelin intravenöz ve intraserebroventriküler verilmiştir. Sepsise giren sıçanların 18'i sepsisten hemen sonra sakrifiye edilmiştir. Sakrifiye edilen bu hayvanların plazmalarındaki, noradrenalin ve TNF-alfa seviyeleri ELİZA yöntemi ile ölçülmüş olup bu değerlerin yükselmiş olduğunu, Grelin seviyesinin ise düşmüş olduğunu gözlemişlerdir (noradrenalin $p=0.001$, TNF-alfa $p<0.001$, Grelin $p<0.001$). Sepsiste artan sempatik aktivasyona bağlı olarak TNF-alfa değeride artmış olup, Grelin düzeyleri düşmüştür. Hemen sakrifiye edilmeyen 15 sıçana sentetik Grelin enjeksiyonu yapılmıştır. Hayvanlar enjeksiyondan iki saat sonra sakrifiye edilip noradrenalin ve TNF-alfa sıçan serumunda yeniden ölçülmüş olup, önemli oranda düşen bu değerlerin kontrol grubundaki sıçanların plazma değerlerine indiği gözlenmiştir (noradrenalin $p=0.001$, TNF-alfa $p<0.001$). Grelinin, noradrenalini bloklamasının intraserebral yoldan nöropeptid Y reseptör antagonisti yoluyla yaptığı kanısına varılmıştır. Noradrenalinin bloklanması ile sepsiste önemli rolü olan bu sitokinlerin salınımı azalmıştır. Hayvan deneylerinde oluşturulan sepsiste, noradrenalin salınımına bağlı olarak artan TNF-alfa seviyeleri Grelin uygulananı ile normal değerlerine gelmiştir ($p<0.001$). Bu çalışma, Grelinin sempatik sistemi inhibe eden hormon olduğunu göstermiştir. Grelinin intraserebral salınım ve etki mekanizması gösterilmeden önce yalnızca gastrointestinal sistemden iştahı düzenleyen hormon olarak salındığı düşünülmekteydi. Ancak yapılan bu çalışma ile sıçanlara sentetik verilen Grelinin paraventriküler ve dorsamediyal nükleustaki nöronlardan parasempatik aktiviteyi artırdığı sempatik aktiviteyi ise azalttığı gösterilmiştir. Nöropeptid Y/Y₁ yolağıyla bunu gerçekleştirirken, leptin hormonunda salınımında azaltmaktadır.¹⁰⁰

Bir başka çalışmada erken ve geç sepsiste artan noradrenalin, TNF-alfa ve Grelin seviyelerine plazmada bakılmış. Grelinin enflamasyona bağlı olarak azaldığı gösterilmiştir.^{102,103} Grelinin azalması ve noradrenalinin artış mekanizması ile oluşan sitokin artışı çok yakın ilişkili olarak tespit edilmiştir. Grelin, antienflamatuar etkisini parasempatik sistemi aktive etmesi ile oluşturduğu gösterilmiştir.^{104,105} Parasempatik sistem innervasyonu, periferel enflamasyonun azalmasında oldukça önemlidir. Vagal yolun uyarılması ile dalak, karaciğer ve kalpten salınan TNF-alfa'nın sentezinin azaltıldığı bilinmektedir.¹⁰⁶ Hayvan deneylerinde yapılan bu çalışmalar göstermiştir ki sentetik verilen Grelinin akut inflamasyonda büyük rolü olan TNF-alfa'yı, parasempatik sistem aktivasyonu ile normal değerlerine düşürdüğü saptanmıştır. Sıçanlarda hipotalamik yolak vasıtasıyla çalışan dorsal ganglionların yanısıra periferel yolaklarında aktive olarak bu mekanizmayı stimüle ettiği gösterilmiştir.

Enteroendokrin hücrelerden salınan Grelin gastrointestinal sistem enfeksiyonları ve gastrointestinal sistem kanserlerinde, diğer yollardan salınmaya çalışarak plazma seviyesini artırmaya çalışır. Sıçanlarla yapılan çalışmalarda mide ve kolon şiddetli enflamasyonunda azalan Grelin seviyelerini artırmak için verilen sentetik Grelin, oluşan bu enflamasyonu azaltmıştır. Sıçanlara sentetik verilen Grelinin mide ve barsak motilitesini düzenleyip, mukozada oluşmuş olan inflamasyonu engellediği bulunmuştur. Gastrointestinal sistem malignansilerinde ve barsağın inflamatuvar hastalıklarında Grelinin tedavi amacıyla kullanılabileceğini göstermiştir.¹⁰¹

Radyoterapiye tüm kanser tedavilerinin 2/3 kadarında ihtiyaç duyulmaktadır. Radyoterapiye maruz kalan normal dokularda target volümleri tutmasına rağmen yan etkiler görülmektedir. Histolojik olarak sağlıklı dokuda radyoterapi sonrasında enflamasyon, fibrozis, vasküler değişim, hücrelerde harabiyet meydana gelmektedir.^{107,108,109,110} Radyoterapi sonrası erken ve geç etki olmak üzere belirlenen iki tür yan etki vardır. Bunlar klinik ve patolojik olarak belirlenirler. Erken etkileri radyoterapi sonrası klinik olarak belirlemek oldukça kolaydır. Geç etkiler aylar ve yıllar sonra görülebilir.^{111,112} Geç etkiler dokunun histolojisine ve radyasyonun yapmış olduğu hasara bağlı olarak değişmektedir. Kronik radyasyon hasarı belkide periferel kaskadlar ve de sitokinler yoluyla aktive olarak alevlenmektedir. Bu yolakları, dokuda hipoksinin yol açtığı dejenerasyonlar tetiklemektedir. **Arpin ve arkadaşları** toraks radyoterapisi uygulanan hastalarda IL-6 ve IL-10 değerlerinin erken dönemde artmasının radyasyon

pnömonisini tetikleyebileceğinin vurgulamışlardır. Şiddetli radyasyon pnömonisinde ise IL-6'nın çok daha fazla arttığı, sağlıklı insanlarla kıyaslandığında gösterilmiştir ($p=0.001$).¹¹³ Ancak yapılan araştırmalarda radyoterapiden önceki IL-6 ve IL-8 seviyeleri yüksek olan hastalarda toksisitenin daha şiddetli olduğu vurgulanmıştır ($p=0.001$).¹¹⁶ Dokudaki bu değişim yolları parakrin ve otokrin mekanizmalarla değişmektedir. **Fedorocka ve arkadaşları** sıçan akciğerine uyguladıkları radyoterapi sonrasında, proinflatuar sitokinlerin sıçan serumunda ve akciğerinde arttığını göstermişlerdir.¹¹⁴

IL-6 inflamasyonun başlamasındaki mekanizmalardan sorumlu tutulan proinflatuar sitokindir. IL-6'nın artması ile oluşan sinyal yolları vasıtasıyla, IL-1 ve TNF-alfa artmakta ve böylece inflamasyon daha da şiddetlenmektedir. IL-6 farelerde oluşturulan radyasyon pnömonisinde ve fibroziste inflamasyonu başlatan ve şiddetini etkileyen sitokin olarak bilinmektedir. Farelerde oluşturulan radyasyon pnömonisine engel olması amacıyla radyoterapiden bir hafta sonra intraperitoneal olarak IL-6 reseptör antagonistleri verilmiştir ($n=7$ 21 Gy radyoterapi verilen grup, $n=8$ kontrol grubu). Ancak verilen bu reseptör antogonistleri IL-6'nın normal mekanizmasını etkilemediği görülmüştür. Radyoterapi sonrası 50-100 ve 150. günlerde sakrifiye edilen hayvanların akciğerlerinde radyasyon fibrozisinin, IL-6 reseptör antogonisti verilmeyen grupla aynı olduğu gösterilmiştir. Bu iki grubun IL-6 seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0.351$).¹¹⁷ Verilen bu reseptör antogonistleri proinflamasyonu başlatan sitokinleri ekilememiş olup, akciğer harabiyetinin önüne geçememiştir. Çeşitli kanserlerde yapılan araştırmalarda, IL-6 oranının tümör hücrelerinin popülasyonunu artırdığı ve prognoz şiddetlenmesine neden olduğu gösterilmiştir. IL-6 yolağının inhibe edilmesi radyasyon pnömonisine engel olacağı gibi tümörün proliferasyonuna da engel olacaktır.^{118,119} Yapılan bu çalışmada IL-6 antogonistlerinin kullanılmasının akciğer fibrozini engellemediği anlaşılmıştır. IL-6'nın etkisinin engellenmesi ile akciğer fibrozisi dolayısı ile radyasyon pnömonisinin önüne geçileceği gibi tümör proliferasyonunda önüne geçilebilecektir.

