



Metastatik Akciğer Kanseri Hastalarında Depresyon ile Enflamatuvar Belirteçler Arasındaki İlişki

The Relationship Between Depression and Inflammation Markers in Patients with Metastatic Lung Cancer

İpek ÖZÖNDER ÜNAL¹, Atakan TOPÇU²

¹Tuzla Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Akciğer kanseri hastalarında sistemik enflamasyonun rolü bilinmektedir. Kanser hastalarında depresyon başta olmak üzere psikiyatrik bozuklukların tanı ve tedavisi hastaların tedaviye uyumunu ve yaşam kalitesini artırabilmektedir. Bu çalışmada *de novo* metastatik akciğer kanserli hastalarda enflamatuvar belirteçler ile depresyon arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: Ocak-Aralık 2021 tarihleri arasında yeni tanı alan *de novo* metastatik akciğer kanseri 66 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların temel özellikleri, laboratuvar bulguları ve Beck Depresyon Envanteri (BDI) kemoterapi öncesi vizitte değerlendirildi.

Bulgular: Nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR) ve sistemik enflamasyon yanıt indeksi (SII) BDI'ye göre depresyon saptanan grupta anlamlı derecede yüksek bulundu. NLR, PLR, C-reaktif protein/lenfosit oranı ve SII değerleri, BDI puanları ile pozitif korelasyon gösterdi. NLR için 3,63, PLR için 173 ve SII için 1208 değerlerinin depresyonu saptamak için cut-off değer olarak kullanılabileceği saptandı.

Sonuç: Onkolojik değerlendirme sırasında biyopsikososyal yaklaşım hastalığın prognozu açısından önemli olmakla birlikte, kanserin yaşamı tehdit eden ana hastalık olması, hastanın ek bir isteği olmadıkça klinisyenlerin rutinde depresyon taraması yapmasını güçleştirmektedir. Tanı anında ölçülen rutin laboratuvar değerleri ile olası depresyon riskinin önceden tahmin edilmesi hastaların tedavi süreçlerine önemli katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, enflamasyon, akciğer kanseri

ABSTRACT

Aim: The role of systemic inflammation in lung cancer patients is known. Diagnosis and treatment of psychiatric disorders, especially depression, can increase patients' adherence to treatment and life quality. We aimed to investigate the relationship between inflammatory markers and depression in patients with *de novo* metastatic lung cancer.

Materials and Methods: Sixty-six patients newly diagnosed with *de novo* metastatic lung cancer between January and December 2021 were included in our study. Baseline characteristics, laboratory findings, and the Beck Depression Inventory (BDI) of patients were evaluated at the pre-chemotherapy visit.

Results: Neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR) and systemic inflammation response index (SII) were significantly higher in the group with depression. NLR, PLR, C-reactive protein to lymphocyte ratio and SII values showed a positive correlation with BDI scores, indicating depression. It was determined that the values of 3.63 for NLR, 173 for PLR and 1208 for SII could be used as cut-off values to detect depression.

Conclusion: Although the biopsychosocial approach is important in terms of disease prognosis during oncological evaluation, cancer remains the main life-threatening disease, making it difficult for clinicians to screen for depression unless the patient has an additional request. Predicting the possible risk of depression via common laboratory values measured at the time of diagnosis will significantly contribute to the treatment process of the patients.

Keywords: Depression, inflammation, lung cancer

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. İpek ÖZÖNDER ÜNAL, Tuzla Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 536 573 91 94 E-posta: ipekonzonder@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3509-0061