Bir başka çalışmada **Gallet ve arkadaşları** sıçanların deri ve kaslarındaki proinflatuar sitokinlerin (IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF-alfa, IFN-gama), TGF- β , proanjiojenik faktörler ve kök hücre uyarıcı GF bakmışlar. 24 sıçanla yapılan çalışmada sıçanların hemypelvis kaslarına 30 Gy tek fraksiyonda radyoterapi vermişler. Sıçanlar,

iki gruba ayrılarak farklı zamanlarda sakrifiye edilmiştir. Radyoterapi bitiminden altı hafta sonra dokudaki histopatolojik değişimi incelediklerinde TNF-alfa ve IL-2 seviyelerinde radyoterapi verilen pelviste, radyoterapi verilmeyen pelvise nazaran anlamlı artış olmadığını gözlemişlerdir (TNF-alfa $p=0.233$, IL-2 $p=0.028$). IL-6 ve IL-10'da anlamlı oranda değişim olduğunu radyoterapi verilen pelviste, radyoterapi verilmeyen pelvise nazaran daha çok arttığı gözlenmiştir (IL-6 $p<0.001$, IL-10 $p<0.001$). Radyoterapi bitiminden altı ay sonra tüm bakılan sitokinlerin değerlerinin azaldığını, bir yıl sonra normal değerine indiğini göstermişlerdir (TNF-alfa $p<0.001$, IL-2 $p=0.001$, IL-6 $p=0.0001$, IL-10 $p<0.001$)¹¹⁵. Kanserli hastalarda radyoterapinin geç etkileri yaşam kalitesini etkilemektedir. Radyoterapi sonrasında oluşan bu histolojik değişimin hücredeki birçok biyomarkerleri uyarmak suretiyle oluşturduğu gözlenmiştir. Ancak radyasyona maruz kalan dokudaki bu değişimin tamamiyle bölgesel olduğu, radyoterapi verilmeyen dokularda herhangi bir değişimin olmadığı gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda 16 mide kanserli, 14 safra kesesi ve pankreas kanserli olan toplam 30 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapi verilmiştir. Ortalama verilen radyoterapi dozu 46.5 Gy'dir. Hastaların radyoterapinin 5-7. haftasında alınan kanları ile, tedaviye başlamadan önceki alınan kanlarındaki Grelin ve proinflatuar sitokinlerinde artış olup olmadığı incelenmiştir. Grelin değerinin radyoterapiye başlamadan önceki değeri ile radyoterapinin akut yan etkilerinin başladığı dönemde tüm hastalarda anlamlı bir şekilde düştüğü bulunmuştur (732 ± 423 , 226 ± 400.6). TNF -alfa (2.3 ± 16 , 3.6 ± 4.8), IL-1 (3.5 ± 3.5 , 6 ± 3), IL-6 (2.7 ± 1.4 , 3.7 ± 1.19), IL-8 (29.7 ± 16 , 42 ± 14)'in radyoterapinin oluşan yan etkilerinden sonra tüm hastalarda anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür. Radyoterapiye bağlı olarak tüm hastalarda Grelin düşerken proinflatuar sitokinler artmaktadır.

Yapılan bir başka çalışmada 62 opere olmamış lokal ileri küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastadaki sitokin değerlerinin eş zamanlı kemoradyoterapi sırasındaki değerlerinin, semptomlara bağlı değişip değişmediğine bakılmıştır. Hastalara platinum ve taksan bazlı kemoterapi standart verilmiştir. Kemoterapi ile eş zamanlı 50-70 Gy Radoterapi verilmiş (ortalama 64 Gy, 6.5 hafta). Başlangıçta hastaların hepsinin performans durumu ECOG=0-1 olarak değerlendirilmiş. Hastaların haftalık semptomları ve semptomların şiddetine bakılmıştır. Radyoterapiye başlamadan önce ve radyoterapiye başladıktan sonra haftalık IL-6, IL-10, TNF-alfa, IL-1, IL8, IL-12

değerleri serumda ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. IL-6'nın haftalık ölçümlerinin anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir ($p=0.044$, $p=0.017$, $p=0.132$). TNF-alfa'nın serum değerine haftalık bakıldığında bu değerlerinde arttığı gözlenmiştir ($p=0.007$, $p=0.004$, $p=0.027$). IL-10'un serum değerinin haftalık değişimlerinde de aynı oranda istatistiki olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p=0.018$, $p=0.006$, $p=0.005$). Bu artışın yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi oranı, radyoterapi dozu ve hastalığın patolojisi ile ilgili olmadığı kanısına varılmıştır. IL-1, IL-8 oranlarındaki değişimin anlamlı olduğu gösterilmiştir (IL-1 $p=0.05$, IL-8 $p=0.01$). Hastaların haftalık iştahsızlık, ağızda acı tat, kilo kaybı, uykuya meyillilik, ağrı durumları 0-10 arasında olacak şekilde skorlanmış. Tüm hastalarda 6-10 hafta arasında bakılan değerlerin şiddetinin anlamlı bir şekilde arttığı gözlenmiştir ($p<0.001$). Tüm hastalardaki semptomların tedavi süresince yavaş, yavaş arttığı sekizinci haftada da pik yaptığı görülmüştür. Hastaların semptomları ile orantılı olarak IL-6, TNF-alfa, IL-10 arttığı kanısına varılmıştır. Sekizinci haftadaki IL-6, TNF-alfa ve IL-10 değerleri, kontrol değerleriyle kıyaslandığında bu değerlerin anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir (IL-6 $p=0.001$, TNF-alfa $p=0.001$, IL-10 $p<0.05$). Özellikle IL-6 seviyesinin şiddetli semptomları olan hastalarda daha da arttığı gösterilmiştir ($p<0.001$). Bu çalışma sonucunda tedavi boyunca kötü prognoz gösteren hastalarda IL-6, IL-10, TNF-alfa'nın anlamlı olarak arttığını ve bu değerlerin semptomların şiddeti ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır.¹²⁰

Bizim hastalarımızda da tedavi sonrası grad 2-3 toksisite 5-7. haftalarda olmaktadır. Gerek grad 1 gerekse grad 2-3 toksisite gösteren hastalarda Grelin değeri tedaviye başlamadan önceki ve tedavinin beşinci haftasındaki değerlerine bakıldığında anlamlı bir şekilde düştüğü görülmüştür. Hastaların TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 değerlerindedir radyoterapinin akut yan etkilerinin görüldüğü dönemde anlamlı bir artış saptanmıştır. Ölçülen bu değerlerdeki, yüksek orandaki değişimin hastaların iştahsızlık, mide bulantısı, kusma, kilo kaybını tetiklediği inancına varılmıştır. Grad 2-3 toksisite gözlenen hastalarda yapılan ölçümlerde plazma Grelin değerinin, grad 1 toksisite görülen hastalara nazaran dahada azaldığı görülmüştür. Radyoterapinin son haftasında grad 2-3 toksisite görülen hastaların plazma Grelin değeri (189.5 ± 366), grad-1 toksite görülen hastaların Grelin değeri (259 ± 439) ile kıyaslandığında daha düşük olduğu gözlemlendi. Buda hastaların iştah ve kilo kaybının şiddeti ile Grelin seviyesinin plazma değerinin değişiminin birbirine paralel olduğunu göstermektedir (Tablo 19).

MD Anderason'da Nisan 2005 ile Ocak 2007 yılları arasında kolorektal ve ösefagus kanserli (toplam n=103) eş zamanlı kemoradyoterapi yapılan hastaların haftalık inflamatuvar sitokinler olan IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 değerlerine bakılmış. Karşılaştırmak amacıyla tedavi başlamadan önceki değerlerine ve tedavi bitiminde 7-13. haftalardaki değerleri incelenmiş. Tedaviye başlamadan önce ve tedavileri boyunca 6 hafta, semptomlarının şiddeti MD Anderson envanterine göre skorlanmış, Tedavi bitiminde 7-13 hafta sonrasında hastaların kontrol değerlerine bakılmıştır. Hastalara ortalama 50.4 Gy (1.8-2 Gy/fx) Radyoterapi verilmiş. Hastalar standart olarak kapesitabin, 5-flurourasil, oksaliplatin kemoterapisi almıştır. Semptomlarını tedaviye başlamadan önceki değerleri ile tedavinin son haftası arasındaki değerleri karşılaştırıldığında son hafta daha da şiddetlendiği gözlenmiştir ($p<0.0001$). İncelenen bu her iki gruptaki hastaların da tedavi süresi arttıkça iştahsızlık, kilo kaybı, mide bulantısı, ağrı şikayetlerinin zamanla arttığı tedavinin son haftasında en yüksek değere ulaştığını göstermiştir ($p<0.0001$). Tedavilerinin son haftasında ölçülen tüm sitokinlerin değerinin, tedavi öncesi ölçülen değerine nazaran arttığı gözlenmiştir ($p<0.0001$). Tedavi sonrasında 13. haftada bakılan iştahsızlık ve oluşan tüm yan etkiler ile sitokin değerlerinin birbiri ile ilişkisi değerlendirilmiş. İştahın ve semptomların tedavi öncesi değerine yaklaştığı, sitokin değerinin ise tedavinin son haftasındaki ölçümlere nazaran düştüğü gözlenmiştir (semptomların $p=0.00097$, sitokinlerdeki düşme $p<0.0001$). İştahsızlık kolorektal kanser ve ösefagus kanserinden tedavi gören tüm hastalardaki ortak problemdir. Tedavi boyunca görülen bu semptomların şiddeti ile orantılı olarak sitokin değerleri artmış ve tedavi bitiminden sonraki 13. haftada bakılan bu değerlerin tedavi öncesi ölçümlerine yakın olduğu görülmüştür.¹²¹ Bir başka çalışmada yalnızca radyoterapi verilen meme ve prostat kanserli hastalarda sitokin değerlerindeki değişimine bakılmış. İştahsızlık ile IL-6, IL-1β değerleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.¹²²