Geliş tarihi/Received: 16.01.2023 Kabul tarihi/Accepted: 31.01.2023

GİRİŞ

GLOBOCAN'a göre dünyada en sık görülen ikinci kanser akciğer kanseridir (%11,4), bunu meme kanseri (%11,7) takip etmektedir. Dünyada ölüme neden olan kanserler arasında (%18) ilk sırada yer almaktadır¹. Metastatik (Evre 4) akciğer kanseri hastalarında 5 yıllık sağkalım oranı yüzde beşin altındadır². Bir meta-analizde kanser hastalarında majör depresyon sıklığı %15, anksiyete oranı ise %10 olarak bulunmuştur³. Sıklığı kanserin türüne göre değişmekle birlikte en yüksek anksiyete ve depresyon oranları akciğer kanserinde görülmektedir. Metastatik hastaların prognozu kötü olduğundan, tanı anından itibaren bu hastalar anksiyete ve depresyon eğilimi gösterirler⁴. Kanser tanısı ve tedaviye başlanması bireyin ve ailenin fiziksel, duygusal, sosyal ve ekonomik dengelerini bozmakta, yaşamdan doyum almalarını engellemekte ve yaşam kalitelerini düşürmektedir. Metastatik hastalarda depresyonun varlığı daha kötü sağkalımı öngördüğünden, yönetilmeyen psikososyal zorlukların kanser tedavisi için önemli etkileri olabilir⁴⁻⁶.

Kanser ve enflamasyonun birbiriyle ilişkili olduğu ve hücrel immün sistemin enflamasyonda önemli rol oynadığı bilinmektedir⁷. Literatürde yapılan çalışmalar, enflamasyon yanıtının depresyonda rol oynayan nörotransmisyon ve nöroendokrin yolları değiştirebileceğinin de altını çizmektedir. Ek olarak, son çalışmalar romatolojik hastalıkların ve proenflamatuvar belirteçlerdeki artışın daha yüksek depresyon riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur^{8,9}.

Nötrofil lenfosit oranı (NLR), trombosit lenfosit oranı (PLR), C-reaktif protein-lenfosit oranı (CRP/L), nötrofil-lenfosit-trombosit oranı (NLPR) ve sistemik enflamasyon yanıt indeksi (SII) tam kan sayımı testinden elde edilebilecek biyobelirteçlerdir. Depresyon enflamasyonla ilişkili bir psikiyatrik bozukluk olduğundan, NLR, PLR gibi enflamasyon belirteçleri ve depresyon arasındaki ilişki de çok sayıda çalışma ile araştırılmıştır, ancak depresyon ile NLR ve PLR arasındaki ilişkiyi gösteren sonuçlar tartışmalıdır^{10,11}. Çalışmalar, kanser ve diğer kronik tıbbi hastalıkları olan hastalarda depresyonun enflamasyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir^{12,13}. Akciğer kanseri hastalarında depresyonun tanımlanmasının önemi, hastalık sonucunu iyileştirmek için gerekli olabilir. Depresyonu taramak için yapılan tüm çabalara rağmen, depresyon hala yetersiz bir şekilde tedavi edilmektedir¹⁴.

Hastaların kansere yükledikleri anlamlar ve hastalığı algılama şekilleri kansere yanıtı etkilemekte, tedavi uyumunu bozmakta, hastanede kalış süresini ve tedavi maliyetlerini artırmakta ve hastalığın seyrini olumsuz etkileyebilmektedir. Tüm kanser türleri arasında en yüksek depresyon oranlarından birine neden olan (%16-29)^{4,15,16}, *de novo* tanımlı metastatik akciğer kanseri hastalarında enflamatuvar belirteçler ile depresyon arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Popülasyonu ve Örneklem

Çalışmamıza yeni metastatik (Evre 4) akciğer kanseri tanısı almış 66 hasta dahil edildi (Şekil 1). Ocak ve Aralık 2021 tarihleri arasında Üniversite Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nden kanser hastaları çalışmaya dahil edildi. Dahil edilme kriterleri arasında 18≥ yaş, gönüllülük ve yazılı bilgilendirilmiş onam verme isteği yer aldı. Kanser teşhisi konmadan önce psikiyatrik bozukluk öyküsü olan, demans veya başka herhangi bir organik nörolojik bozukluk öyküsü olan, Eastern Cooperative Oncology Group >2 olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yeni teşhis edilmiş *de novo* metastatik akciğer kanseri olan hastaların temel özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları ve Beck Depresyon Envanteri (BDI) kemoterapi öncesi ziyarette değerlendirildi.

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Etik Kurulu, bu kesitsel çalışmayı 22.09.2020 tarihinde 16/330 referans numarası ile onayladı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapıldı. Tüm hastalar katılım için yazılı bilgilendirilmiş onay verdi.