Bizim çalışmamızda 30 hastanın radyoterapi öncesi, radyoterapinin son haftası ve radyoterapi bitiminde üç ay sonra plazma Grelın ve serum sitokin değerleri karşılaştırılmış (Tablo 11). Tedaviye başlamadan önceki Grelın değerlerinin tedavinin son haftasında oldukça düştüğü, tedavi bitiminde üç ay sonraki ölçümlerin yükseldiği ancak tedaviye başlamadan önceki değerlerine gelmediği görülmüştür. Grelın değerlerinin zaman içindeki değişimi anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). TNF-alfa, IL-1,

IL-6, IL-8'in radyoterapinin son haftasındaki değerinin, radyoterapiye başlamadan önceki ölçümünden çok daha fazla yükseldiği, radyoterapi bitiminde üç ay sonraki ölçümünde düştüğü ancak bu değerin tedavi öncesi ölçüme ulaşmadığı görölmüştür. TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8'in zaman içindeki değişimi anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). Hastalarda tedavinin son haftasında mide bulantısı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı gibi semptomların şiddetlendiği ve grad 2-3 toksisitenin arttığı saptanmıştır. Hastaların Grelin TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 değerleri radyoterapiye başlamadan önceki ve radyoterapinin son haftasındaki ölçümleri ile kıyaslanmıştır. Grad derecelendirilmesi ile Grelin, TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8'in zaman içindeki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 19).

Citrin ve arkadaşları 11 baş boyun hastasında plazma sitokin değerlerinin Radyoterapi sonrası oral segresyonundaki artışını gözlemlemişlerdir. Oral kavite (n=2), orafarenks (n=5), larynks (n=2), hypofarenks (n=2) olan Karnowsky performans skalası >50 olan hastalar bu çalışmaya dahil edilmiş. Hastalara IMRT (intensity modulated radiation therapy) tedavi planı veya konfarmal radyoterapi tekniğiyle küratif radyoterapi verilmiş. Hastaların evresine göre 7 hastaya cisplatin, radyoterapi ile eş zamanlı verilmiş. Ortalama radyoterapi dozu 66.68 Gy (60-67.5 Gy), 2.2 Gy/fx (2-2.25 Gy)'den ortalama 44 gün verilmiştir. Örnekler hastaların bukkal mukozalarından, radyoterapi verilmeden önce radyoterapinin ikinci haftasında (bukkal mukozanın 10 Gy aldığı dönemde), radyoterapinin üçüncü haftasında (bukkal mukozanın 20 Gy aldığı dönemde) ve radyoterapinin dördüncü haftasında (bukkal mukozanın 30 Gy aldığı dönemde) tükürüklerinden bakılmış. Alınan örnekler -80⁰c'de dondurulmuştur. IL-4, IL-6, IL-8, IL10, VEGF, EGF, TNF-alfa, MCP-I değerlerine bakılmış. Hastalarda kendi aralarında yüksek doz alan ve düşük doz alanlar olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. EGF, IL-4, IL-10, MCP-1, TNF-alfa ve VEGF ortalama değerlerinin bazal değerlerin üzerinde yükseldiğini görmüşlerdir (EGF $p=0.0001$, IL-4 $p=0.006$, IL-10 $p=0.0003$, MCP-1 $p=0.0004$, TNF-alfa $p=0.0003$, VEGF $p=0.0003$). Ayrıca IL-6 oranlarını radyoterapiyi yüksek doz alan bölgelerle, düşük doz alan bölgelere göre kıyaslandığında, yüksek doz radyoterapi alan bukkal mukozada IL-6'nın daha fazla yükseldiği görölmüştür ($p=0.015$). Yüksek doz alan bölgelerde IL-6, IL-8, MCP-1 ve TNF-alfa oranlarının, düşük doz alan bölgelere nazaran daha fazla arttığı gözlenmiştir. Sonuç olarak yapılan bu çalışmada radyoterapi sonrasında akut

enflamasyonu başlatan sitokin değerlerinin arttığı görülmüştür. Özellikle enflamasyonu şiddetli olan vakalarda IL-6 seviyelerinin diğer gruplara nazaran çok daha fazla yükseldiği görülmüştür.¹²³

Ioannis ve arkadaşları çoğunluğu lokal ileri mide (n=7) ve pankreas (n=12) kanseri ve diğer kanserler (kolorektal, mesane, safra kesesi, safra yolları, akciğer, böbrek, meme kanseri n=21) olan 30 hastadaki Grelin seviyelerini, normal sağlıklı insanlarla kıyaslamışlar. Tüm hastalar araştırmaya dahil edilmeden önce kemoterapi ve radyoterapi almışlardı. Performans skalası WHO'ya göre 3-4 olan, yaşam beklentisi ≥ 8 hafta olan, serum kreatinin <1.5 mg/dl olan karaciğer fonksiyon testleri normal olan (total bilirubin konsantrasyonu <3 mg/dl, transaminazları normal), kalp fonksiyon testleri normal ve santral sinir sistemi tutulmamış olan hastalar incelendi. Tüm hastalar inoperabl ve kilo kaybı olan malnitrisyondaki hastalardı. Bu hastalar 27 sağlıklı gönüllü insanla karşılaştırıldı. Örneklerin hepsi aç karnına sabah 8.00'da alınıp plazma Grelin seviyeleri radyoimmunoassay yöntemi ile incelendi. Kontrol grubundaki ortalama Grelin değeri 6.6 (6.5-7) iken, hastalardaki Grelin değeri 3.6 (3-4.1) olarak ölçüldü. İki grup arasındaki Grelin seviyeleri kıyaslandığında anlamlı bir fark olduğu gözlemlendi ($p<0.001$).¹²⁴ Yapılan hayvan deneylerinde plazma Grelin seviyeleri gıda alımından sonra azalmıştır, açlıkta ise artmıştır.¹²⁵ Başka araştırmada kemoterapi verilmiş kaşektik akciğer kanseri olan hastalarda ölçülen Grelin seviyesinin arttığı gösterilmiştir.¹²⁶ İonnis ve arkadaşlarının yaptığı bu araştırmada Grelin seviyelerinin normal sağlıklı bireylerle kıyaslandığında, kaşektik hastalardaki düşüşünün nedeninin lokal ileri hastalığın olmasına ve Grelin salınımında etkili olan organların multiple organ hasarının olmasına bağlamışlardır.

Yapılan bir başka araştırmada sıçanların sol böbreğinin üst ve alt polü alındıktan, 9 gün sonra sağ böbrekleri de alınarak hayvanlarda renal yetmezlik ve kaşeksi oluşturuluyor. Böbrek yetmezliğine bağlı oluşturulan bu kaşeksiyi önlemek amacıyla bir grup hayvana intraperitoneal olarak GHS-R agonisti, kontrol grubunda normal salin diyet veriliyor. GHS-R agonisti verilen sıçanların, plazmalarında Grelin seviyesinin, normal salin diyet verilen sıçanlara oranla arttığı bu sırada da sitokin değerlerinin azaldığı gözleniyor ($p<0.001$, $p=0.001$).¹²⁷ Bu araştırmada böbrek yetmezliğine bağlı oluşan kaşekside GHS-R agonistleri kullanılarak Grelin salınımını artırmak ve üremiye bağlı gelişen kaşeksiye engel olmak hedef alınmıştır. Dolayısıyla kaşeksi oluşturulan

hayvanlara GHSR agonistlerinin verilmesi ile, plazma Grelin düzeyleri yükselmiş olup sıçanların yapılan takiplerinde iştahlarında ve kilolarında artış saptanmıştır. Bir grup sıçanda kanser kaşeksisi oluşturmak amacıyla sıçanlara tümör implantasyonu yapılıyor. Kanser kaşeksisi oluşturulduktan sonra kaşektik olan hayvanların bir kısmına intraperitoneal olarak GHS-R agonisti ve Grelin, kaşektik olan diğer gruba da normal salin diyet veriliyor. Her iki grup sıçanların vücut kitle endeksi arasında anlamlı fark gözleniyor ($p<0,001$).¹²⁸ Çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşan kaşekside, GHS-R agonistleri verilerek Grelinin kan değerlerinin artması sağlanmış, bu ölçüde de sıçanların iştahlarının ve gıda alımını artırılmış, dolayısıyla vücut kitle endekside bu oranda artırılmıştır. Kanser kaşeksisi oluşturulan sıçanlara verilen GHS-R agonisti ve Grelinin kaşeksinin önüne geçtiği gösterilmiştir. Grelin verilmesinin yapılan bu çalışmalarda proinflatuar sitokinleri de azalttığı gösterilmiştir.

Kaşeksi multiple nedenlere bağlı olarak meydana gelen kilo kaybıdır. İştah kaybı ve anoreksiya sonucunda meydana gelen kaşeksi morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Günümüzde kronik hastalıklardan dolayı ve kanser sonucu olan kaşeksinin önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Yedi kaşektik hastada yapılan pilot çalışmada hastalara üç hafta intravenöz anorelin verilmiştir. Kanda hızla yükselen Grelin seviyesi, hastaların iştahlarını artırmaya, vücut kitle endeksinde artırmaya ve solunum fonksiyonlarında düzeltmeye başlamıştır.¹⁴¹ **Nagaya ve arkadaşları** kronik kalp yetmezliğine bağlı gelişen kaşekside Grelin kullanmışlardır. Grelinin sol ventrikül outputunu artırdığı, iştah artmasına ve vücut kitle endeksinin artmasına neden olduğunu göstermişlerdir. Ancak kronik kalp yetmezliğine bağlı gelişen kaşekside plazma IL-6 ve TNF-alfa değerlerine bakıldığında, bu sitokinlerin değişmediğini saptanmışlardır.^{129,130} Birçok randomize çift kör plesebo kontrollü çalışmada kansere bağlı gelişen anoreksiya ve kaşekside Grelinin ve GHS 'nin güvenle kullanılabileceğini gösterilmiştir.^{142,143,144}

Kansere bağlı gelişen iştah azalması ve kaşeksi tedaviyi etkileyen ve morbiditeyi hızlandıran en önemli faktördür. Çift kör plesebo çalışmalarda kanser kaşeksinde kullanılan GHS-R agonisti ve Grelinin iştahı artırdığı kaşeksiyi azalttığı gösterilmiştir.^{131,132,133} Multisenter çift kör plesebo çalışmasında **Jose ve arkadaşları** oral Grelinin etkilerini gözlemişlerdir. Yaşları ≥ 18 olan, son altı ayda vücut ağırlığının $\geq 5\%$ kadarını kaybeden (hemen operasyon sonrası kilo kaybına uğrayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir), ECOG performans skalası 0-2, yaşam beklentisi >3

ay, histolojik olarak tanı konmuş inoperabl kanseri olan 16 farklı kanser türlü hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar oesofagus kanseri ve mide kanseri sindirim sistemlerinde kansere bağlı obstrüksiyon, tıkanıklık gelişmemiş olanlar seçildi, ovaryan kanserli olup peritoneal metastaz yapmamış olanlar, hiperkalsemisi olmayan, kronik bulantı ve kusması olmayanlar dahil edilmiştir. Hastalara (n=9) 3 gün süreyle 50 mg/ gün anamorelin (Grelin mimetik) verilirken, plesebo kontrol (n=7) grubu gözlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 5ml kan örnekleri anamorelin verilmeden 30 dakika önce anamorelin verildikten yarım saat, 1.5, 2, 3, 4 saat sonra ve tedavi bitiminden üç gün sonra bakılmıştır. Serum GH, insülin, IGF-1, IGFBP-3 ölçülmüş. Anamorelin verilen hastalardaki tedavi öncesi ortalama kiloları ve standart deviasyonları 62,68 (11,3) ve tedavi sonrası ölçülen değerleri 63.96 (11.45) olarak ölçülmüş. Pesebo grubunda ise tedavi öncesi değerleri 63.06 (11.40) ve tedavi sonrası değerleri 62.73 (11.27) olarak bulunmuş. İki grup arasındaki oral Grelinmimetik verilmesine bağlı kilo almaları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüş ($p=0.016$). Oral anamorelin verilen grupta tedavi sonrası kilo artışı gözlenirken, plesebo verilen grupta kilo kaybı gözlenmeye devam etmiştir. Vücut kitle endeksindeki değişime bağlı olarak kandaki hormonların değişimi incelendiğinde anamorelin ve plesebo verilen grupta GH artmasının çok önemli oranda olmadığı gözlemlendi, IGF-1'in anamorelin verilen grupta ortalama değerinin 54.09 ng/ml iken plesebo verilen grupta tedavi öncesi değerine nazaran 3,56 ng/ml daha da azaldığı gözlemlendi. IGFB3 ölçümünün anamorelin verilen grupta ortalama değerinin 0,75 ng/ml iken plesebo verilen grupta 0,19 ng/ml azaldığı gözlemlendi. Her iki grup GH seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). Anamorelin verilen grup ile plesebo hastalarındaki IGF-1 değerleri kıyaslandığında da istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi ($p<0.001$). Anamorelin verilen hasta grubunda IGFB-3 değerleri ortalama 0.75 mg/ml artmıştır, plesebo grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel artış gözlenmiştir ($p=0.012$). Kaşeksiye sahip olan hastalarda, buna bağlı olarak hayat performansının, yaşam survilerinin önemli oranda etkilendiği bilinmektedir. Çift körlü, plesebo kontrollü yapılan bu çalışmada oral Grelinmimetik olan anamorelinin kanser kaşeksisinde kullanılabileceğini gösterilmiştir.¹³⁴

Yüksek doz verilen tüm vücut veya parsiyal vücut radyoterapisinden sonra, akut ve kronik radyasyon sendromu meydana gelmektedir. Akut radyasyon hasarı sonrasında

yanık, enfeksiyon, sepsis gelişimi artmaktadır.^{135,136} Akut radyasyon hasarında klinik en erken yan etkiler gastrointestinal sistemde görülür. Gastrointestinal sistemdeki mukozal ve intestinal epitelyum hücrelerin turnoveri oldukça hızlıdır.¹³⁷ Akut radyasyon hasarında mukozalarda meydana gelen bu harabiyeti takiben multiple organ disfonksiyonları oluşur. **Katanyutanon ve arkadaşları** sıçanların abdomen bölgelerine 5 Gy radyoterapi verdiklerinde plazma kolesistokinin seviyesinin radyoterapi sonrası birinci ve ikinci günde azaldığını görmüşlerdir. Sıçanların, radyoterapi verilmeden önce ve sonrasında karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla ALT, AST, LDH ve kreatinin değerlerine bakmışlar. Radyoterapi verildikten sonra karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını gösteren bu değerlerin arttığını göstermişlerdir. Parasempatik etkinin yitirilmesine bağlı olarak, sıçanlarda kolesistonin azalmasına neden olmaktadır, buna bağlı olarakda gastrointestinal salınan Grelin hormonu da azalmaktadır. Dolayısıyla gastrointestinal mukozal hasar iştah kaybı oluşmaktadır.¹³⁸

Shah ve arkadaşları sıçanların abdomen bölgesine 5 Gy radyoterapi verdikten sonra oluşturulan sepsis ve organ hasarında intravenöz Grelin enjeksiyonu ile sitokin değerlerinin etkilendiğini gözlemişlerdir. Vagal sinir blokajı sonrasında 5 Gy radyoterapi verilen sıçanlarda Grelin hormonunun 48 saat sonra azaldığını, sitokin salınımında artarak sepsis ve multiple organ hasarının oluştuğunu gözlemişlerdir. 68 saat sonra intravenöz verilen Grelin amelioresinin radyasyon harabiyetini azalttığını ifade etmişlerdir. Sepsise giren sıçanlardaki artan IL-6 ve TNF- α değerlerinin intravenöz Grelin verilmesinden 20 saat sonra normal değerine düştüğü gözlenmiştir. Radyoterapi sonrası ölçülen IL-6 ve TNF- α 'nın, Grelin verilmesinde sonraki değeri ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur (IL-6 $p<0.05$, TNF- α $p<0.05$).¹³⁹ Buna göre sıçanlarda intravenöz verilen Grelin organ hasarına yol açan sitokin değerlerinin düşmesine neden olmaktadır. Bu çalışmalar ışığında **Jacob ve arkadaşları** önümüzdeki yıllarda tüm vücut ve yarım vücut radyoterapisinin verdiği radyasyon hasarında ve nükleer terörizmde Grelinin güvenle kullanılabileceğinin araştırılması gerektiği yönündedir.¹⁴⁰

Bizim çalışmamızda da tüm hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla radyoterapiye başlamadan önce, radyoterapinin her haftasında ve radyoterapi bitiminde üç ay sonra serum AST, ALT, LDH ve kreatinin değerlerine

bakılmış. Ancak yapılan ölçümlerde bu değerlerin anlamlı değişmediği saptanmıştır (Tablo 12). Hastalar mide kanseri ve pankreas-safra kesesi kanseri olmak üzere iki gruba ayrıldığında yine anlamlı bir değişim görülmemiştir (Tablo 14-15). Ölçülen bu değerlerin normal sınırlar içinde değiştiği görülmüştür. Organ tolerans dozlarında verilen radyoterapinin, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını bozacak derecede olmadığı görülmüştür. Hastalarımızın hiçbirinde, radyoterapi sırasında ve radyoterapi bitiminden üç ay sonraki kontrollerinde karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının bozulmadığı, fonksiyon testlerinin normal olduğu gözlenmiştir.