Beck Depresyon Envanteri

Yirmi bir sorudan ve 0 ile 3 arasında puanlama sisteminden oluşmaktadır. Bireylerin yaşadığı depresyonun şiddeti, ölçekten alınan yüksek puanlarla belirlenmektedir. Her soru 0-3 puan aralığında puanlanır ve 0 ile 63 arasında değişen sonuçlar elde edilir¹⁷. BDI'nin Türkçeye uyarlaması için geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır¹⁸. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmasında kesim noktası 17'dir. Ölçekten alınan 17 ve üzeri puanların tedavi gerektirebileceği belirlenmiştir. Depresif bozuklukların %90'dan fazlasını ayırt edebildiği belirtilmiştir¹⁹. Çalışmamızda Hisli'nin¹⁸ önerdiği kesim puanlarına göre kesme puanı 17 olarak hesaplandı.

Laboratuvar Bulguları ve Enflamasyon Belirteçleri

Kanser hastalarından tedavinin değerlendirilmesi için rutin olarak istenen kan tetkiklerinin sonuçları laboratuvar bulgularından elde edildi. Kemoterapi öncesi kan testleri incelendi.

NLR=Nötrofil/lenfosit sayısı, PLR=Trombosit/lenfosit sayısı, NLPR=Nötrofil/(lenfosit × trombosit sayısı), CRP/L=C-reaktif protein seviyeleri/lenfosit sayısı, SII=Trombosit × nötrofil/lenfosit sayısı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22 programı (SPSS, IBM Inc. IL, ABD) kullanılmıştır. Normal dağılım Kolmogorov-Smirnov testi ve Skewness-Kurtosis değerleri ile değerlendirildi. Normal dağılım verileri, analitik değerlendirmede ortalama ve standart sapmalarla verildi. Normal dağılmayan veriler medyan ve minimum-

maksimum değerlerle sunuldu. Normal dağılım göstermeyen bağımsız grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubu karşılaştırmak için Student's t-testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testleri kullanıldı. Normal dağılmayan verilerin korelasyon analizi için Spearman korelasyon testi yapıldı. Ayrıca akciğer kanserli hastalarda depresyonu yordayan faktörleri belirlemek için tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizi ile, kanser hastalarında depresif semptomlar için NLR, PLR, NLPR, CRP/L ve SII kesim değerleri araştırıldı. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubumuz 66 *de novo* metastatik akciğer kanseri hastasından (ortalama yaş $61,97 \pm 10,74$ yıl) oluşuyordu. Erkek/Kadın (E/K) oranı 55/11 idi. Bireylerin eğitim düzeyleri incelendiğinde 61'inin (%92,4) ilkokul, ortaokul veya lise mezunu olduğu, 5'inin (%7,6) üniversite mezunu veya doktora derecesi olduğu belirlendi. Ayrıca 8 (%12,1) hastanın kırsal kesimde, 58 (%87,9) hastanın ise şehir merkezinde yaşadığı belirlendi. Hastaların 43'ünde (%65,2) önceden bilinen bir kronik hastalık mevcuttu ve 13'ünde (%19,7) polifarmasi vardı. Klinik olarak anlamlı depresyon, ortalama BDI puanı $17,14 \pm 9,52$ ile %45,5 (BDI ≥ 17) ile desteklendi. Histolojik tipe göre 20 (%30,3) hastada küçük hücreli akciğer karsinomu, 46 (%69,7) hastada küçük hücreli akciğer dışı kanser vardı. Altmış (%90,9) hasta sigara içiyordu, 23 (%34,8) hastada ise alkol