Huang ve arkadaşları mide ve kolorektal kanseri olan hastalarla sağlıklı insanların plazma Grelin seviyelerini karşılaştırmışlardır. Çalışmaya 58 mide kanserli, 20 kolorektal kanserli hasta dahil edilmiş olup 24 sağlıklı insanın plazma Grelin değerleri karşılaştırılmıştır. Hastalar kendi aralarında da kaşektik mide ve kolorektal kanserli olmak üzere gruplara ayrılmıştır. Hastaların kanser türlerinin farklı lokalizasyonlarına göre Grelin seviyesinde bir fark olup olmadığı bakılmış. Kanser lokalizasyonuna göre Grelinin anlamlı bir fark göstermediği saptanmıştır ($p=0.352$). Kaşektik olan mide kanserli hastaların plazma Grelini (110.3 ± 92.1) ile kolorektal kanserli hastaların plazma Grelini (90.6 ± 58.6) sağlıklı insanların plazma Grelini (91.4 ± 73.6) ile karşılaştırıldıklarında anlamlı bir fark görülmemiş ($p=0.352$, $p=0.871$). Bu çalışmaya göre kaşektik olan hastalarla sağlıklı hastalar karşılaştırıldığında Grelin değerleri ile anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak Grelinin farklı lokalizasyonlu kanserlerdeki salınımına bakıldığında, kanser lokalizasyonuna göre Grelin salınımının değişmediği gözlenmiştir.¹⁴⁷

Çalışmamızda biz mide kanserli olan 16 hastayı birinci grup, pankreas ve safra kesesi kanseri olan 14 hastayı ikinci grup yaparak plazma Grelin ve serum sitokin değerlerini inceledik. Hastalar ayrı ayrı gruplandığında Grelin, IL-1, IL-6, IL-8 değerlerinin gruplara göre zaman içindeki değişiminin anlamlı olduğu görülmüştür. Ancak hastaların kanser türlerine göre ayrıldıktan sonraki serum ve plazma değerlerinin anlamlı olarak değişmediği görülmüştür. Batına Radyoterapi verilen hastalarda ki Grelin ve sitokin salınımının kanserin yerleşim yerine göre değişmediği saptanmıştır.

Definitif veya adjuvan radyoterapi uygulanan baş boyun kanserli hastalarda en önemli problem mukozittir. Hastalarda oluşan mukozit sonrasında iştah kaybı sonucunda kilo kaybı olmaktadır. Mukozit gibi ağır enflamasyonun en önemli nedenleri

arasında IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , I L-6 salınımı bulunmaktadır. İştah ve kilo kaybı sonucunda malnütrisyon, anoreksiya gelişmektedir. Biliyoruzki Grelin parasempotomimetik bir hormondur. Plazmadaki Gyrelin sitokin salınımını inhibe etmektedir. Dolayısıyla oral mukozite neden olan bu sitokinlerin salınımında inhibe olacaktır. Baş boyun hastalarına radyoterapi öncesinde, tedavide eş zamanlı olarak ve tedavi sonrasında Grelin verilmesi belkide tüm oluşacak bu yan etkilerin önüne geçecektir.¹⁴⁵

Biliyoruz ki kronik enflamasyon sonucu TNF- β , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8'in salınımı artmaktadır. Kronik enflamasyonun neden olduğu birçok kanser bulunmaktadır. Özefagus, mide, barsak ve pankreas kanserini kronik enflamasyon tetiklemektedir.¹⁴⁷ Belkide oral kullanılabilecek Grelin enflamasyonu başlatan sitokinleri azaltarak gastrointestinal kanser gelişimine engel olacaktır. İlerki yıllarda Grelinin kanser oluşumundan, koruyucu olarak profilaktik kullanılması belkide gündemde olacaktır.

6. SONUÇ

Mide, pankreas ve safra kesesi kanseri erken tanı konduğunda hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalımı yüksek olmaktadır. Ancak erken tanı konulamayan, lokal ileri vakalarda yaşam sürvileri oldukça kısadır. Pankreas kanserinde ise çoğu vakada lokalizasyonundan dolayı erken tanı konamamaktadır ve halen günümüzde en mortal olan kanserler arasındadır. Bu kanser türlerinde küratif tedavi modalitesi olarak eş zamanlı kemoterapi-radyoterapi uygulanmaktadır. Tedavinin ağırlığı nedeniyle hastalarda mide bulantısı, iştahsızlık, kilo kaybı oluşmaktadır. Çoğu hasta tedaviyi tamamlamadan terk etmektedir. Terk etmeyenlerin bir kısmında anoreksiya, kaşeksi ve buna bağlı gelişen semptomlardan dolayı hastanede tedaviye ara vererek uzun süre yatmaktadır. Bizim çalışmamızda eş zamanlı kemoradyoterapi alan mide, safra kesesi ve pankreas kanserli olan 30 hastanın radyoterapiye başlamadan önce, radyoterapinin son haftasında ve radyoterapi bittikten üç ay sonra oluşan, bu semptomları ile kan Grelin ve sitokin değerleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

1) Bizim çalışmamızda tedavi öncesi ölçülen Grelin değeri, radyoterapinin son haftasına gelindiğinde düşmektedir. Tedavi bittikten üç ay sonra ise yükselmiş olup, tedavi öncesi değeri kadar olamamıştır. Hastaların tedavinin son haftasındaki iştah kaybı ve kilo kaybının artmasına paralel olarak, plazma Grelin seviyesinde düşme anlamlı bulunmuştur. Tedavi bitimine sonra ise hastaların iştahı artmakta ve kilo almaktadırlar, buda plazma Grelin değerinin yükselmesine bağlanmıştır.

2) TNF-alfa'nın tedavinin beşinci haftasında ölçülen değeri, tedaviye başlamadan önceki ölçümünden yüksek bulunmuş olup, tedaviden 3 ay sonraki ölçümde düşme gözlenmiştir ancak bu azalma tedavi öncesi alınan değere ulaşmamıştır.

3) IL-1'in tedavinin beşinci haftasında ölçülen değeri, tedaviye başlamadan önceki ölçümünden yüksek bulunmuş olup, tedaviden 3 ay sonraki ölçümde düşme gözlenmiştir ancak bu azalma tedavi öncesi alınan değere ulaşmamıştır.

4) IL-6'nın tedavinin beşinci haftasında ölçülen değeri, tedaviye başlamadan önceki ölçümünden yüksek bulunmuş olup, tedaviden 3 ay sonraki ölçümde düşme gözlenmiştir ancak bu azalma tedavi öncesi alınan değere ulaşmamıştır.

6) IL-8'in tedavinin beşinci haftasında ölçülen değeri, tedaviye başlamadan önceki ölçümünden yüksek bulunmuş olup, tedaviden 3 ay sonraki ölçümde düşme gözlenmiştir ancak bu azalma tedavi öncesi alınan değere ulaşmamıştır.

7) Tüm hastalarda, tedavinin son haftasında tedaviye bağlı yan etkilerin şiddeti gittikçe artmaktadır. Bu artışa bağlı olarak kan sitokin değerlerinin yükseldiği gözlenmiştir. Grelin değerinin ise azaldığı saptanmıştır. Tedavi bitiminde ise, tedavinin getirdiği yan etkiler azalınca sitokinlerde de düşme gözlenmiştir.

8) Karaciğer ve böbrek fonksiyonuna bakmak için hastaların tedaviye başlamadan önce, tedavi sırasında her hafta ve tedavi bittikten üç ay sonra kan AST, ALT, LDH, kreatinin değerlerine bakıldı. Zaten normal sınırlarda olan fonksiyon testlerinin içinde olan küçük oynamalar dışında organ fonksiyonlarını bozacak sınırdan olmadığı gözlemlendi. Bu da normal organ tolerans dozlarında verilen radyoterapiye bağlandı.

9) Hastalar kendi aralarında (mide kanseri, safra kesesi ve pankreas kanseri olmak üzere) gruplara ayrıldığında Grelin ve sitokin değerlerindeki değişimin, yukardaki sonuçlarla aynı olduğu gözlemlendi.

10) Radyoterapinin son haftasında grad 2-3 toksisite görülen hastaların plazma Grelin değeri, grad-1 toksite görülen hastaların Grelin değeri ile kıyaslandığında daha düşük olduğu gözlemlendi. Buda hastaların iştah ve kilo kaybının şiddeti ile Grelin seviyesinin plazma değerinin değişiminin birbirine paralel olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. **Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K.** Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* **1999**; 402: 656-660.
2. **McKee KK, Tan CP, Palyha OC, Liu J, Feighner SD, Hreniuk DL, Smith RG, Howard AD, Van der Ploeg LH.** Cloning and characterization of two human G protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics* **1997**; 46:426-434.
3. **Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGree P, Farclough P, Bhattacary S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonitis M.** The tissue distribution of mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* **2002**; 87:2988-2991.
4. **Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Saganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M.** Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* **2000**; 141:4255-4261.
5. **Grube D, Forssmann WG.** Morphology and function of the entero-endocrine cells. *Horm metab Res* **1979**; 11:589-606.
6. **Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K.** Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**; 86: 4753-4758.
7. **Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K.** Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun* **2000**; 279:909-913.
8. **Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S.** Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun* **2001**; 280:904-907.
9. **Wierup N, Svensson H, Mulder H, Sundler F.** The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept* **2002**; 107:63-69.
10. **Date Y, Murakami N, Toshinae K, Matsukura H, Kangawa K, Nakazato M.** The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Department of internal medicine* **2002**; 123:1120-8.
11. **Kiyama H, Kojima M, Hosoda H, Koda A, Yamamoto K, Kikujima Y, Matsumoto M, Minamitake Y, Kikuyama S, Kangawa K.** Bullfrog ghrelin is modified by N-octanoic acid

its third threonine residue. *Department of biochemistry national cardiovaskuler center research institue* **2001**; 2:44-41.