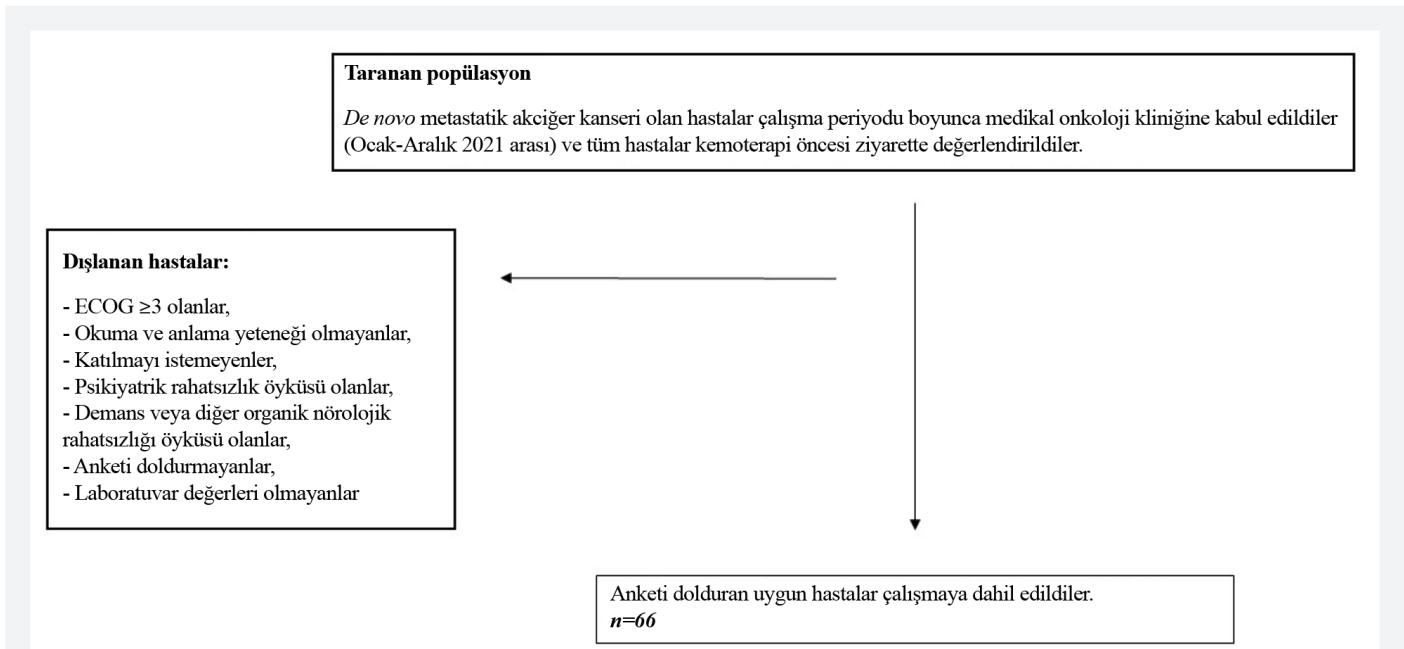
kullanım öyküsü vardı. Çalışma popülasyonunun tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Altmış altı hasta BDI skoru <17 ve ≥ 17 olan depresyon hastası olarak iki alt gruba ayrıldı. Depresyonu olan hastalarda, depresyonu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, anlamlı olarak daha yüksek NLR [2,88 (1,13-14,12) - 4,37 (1,29-23,51), $p=0,006$], PLR [0,15 (0,06-0,71) - 0,21 (0,07-1,12), $p=0,007$] ve SII [962 (205-3650) vs 1510 (344-6173), $p=0,002$] saptandı (Tablo 1).

Spearman korelasyon analizi, BDI puanları ile NLR ($r=0,298$, $p=0,015$), PLR ($r=0,308$, $p=0,012$), CRP/L ($r=0,254$, $p=0,039$) ve SII ($r=0,353$, $p=0,004$) arasında anlamlı bir pozitif ilişki olduğunu ortaya koydu (Tablo 2).

Literatürde kanser hastalarında depresyon için paylaşılan ve onaylanmış bir NLR kesim değeri bulunmadığından, çalışma verilerimizi dikkate alarak 3,5 değerini medyan NLR'ya yakın değerlendiriyoruz. Tek değişkenli analiz sonuçları, depresyon ile NLR >3,5 [olasılık oranı (OR): 3,06, %95 güven aralığı: 1,12-8,37, $p=0,030$] ve daha yüksek SII değerleri (OR: 1,001, %95 güven aralığı: 1,00-1,01, $p=0,014$) gibi çeşitli risk faktörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunduğunu ortaya koydu (Tablo 3).

Metastatik akciğer kanseri hastalarında yapılan ROC eğrisi analizinde NLR, PLR, SII gibi enflamasyon belirteçleri depresyon ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkiliydi (Şekil 2). Kesim, duyarlılık, özgüllük ve AUC değerleri Tablo



Şekil 1. Hasta seçim sürecinin akış şeması

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

4'te gösterilmektedir. SII, depresyonu saptamak için en yüksek AUC değerine sahipti (AUC=0,725, kesim >1208,8, p=0,002, duyarlılık %63,3, özgüllük %63,9).