12. **Druce M, Bloom SR.** Central regulators of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **2003**; 6:361-367.
13. **Stacey L, Kevin J.** From CNI 1493 to the immunological homunculus physiology of the inflammatory reflex. *Society for leukocyte biology* **2008**; 83:512-517.
14. **Morton GJ, Schwartz MW.** The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obesity Relat Metab Disord* **2001**; 25: 56-62.
15. **Ruter J, Kobelt P, Tebbe JJ, Avsar Y, Veh R, Wang L, Klapp BF, Wiedenmann B, Tache Y, Monnikes H.** Intraperitoneal injection of ghrelin induces Fos expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in rats. *Brain Res* **2003**; 991:26-33.
16. **Weikel JC, Wichniak A, Ising M, Brunner H, Friess E, Held K, Mathias S, Schmid DA, Uhr M, Steiger A.** Ghrelin promotes slow-wave sleep in man. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **2002**; 284 407-415.
17. **Cassoni P, Papotti M, Ghe C, Catapano F, Sapino A, Graziani A, Deghenghi R, Reissmann T, Ghigo E, Muccioli G.** Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**; 86:1738-1745.
18. **Cassoni P, Ghe C, Marrocco T, Tarabra E, Allia E, Catapano F, Deghenghi R, Ghigo E, Papotti M, Muccioli G.** Expression of ghrelin and biological activity of specific receptors for ghrelin and des-acyl ghrelin in human prostate neoplasms and related cell lines. *Eur J Endocrinol* **2004**; 150:173-184.
19. **Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonisconi S, Fubini A, Malan D, Baj G, Granata R, Broglio F, Papotti M, Surico N, Bussolino F, Isgaard J, Deghenghi R, Sinigaglia F, Prat M, Muccioli G, Ghigo E, Graziani A.** Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol* **2002**; 159:1029-1037.
20. **Barkan AL, Dimaraki EV, Jessup SK, Symons KV, Ermolenko M, Jaffe CA.** Ghrelin secretion in humans is sexually dimorphic, suppressed by somatostatin, and not affected by the ambient growth hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab* **2003**; 88:2180-2184.
21. **Kim MS, Yoon CY, Park KH, Shin CS, Park KS, Kim SY, Cho BY, Lee HK.** Changes in ghrelin and ghrelin receptor expression according to feeding status. *NeuroReport* **2003**; 14:1317-1320.
22. **Hosoda H, Doi K, Nagaya N, Okumura H, Nakagawa E, Enomoto M, Ono F, Kangawa K.** Optimum collection and storage conditions for ghrelin measurements: octanoyl modification of

ghrelin is rapidly hydrolyzed to desacyl ghrelin in blood samples. *Clin Chem* **2004**; 50:1077-1080.

23. **Nororiha IL, Niemir Z, Stein H, Waldher R.** Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* **1995**; 10:775-786.
24. **Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C.** Cytokines. In : Stites DP, Terr AI, ed. *Basic and Clinical Immunology* **1994**; 10:105-123.
25. **Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS.** Cytokines. Cellular and Molecular Immunology Philadelphia. *WB Saunders Company* **1994**: 240-261.
26. **Dinarello CA.** IL -1 and IL -1 antagonism. *Blood* **1991**; 77 :1627.
27. **Jaatela M.** Biologic activities and mechanism of action of tumor necrosis factor - α /cachectin. *Lab Invest* **1991**; 64:724-742.
28. **Dinarello CA.** Interleukin -1 and the pathogenesis of the acute phase response. *N Engl J Med* **1984**; 311: 1413-1418.
29. **Kishimoto T.** The biology of interleukin – 6. *Blood* **1989**; 74 :1-10.
30. **Horii Y, Muraguchi A.** Involvement of IL -1 in mesangial proliferative glomerulonephritis. *J Immunol* **1989**; 143: 3949-3955.
31. **Stahl RAK.** Chemoattractive cytokines (Chemokines) and immune renal injury. *Nephrol Dial Transplant* **1995**; 10: 307-319.
32. **Whelen S, Parkin D, Masuyer E.** Patterns of cancer incidence in five continentsI ARC. *Agency for Research on Cancer* **1990**: 120.
33. **Farin K, Graça M.D, William F.A.** Patterns of Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Across Five Continents: Defining Priorities to Reduce Cancer Disparities in Different Geographic Regions of the *World Journal of Clinical Oncology* **2006**; 14: 2137-215.
34. **Haenszel W, Kurihara M, Mitsuo S et al.** Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J. Nat Cancer Inst* **1972**: 49-16.
35. **Zhang C, Yamada N, Wu YL, et al.** Helicobacter pylori infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. *World J Gastroenterol* **2005**; 11:791-6.

36. **Viste A, Opheim P, Thunold J, et al.** Risk of carcinoma following gastric operations for benign disease. A historical cohort study of 3470 patients. *Lancet* **1986**; 30:502-505.
37. **Kokkola A, Sjoblom SM, Haapiainen R, et al.** The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumors in patients with pernicious anaemia. A prospective follow-up study. *Scand J gastroenterol* **1998**; 33:88-92.
38. **Morson BC, Dawson IMP.** *Gastrointestinal Pathology*. 2th Ed, Oxford: Blackwell Scientific, **1979**.
39. **Borrmann R. Geschwülse des Magens.** In: Henke F, Lubarsch O, eds. *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie*. 4th Ed, Berlin: Julius Springer, **1928**.
40. **Inokuchi K, Kodama J, Sasaki O, et al.** Differentiation of growth patterns of early gastric carcinoma determined by cytophotometric DNA analysis growth patterns and prognosis early gastric carcinoma superficially spreading and penetrating growth types. *Cancer* **1983**; 51: 320-6.
41. **Feig Barry W, Berger David H, Fuhrman George M, editors.** *The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook*. 4th Ed, Texas: Lippincott Williams & Wilkins **2006**.
42. **Lauren P.** The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* **1965**; 64: 31-43.
43. **Green F, Page P, Fleming I, et al.** *AJCC Cancer Staging Handbook*. 7th Ed, New York: Springer Verlag, **2010**.
44. **Yagi Y, Sechimo A and Komeoka S.** Prognostic factors in stage IV gastric cancer univariate and multivariate analyses. *Gastric cancer* **2000**; 3:71-80.
45. **Wisbeek WM, Becher EM, Russell AH.** Adenocarcinoma of the stomach autopsy observations with therapeutic implications for the radiation oncologist. *Radiother Oncol* **1986**; 7:13-18.
46. **Safran H, Wanebo HJ, Hesketh PJ, et al.** Paclitaxel and concurrent radiation for gastric cancer. *Int J Radiation Oncology Bio Phys* **2000**; 46:889-94.
47. **Warshaw AI.** Implications of peritoneal cytology for staging of early pancreatic cancer. *Am J Surg* **1991**; 161: 26-29.
48. **Hruban RH, Petersen GM, Ha PK, Kern SE.** Genetics of pancreatic cancer: from genes to families. *Surg Oncol Clin N Am* **1998**; 7:1.
49. **Devita Jr. V, Lawrence T, Rosenberg S, eds.** *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 8th Ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **2008**.

50. **Westra WH, Strun PJ, Choti MA, Klimestra DS, Abores Saavede J, Montag A, Offerhaus GJA, Hruban RH:**R-ras oncogene mutations in osteoclast –like giant-cell tumors of the pancreas and liver:genetic evidence to support origin from originfrom the duct epithelium. *Am J Surg Pathol* **1998**; 22:1247.
51. **Braasch JW.** Pyloric and gastric preserving pancreatic resection.. *Ann Surg* **1986**; 204: 411-8.
52. **Mason GR.** Current experience whit pancreaticogastrostomy. *Am J Surg* **1995**; 169:217-253.
53. **Abbruzzese JL.** Postoperative and preoperative adjuvant therapy for pancreatic cancer. *ASCO Educational Book*. 8thEd, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins **2000**.
54. **Dent DM, Werner ID, Novis B, Cheverton P, Brice P.** Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. *Cancer* **1979**; 44(2):385-91.
55. **Hickok, J.T., Morrow, G.R., Roscoe, J.A., Mustian, K., Okunieff, P.,** Occurrence, severity, and longitudinal course of twelve common symptoms in 1129 consecutive patients during radiotherapy for cancer. *J. Pain Symptom Manage*, **2005**; 30, 433–442.
56. **Leach SD, Lee JE, Charnsangavej C, et al.** Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* **1998**; 85(5):611-617.
57. **Weinbren K, Mutum SS.** Pathological aspects of cholangiocarcinoma. *J Pathol* **1983**; 139:217-38.
58. **Baer HU, Matthews JB, Schweizer WP, et al.** Management of the Mirizzi syndrome and the surgical implications of cholecystocholedochal fistula. *Br J Surg* **1990**; 77:743-5.
59. **Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID.** Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol* **2003**; 4:167.
60. **Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, et al.** Hilar cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg* **1998**; 228:385-94.
61. **Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al.** Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar and distal tumors. *Ann Surg* **1996**; 224:463-75.
62. **Hadjis NS, Blenkarn JI, Alexander N, et al.** Outcome of radical surgery in hilar cholangiocarcinoma. *Surgery* **1990**; 107:597-604.
63. **Saldinger PF, Jarnagin WR, Blumgart LH.** Hilar Cholangiocarcinoma. In: Eds.LH Blumgart, Y Fong, WR Jarnagin. *Hepatobiliary Cancer*. 4th Ed, Hamilton-London B.C.Decker Inc. **2001**.