TARTIŞMA

NLR, PLR ve SII değerleri depresyonlu grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. NLR, PLR, CRP/L ve SII değerleri, depresyonu gösteren BDE puanları ile pozitif korelasyon

gösterdi. NLR değerine bakıldığında, NLR değerinin 3,5'in üzerinde olmasının depresyonu yordadığı, SII değerindeki artışın da depresyon varlığını yordadığı belirlendi. Bu nedenle *de novo* metastatik akciğer kanserli hastalarda depresyonu saptamak için NLR için 3,63, PLR için 173 ve SII için 1208 değerlerinin kesim değer olarak kullanılabileceği belirlendi.

Sonuçlarımız, depresyonu olan ve olmayan hastalar arasında nötrofil sayısında anlamlı bir fark göstermezken,

Tablo 1. Demografik ve klinik özellikler

		BDI <17	BDI ≥17	p
Yaş		62,7±10,92	61,1±10,7	0,56
Cinsiyet	Kadın Erkek	3 (%8,3) 33 (%91,7)	8 (%26,7) 22 (%73,3)	0,04
Medeni durum	Bekar Evli	6 (%16,7) 30 (%83,3)	6 (%20,0) 24 (%80,0)	0,73
Eğitim	İlkokul veya lise üniversite veya PhD	32 (%88,9) 4 (%11,1)	29 (%96,7) 1 (%3,3)	0,37
Sigara içme durumu	Evet Hayır	33 (%91,7) 3 (%8,3)	27 (%90,0) 3 (%10,0)	1,00
Alkol	Evet Hayır	15 (%41,7) 21 (%58,3)	8 (%26,7) 22 (%73,3)	0,20
Ailede akciğer kanseri öyküsü	Evet Hayır	5 (%13,9) 31 (%86,1)	2 (%6,7) 28 (%93,3)	0,44
En az ≥1 komorbidite	Evet Hayır	23 (%63,9) 13 (%36,1)	20 (%66,7) 10 (%33,3)	0,81
Polifarmasi	Evet Hayır	8 (%22,2) 28 (%77,8)	5 (%16,7) 25 (%83,3)	0,57
Yaşanılan yer	Merkez Kırsal bölge	33 (%91,7) 3 (%8,3)	25 (%83,3) 5 (%16,7)	0,45
Kilo kaybı (>%10)	Evet Hayır	14 (%38,9) 22 (%61,1)	16 (%63,3) 14 (%46,7)	0,24
Histolojik sınıflandırma	Küçük hücreli Küçük hücreli olmayan	11 (%30,6) 25 (%69,4)	9 (%30,0) 21 (%70,0)	0,96
	Tüm hastalar (n=66)	BDI <17 (n=36)	BDI ≥17 (n=30)	p
BDI	17,14±9,52	9,83±4,04	25,9±6,16	
Hb (g/dL)	12,90 (8,60-16,60)	13,10 (8,60-16,60)	12,80 (9,30-16,20)	0,49
TNC (×10 ³ /μL)	6064 (2500-18100)	5550 (2500-16400)	6640 (3800-18100)	0,13
TPC (×10 ³ /μL)	300 (95-484)	286 (124-482)	342 (95-484)	0,18
TLC (×10 ³ /μL)	1800 (250-3800)	2200 (250-3700)	1500 (400-3800)	0,03
CRP (mg/L)	19,90 (0,20-150,00)	17,5 (0,20-150,0)	21,0 (0,20-149)	0,40
Albumin (mg/dL)	4,05 (3,10-5,00)	4,15 (3,10-5,00)	3,90 (3,20-5,00)	0,09
NLR	3,37 (1,13-23,51)	2,88 (1,13-14,12)	4,37 (1,29-23,51)	0,006
PLR	0,17 (0,06-1,12)	0,15 (0,06-0,71)	0,21 (0,07-1,12)	0,007
NLPR	0,01 (0-0,25)	0,01 (0-0,08)	0,01 (0,005-0,25)	0,06
CRP/L	0,01 (0-0,60)	0,01 (0-0,60)	0,01 (0-0,24)	0,21
SII	1177 (205-6173)	962 (205-3650)	1510 (344-6173)	0,002

Sayılar ortalama±standart sapma, medyan (minimum-maksimum) veya n'yi (%) belirtmektedir.