64. **Kirkova, J., Davis, M.P., Walsh, D., Tiernan, E., O'Leary, N., LeGrand, S.B., Lagman, R.L., Russell, K.M.,** Cancer symptom assessment instruments: a systematic review. *J. Clin. Oncol.* **2006**; 24, 1459–1473.
65. **Chao TC, Greager JA.** Primary carcinoma of the gallbladder. *J Surg Oncol* **1991**; 46:215-21.
66. **Oswalt C, Cruz AB.** Effectiveness of chemotherapy in addition to surgery in treating carcinoma of the gallbladder. *Rev Surg* **1977**; 34:436-8.
67. **Todoroki T, Iwasaki Y, Orie K, et al.** Resection combined with intraoperative radiation therapy (IORT) for stageIV (TNM) gallbladder carcinoma. *World J Surg* **1991**; 15:357-66.
68. **Makela JT, Kairaluoma MI.** Superselective intra-arterial chemotherapy with mitomycin for gallbladder cancer. *Br J Surg* **1993**; 80:912-5.
69. "Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)." Cox JD et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Version **1995**; 30(5):1341-6. Erişim:http://en.wikibooks.org/wiki/Radiation_Oncology/Toxicity_grading/RTOG"Category: Radiation Oncology.
70. **Copeland, E. M., III, Daly, J. M., and Dudrick, S. J.** Nutrition as an adjunct to cancer treatment in the adult. *Cancer Res.*, **1977**; 37: 2451–2456.
71. **Jessup JM, Steele G Jr, Mayer RJ, et al.** Neoadjuvant therapy for unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg* **1993**; 128(5):559-564.
72. **Faulhaber O, Bristow R.G.** Basis of Cell Kill Following Clinical Radiotherapy. In: M. Sluyser (ed.). *Application of Apoptosis to Cancer Treatment* **2005**; 125:293-320.
73. **Goldsby R, Kindt T. J, Osborne B. A.** *Cytokines*. In: Kuby Immunology. 4th Ed, New York: W.H. Freeman and Company, **2002**.
74. **Rubin P, Johnston C. J, Williams J. P, McDonald S, Finkelstein J. N. A.** Perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis. *International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics* **1995**; 33: 99-109.
75. **Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, et al.** Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas. An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* **1998**; 16:317-23.
76. **Aristu J, Cañón R, Pardo F, et al.** Surgical resection after preoperative chemoradiotherapy benefits selected patients with unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* **2003**; 26:30-6.

77. **Mu DQ, Peng SY, Wang GF.** Risk factors influencing recurrence following resection of pancreatic head cancer. *World J Gastroenterol* **2004**;10:906-9.
78. **Hazard L.** The role of radiation therapy in pancreas cancer. *Gastrointestinal Cancer Research.* **2009**; 3:208.
79. **Houry S, Haccart V, Huguier M, et al.** Gallbladder cancer: role of radiation therapy. *Hepatogastroenterology* **1999**; 46:1578-1584.
80. **Frezza EE, Mezgebe H.** Gallbladder carcinoma: a 28 year experience. *Int Surg* **1997**; 82:295-300.
81. **Papakostas P, Kouroussis C, Androulakis N, et al.** First-line chemotherapy with docetaxel for unresectable or metastatic carcinoma of the biliary tract. A multicentre phase II study. *Eur J Cancer* **2001**; 37:1833-1838.
82. **Penz M, Kornek GV, Raderer M, et al.** Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* **2001**; 12:183-186.
83. **Suntharalingam M, Ilson D, Adam P.A.** phase III trial evaluating the addition of cetuximab to paclitaxel cisplatin and radiation for patients with esophageal cancer who are treated without surgery. *Radiation therapy oncology group* **2011**.
84. **Micheal T, Luis S, Poul O.** Normal Tissue Tolerance Dose Metrics for Radiation Therapy of Major Organs. *Seminars In Radiation* **2007**; 17:131-140.
85. **Halperin E.C, Perez C.A, Brady L.W.** *Principles and Practice of Radiation Oncology.* 5th Ed, Philadelphia: L.W. Lippincott Williams & Wilkins **2008**.
86. **Hansen EK, Roach M.** *Handbook of Evidence Based Radiation Oncology.* 2nd Ed., London: Springer Science Business Media **2010**.
87. **Mac Donald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA.** Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Eng J Med* **2011**; 345(10):725-730.
88. **Lee HS, Choi Y, Hur WJ, et al.** Pilot study of postoperative adjuvant chemoradiation for advanced gastric cancer: adjuvant 5-fluorouracil/cisplatin and chemoradiation with capecitabine. *World J Gastroenterol* **2006**; 12:603-607.
89. **Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al.** Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* **2006**; 24:3953-3958.

90. **Donaldson, S. S., and Lenon, R. A.** Alterations of nutritional status: impact of chemotherapy and radiation therapy. *Cancer (Phila.)*, **1979** 43: 2036–2052.
91. **Alican F.** Mide tümörleri. *Cerrahi Dersleri*. 3.Baskı, İstanbul: Afa matbaacılık **1995**: 216-7.
92. **Qiu JL, Chen K, Wang XB, Wang JY, Zhang LJ, Shui LM.** *A case-control study on the relationship between nutrition and gastric cancer in islanders.* **2004**; 25(6):487-91.
93. **Schubert, C., Hong, S., Natarajan, L., Mills, P.J., Dimsdale, J.E.,** The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: a quantitative review. *Brain Behav. Immun.* **2007**; 21, 413–427.
94. **Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al.** Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction. Update of the results of Intergroup Study INT-0116 (SWOG 9008). *American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium* **2004**; 6:102-107.
95. **Kalser M, Ellenberg S.** Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection.. *Arch Surg* **1986**; 121(9):1045.
96. **Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al.** Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil. The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* **1981**; 48(8):1705-1710.
97. **Czito BG, Hurwitz HI, Clough RW, et al.** Adjuvant External-Beam Radiotherapy with Concurrent Chemotherapy After Resection of Primary Gallbladder Carcinoma: A 23-Year Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2005**; 62: 1030-1034.
98. **Suzuki H, Matsuzaki J, Hibi T.** Ghrelin and oxidative stress in gastrointestinal tract. *National Institutes of Health* **2010**; 48:122-5.
99. **Li WG, Gavrilu D, Liu X, Wang L, Gunnlaugsson S, Stoll LL, McCormick ML, Sigmund CD, Tang C, Weintraub NL.** Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB activation in human endothelial cells. *Circulation* **2004**; 109:2221–2226.
100. **Wu R, Zhou M, Dong W, Ji Y, Yang D, Miksa M, Zhang F, Ravikumar TS, Wang P.** Ghrelin inhibits sympathetic nervous activity in sepsis. *Am j physiol endocrine metab* **2007**; 293:1997-702.
101. **Jeffery P, McDonald V, Kojima M, Hosoda H, Date Y, Tippet E, Guckin M, Mater M.** Ghrelin in gastrointestinal disease. *Medicine research institute* **2011**; 10:1249-126.

102. **Wu R, Dong W, Zhou M, Cui X, Hank SH, Wang P.** Ghrelin improves tissue perfusion in severe sepsis via downregulation of endothelin-1. *Cardiovasc Res* **2005**; 68: 318–326.
103. **Wu R, Zhou M, Cui X, Simms HH, Wang P.** Upregulation of cardiovascular ghrelin receptor occurs in the hyperdynamic phase of sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **2004**; 287: 1296–1302.
104. **Sato N, Kanai S, Takano S, Kurosawa M, Funakoshi A, Miyasaka K.** Central administration of ghrelin stimulates pancreatic exocrine secretion via the vagus in conscious rats. *Jpn J Physiol* **2003**; 53: 443–449.
105. **Wu R, Dong W, Cui X, Zhou M, Simms HH, Ravikumar TS, Wang P.** Ghrelin down-regulates proinflammatory cytokines in sepsis through activation of the vagus nerve. *Ann Surg* **2007**; 245: 480–486.
106. **Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, Li JH, Wang H, Yang H, Ulloa L, Al Abed Y, Czura CJ, Tracey KJ.** Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* **2003**; 421: 384–388.
107. **Hill RP, Rodemann HP, Hendry JH, Roberts SA, Anscher MS.** Normal tissue radiobiology: from the laboratory to the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2001**; 49: 353–365.
108. **Williams J, Chen Y, Rubin P, Finkelstein J, Okunieff P.** The biological basis of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* **2003**; 13: 182–188.
109. **Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, McBride WH.** Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol* **2003**; 4: 529–536.
110. **Martin M, Delanian S, Sivan V, Vozenin-Brotans MC, Reisdorf P, et al.** [Radiation-induced superficial fibrosis and TGF-alpha 1]. *Cancer Radiother* **2000**; 4: 369–384.
111. **Denham JW, Hauer-Jensen M.** The radiotherapeutic injury--a complex 'wound'. *Radiother Oncol* **2002**; 63: 129–145.
112. **Dorr W, Hendry JH.** Consequential late effects in normal tissues. *Radiother Oncol* **2001**; 61: 223–231.
113. **Arpin D, Perol D, Blay JY, Falchero L, Claude L, et al.** Early variations of circulating interleukin-6 and interleukin-10 levels during thoracic radiotherapy are predictive for radiation pneumonitis. *J Clin Oncol* **2005**; 23: 8748–8756.
114. **Fedorocko P, Egyed A, Vacek A.** Irradiation induces increased production of haemopoietic and proinflammatory cytokines in the mouse lung. *Int J Radiat Biol* **2002**; 78: 305–313.