CRP: C-reaktif protein, CRP/L: CRP-lenfosit oranı, Hb: Hemoglobin, NLR: Nötrofil-lenfosit oranı, NLPR: Nötrofil-lenfosit, trombosit oranı, PLR: Trombosit-lenfosit oranı, TLC: Toplam lenfosit sayısı, TNC: Toplam nötrofil sayısı, TPC: Toplam trombosit sayısı, SII: Sistemik enflamasyon yanıt indeksi, BDI: Beck Depresyon Envanteri

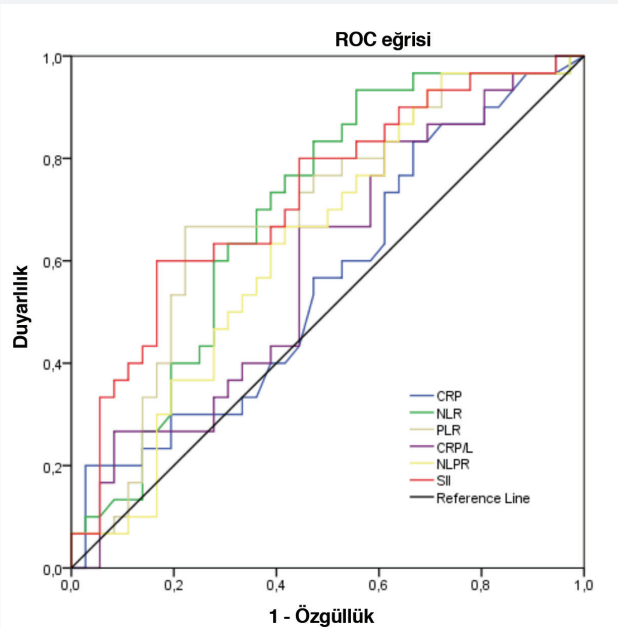
depresif hasta grubunun lenfosit düzeyleri anlamlı derecede düşüktü. NLR'nin önemini vurgulayan bir çalışmada da bizim sonuçlarımıza benzer şekilde depresyon hastalarında lenfosit sayısı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Öte yandan, çalışmamızla farklı bir şekilde, nötrofil sayısı daha yüksekti²⁰. Nötrofil veya lenfosit ile ilişkili enflamasyonu ayrı ayrı değerlendirmek zor olabilir ve bu da enflamasyonda NLR, PLR, CRP/L veya SII'yi değerlendirme ihtiyacını desteklemektedir.

Sonuçlarımız, daha yüksek depresyon puanlarının, artan NLR, PLR, CRP/L ve SII seviyeleri ile tespit edilebilen artmış enflamasyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda, günümüzde klinisyenler için ilgi çekici bir alan olan kanser hastalarında veya diğer popülasyonlarda NLR ile depresyon arasındaki ilişkiyi araştıran bazı çalışmalar bulunmaktadır. McFarland, NLR ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki olduğunu belirtmiştir²¹. Ayrıca majör depresif bozukluğu olan hastalarda sağlıklı bireylere göre NLR ve PLR düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir^{22,23}. Şiddetli depresyonu olan hastaların PLR'si, diğer depresyon tipleri (psikotik özellikleri olmayan vb.) olan hastalardan daha yüksek bulundu, ancak farklı depresyon türleri arasında NLR'lerde anlamlı bir fark yoktu²⁴. Demir ve ark.²⁰ depresyonlu hastalarda NLR'nin daha yüksek olma eğiliminde olduğunu göstermişler ve böylece daha yüksek NLR değerlerinin enflamasyonun

depresyon etiyolojisinde kritik rol oynadığı yaklaşımını desteklediğini belirtmişlerdir. Bir çalışma, hemoglobin, RDW ve NLR değerleri için düzeltme yapıldıktan sonra, RDW ve NLR'nin hemoglobinden bağımsız olarak depresyonla ilişkili olduğunu bulmuştur²⁵.

NLR, iki farklı bağışıklık yolağına aracılık eden iki tür hücre sayımı ile hesaplanır. Fagositik ve apoptotik fonksiyonlu nötrofile sahip olmak, bağışıklığın birinci basamağında rol oynar²⁶. Spesifik enflamasyon mediatörleri olarak lenfositler, düzenleyici veya koruyucu etkileri ile konak savunma mekanizmalarında önemli rol oynarlar. NLR her iki immün yanıtı da kapsadığından, tek başına nötrofil ve lenfosit sayımlarından daha prediktif ve değerli olması beklenmektedir²⁴. Proenflamatuvar sitokinlerin üretimi ile artan nötrofil seviyeleri ve azalan lenfosit seviyeleri, farklı enflamatuvar süreçlerde NLR değerlerinin yükselmesine neden olur. PLR başka bir potansiyel ve ölçülmesi kolay parametredir²⁷. Birinci basamak immün yanıtta trombositler, endoteliumun geçirgenliğini, nötrofillerin, makrofajların ve diğer araçların migrasyonunu düzenler. Glutamat ve serotonin yolları ve diğer proenflamatuvar moleküller, aktive trombositlerden kaynaklanır ve böylece trombositlerin fonksiyonu modüle edilir, bu da duygudurum bozukluklarıyla sonuçlanan patofizyolojide değişikliklerle sonuçlanır^{28,29}. Yukarıda belirtilen bir meta-analiz, majör depresyon ve duygudurum bozukluğu olan hastalarda NLR ve PLR düzeylerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir²⁶. Başka bir çalışmada, yüksek NLR düzeylerinin kadın grubunda depresif belirtilerle bağımsız olarak ilişkili olduğu, ancak erkeklerde olmadığı ortaya konmuştur³⁰.

Yeni bir biyobelirteç olarak keşfedilen CRP/L oranının potansiyel kullanımı dikkatimizi çekmiştir³¹. Bu nedenle,



Şekil 2. Depresyon için enflamasyon belirteçlerinin ROC eğrisi analizi (Beck Depresyon Envanteri ≥ 17)

CRP: C-reaktif protein, NLR: Nötrofil-lenfosit oranı, PLR: Trombosit lenfosit oranı, CRP/L: C-reaktif protein-lenfosit oranı, NLPR: Nötrofil lenfosit-trombosit oranı, SII: Sistemik enflamasyon yanıt indeksi

Tablo 2. Beck Depresyon Envanteri puanları ile laboratuvar bulguları arasında Spearman korelasyon analizi

	r	p değeri
Hb (g/dL)	-0,212	0,087
Albumin (mg/dL)	-0,249*	0,044
TLC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	-0,233	0,060
TNC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,144	0,248
TPC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,167	0,181
CRP (mg/L)	0,239	0,054
NLR	0,298*	0,015
PLR	0,308*	0,012
CRP/L	0,254*	0,039
NLPR	0,193	0,121
SII	0,353**	0,004

r: Spearman's Rho, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; CRP/L: C-reaktif protein-lenfosit oranı, Hb: Hemoglobin, NLR: Nötrofil-lenfosit oranı, NLPR: Nötrofil-lenfosit, trombosit oranı, PLR: Trombosit-lenfosit oranı, TLC: Toplam lenfosit sayısı, TNC: Toplam nötrofil sayısı, TPC: Toplam trombosit sayısı, SII: Sistemik enflamasyon yanıt indeksi

gerçek yaşam verilerini sunan önemli bir çalışma olarak, CRP/L oranı ile depresyon arasındaki ilişkiyi inceledik, çalışmamızda CRP/L düzeyleri ile depresyon şiddeti arasında pozitif bir ilişki bulduk. Ancak tek değişkenli analiz sonuçlarına göre CRP/L'nin depresyon için bir risk faktörü olmadığı ya da ROC analizi sonuçlarına göre depresyon riskinin varlığına ışık tutacak bir kesim değerine ulaşamadığı görüldü. İlişkiyi netleştirmek için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda son araştırmalarla uyumlu olarak yüksek SII değerlerinin depresyon için risk faktörü olduğu saptanmıştır. Wang ve ark.³² sosyo-demografik ve klinik özellikler için düzeltme yapıldıktan sonra, yüksek SII düzeylerinin diyabetli hastalarda depresyon için bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.