115. **Gallet P, Phulpin B, Merlin J, Leroux A, Bravetti P, Mecellem H, Tran N, Dolivet G.** Long-Term Alterations of Cytokines and Growth Factors Expression in Irradiated Tissues and Relation with Histological Severity Scoring. *Plos One* **2006**; 12: 29399.
116. **Wren AM, Bloom SR.** Gut hormones and appetite control. *Gastroenterology* **2007**;132:2116–30.
117. **Ogata T, Yamazaki H, Teshima T, Kihara A, Suzumoto Y, Inoue T, Nishimoto N, Matsuura N.** Early administration of IL-6RA does not prevent radiation-induced lung injury in mice. Ogata et al. *Radiation Oncology* **2010**; 5:26.
118. **Trikha M, Corringham R, Klein B, Rossi JF.** Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer: a review of the rationale and clinical evidence. *Clin Cancer Res* **2003**; 9:4653-4665.
119. **Gao SP, Mark KG, Leslie K, Pao W, Motoi N, Gerald WL, Travis WD, Bornmann W, Veach D, Clarkson B, Bromberg JF.** Mutations in the EGFR kinase domain mediate STAT3 activation via IL-6 production in human lung adenocarcinomas. *J Clin Invest* **2007**; 117:3846-3856.
120. **Wang XS, Shi Q, Williams A, Mao L, Cleeland C, Ritsuko R, Gary M, Liao Z.** Inflammatory cytokines are associated with the development of symptom burden in patients with NSCLC undergoing concurrent chemoradiation therapy. *Brain, Behavior, and Immunity* **2010**; 24: 968–974.
121. **Wang XS, Loretta A, Krishnan S, Liao Z, Liu P, Mao L, Shi Q, Mobley GM, Woodruff JF, Cleeland CS,** Serum sTNF-R1, IL-6, and the development of fatigue in patients with gastrointestinal cancer undergoing chemoradiation therapy. *Brain, Behavior, and Immunity* **2012**; 26:699–705.
122. **Bower J.E., Ganz, P.A., Tao, M.L., Hu, W., Belin, T.R., Sepah, S., Cole S, Aziz N.** Inflammatory biomarkers and fatigue during radiation therapy for breast and prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* **2009**; 15: 5534–5540.
123. **Citrin DE, Hitchcock YJ, Chung EJ, Frandsen J, Urlick ME, Shield W, Gaffney D.** Determination of cytokine protein levels in oral secretions in patients undergoing radiotherapy for head and neck malignancies. *Radiation Oncology* **2012**; 7:64.
124. **Legakis I, Stathapalous J, Matzaoridis T, Stathapalous GP.** Decreased Plasma Ghrelin Levels in Patients with Advanced Cancer and Weight Loss in Comparison to Healthy Individuals. *Anticancer Resourch* **2009**; 29: 3949-3952.
125. **Toshinai K, Mondal MS, Nakazato M, Murakami N, Kojima K, Kangawa K and Matsuura S.** Up-regulation of ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycaemia and leptin administration. *Biochem Biophys Res Commun* **2001**; 281: 1220-1225.

126. Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, Imazu M, Okumura H, Hosoda H, Kujima M, Kangawa K and Kehno N. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res* **2000**; 9: 774-778.
127. DeBoer MD, Zhu X, Levasseur PR, Inui A, Hu Z, Han G, et al. Ghrelin treatment of chronic kidney disease: improvements in lean body mass and cytokine profile. *Endocrinology* **2008**;149:827-35.
128. DeBoer MD, Zhu XX, Levasseur P, Meguid MM, Suzuki S, Inui A, et al. Ghrelin treatment causes increased food intake and retention of lean body mass in a rat model of cancer cachexia. *Endocrinology* **2007**;148:3004 -12.
129. Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, Uematsu M, Ono F, Shimizu W, et al. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. *Circulation* **2004**; 110:3674-9.
130. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, Nakazato M, Okumura H, et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* **2001**; 104:2034-8. 23.
131. Garcia JM, Boccia RV, Graham C, Kumor K, Polvino W. A phase II, randomized, placebo-controlled, double blind study of the efficacy and safety of RC-1291 for the treatment of cancer-cachexia. *J Clin Oncol* **2007**; 25:S25.
132. Shrestha YB, Wickwire K, Giraudo SQ. Action of MT-II on ghrelin-induced feeding in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Neuroreport* **2004**; 15: 1365-1367.
133. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* **2000**; 407: 908-913.
134. Garcia J M, Friend J, Allen S. Therapeutic potential of anamorelin, a novel, oral ghrelin mimetic, in patients with cancer-related cachexia: a multicenter, randomized, double-blind, crossover, pilot study. *Support Care Cancer Received* **2012**; 10:1007-1500.
135. Ong Z, Gibson R, Bowen J, Stringer M., Darby M, Logan RM, Yeoh AS, Keefe M. Pro-inflammatory cytokines play a key role in the development of radiotherapy-induced gastrointestinal mucositis. *Radiation Oncol* **2010**;5-22.
136. Dainiak N, Ricks RC. The evolving role of haematopoietic cell transplantation in radiation injury: potentials and limitations. *BJR Suppl* **2005**; 27:169-74.
137. Chao NJ. Accidental or intentional exposure to ionizing radiation: biodosimetry and treatment options. *Exp. Hematol* **2007**; 35:24-27.

138. **Katanyutanon S, Wu R, Wang P.** The effect of whole-body radiation on blood levels of gastrointestinal peptides in the rat. *Int. J. Clin. Exp.* **2008**; 1:332–337.
139. **Shah KG, et al.** Human ghrelin ameliorates organ injury and improves survival after radiation injury combined with severe sepsis. *Mol. Med* **2009**; 15:407–414.
140. **Jacob A, Shah KG, Wu R, Wang P.** Ghrelin as a Novel Therapy for Radiation Combined Injury. *MoL med* **2010**; 16 (3- 4) :137- 143.
141. **Nagaya N, Itoh T, Murakami S, Oya H, Uematsu M, Miyatake K, et al.** Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. *Chest* **2005**; 128:1187–93.
142. **Neary NM, Small CJ, Wren AM, Lee JL, Druce MR, Palmieri C, et al.** Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* **2004**; 89:2832–6.
143. **Strasser F, Lutz TA, Maeder MT, Thuerlimann B, Bueche D, Tschop M, et al.** Safety, tolerability and pharmacokinetics of intravenous ghrelin for cancer-related anorexia/cachexia: a randomised, placebo-controlled, double-blind, doublecrossover study. *Br J Cancer* **2008**; 98:300–8.
144. **Nixon, D. W., Heymsfield, S. B., Cohen, A. E., Kutner, M. H., Ansley, J., Lawson, D. H., and Rudman, D.** Protein-calorie undernutrition in hospitalized cancer patients. *Am. J. Med.*, **1980**; 68: 683–690.
145. **Güney Y, Turku UO, Hicsönmez A, Andrieu MN, Kurtman C.** Ghrelin may reduce radiation-induced mucositis and anorexia in head-neck cancer. *Elsevier* **2007**; 68:538-540.
146. **Hong S, Lee HJ, Kim SJ, Hahm KB.** Connection between inflammation and carcinogenesis in gastrointestinal tract: Focus on TGF- β signaling. *World J Gastroenterol* **2010**; 16(17): 2080–2093.
147. **Huang Q, Fan YZ, Ge BJ, Zhu Q, Tu ZY.** Circulating Ghrelin in Patients with Gastric or Colorectal Cancer. *Dig Dis Sci* **2007**; 52:803–809.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Feryal Karaca

Doğum Tarihi ve Yeri : 01.05.1970

Medeni Durumu : Evli

Adres : Yurt mh. 71337 skn:9/2 Halis Gençler Sitesi B blok
Çukurova/Adana

Telefon : 0 322 233 32 74

E. posta : feryalkaraca@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev yerleri : Aksaray Aile Planlaması Merkezi / AKSARAY
Sinan Paşa Sağlık Ocağı / ADANA
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon
Onkolojisi Anabilim Dalı

Dernek Üyelikleri : Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği

Yabancı diller : İngilizce