Tablo 3. De novo metastatik akciğer kanseri hastalarında hasta özellikleri ile depresyon (Beck Depresyon Envanteri ≥ 17) arasındaki potansiyel ilişkilerin tek değişkenli analizi

	Tek değişkenli regresyon analizi			
	OR	Alt	Üst	p değeri
Erkek-kadın cinsiyeti	4,00	0,95	16,7	0,06
Yaş	0,99	0,94	1,03	0,56
Medeni durum (bekar vs. evli)	1,25	0,36	4,37	0,73
Eğitim (ilkokul veya lise vs. üniversite veya PhD)	3,62	0,38	34,3	0,26
Yaşanılan yer (kırsal alan vs. şehir merkezi)	0,45	0,09	2,08	0,31
Kilo kaybı ($>10\%$) (evet vs. hayır)	1,80	0,67	4,79	0,24
Sigara içme (her zaman vs. asla)	0,82	0,15	4,39	0,82
Alkol (evet vs. hayır)	0,51	0,18	1,45	0,21
Ailede akciğer kanseri öyküsü	0,44	0,08	2,47	0,35
En az ≥ 1 komorbidite (evet vs. hayır)	1,13	0,41	3,12	0,81
Polifarmasi (evet vs. hayır)	0,70	0,20	2,42	0,57
Histolojik sınıflandırma (küçük hücreli vs. küçük hücreli olmayan)	1,02	0,35	2,94	0,96
Hb (g/dL)	0,092	0,71	1,19	0,52
TNC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1,00	1,00	1,05	0,15
TPC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1,01	0,99	1,01	0,21
TLC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,99	0,99	1,00	0,039
CRP (mg/L)	1,01	0,99	1,02	0,43
Albumin (mg/dL)	0,37	0,12	1,11	0,08
NLR ($>3,5$ vs. $<3,5$)	3,06	1,12	8,37	0,030
PLR	1,00	0,99	1,01	0,11
CRP/L	0,58	0,01	195,0	0,86
NLPR	0,66	0,00	1,12	0,19
SII	1,001	1,00	1,01	0,014

OR: Olasılık oranı, CRP: C-reaktif protein, CRP/L: C-reaktif protein-lenfosit oranı, Hb: Hemoglobin, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, NLPR: Nötrofil lenfosit-trombosit oranı, PLR: Trombosit lenfosit oranı, TLC: Toplam lenfosit sayısı, TNC: Toplam nötrofil sayısı, TPC: Toplam trombosit sayısı, SII: Sistemik enflamasyon yanıt indeksi

Tablo 4. De novo metastatik akciğer kanseri hastalarında depresyonun (Beck Depresyon Envanteri ≥ 17) ROC eğrisi analizi ile değerlendirilmesi

	AUC	p değeri	Alt sınır	Üst sınır	Kesim noktası	Duyarlılık %	Özgüllük %
CRP	0,56	0,403	0,42	0,700			
NLR	0,696	0,006	0,568	0,824	$>3,63$	63,3	63,9
PLR	0,693	0,007	0,563	0,822	>173	66,7	66,7
CRPL	0,59	0,212	0,452	0,728			
NLPR	0,632	0,066	0,498	0,767			
SII	0,725	0,002	0,601	0,849	$>1208,8$	63,3	63,9

AUC: Eğri altındaki alan, CRP: C-reaktif protein, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, PLR: Trombosit lenfosit oranı, CRP/L: C-reaktif protein-lenfosit oranı, NLPR: Nötrofil lenfosit-trombosit oranı, SII: Sistemik enflamasyon yanıt indeksi

Klinik Çıkarımlar

NLR, PLR, CRP/L ve SII, rutin olarak kullanılan laboratuvar bulguları ile kolay ve ucuz bir şekilde hesaplanabilmektedir. Onkolojik değerlendirme sırasında biyopsikososyal yaklaşım hastalığın prognozu açısından önemli olmakla birlikte, kanserin yaşamı tehdit eden başlıca hastalık olmaya devam etmesi, hastanın ek bir isteği olmadıkça klinisyenlerin depresyon taraması yapmasını zorlaştırmaktadır. Tanı anında ölçülen rutin laboratuvar değerleri ile olası depresyon riskinin öngörülmesi hastaların tedavi süreçlerine büyük katkı sağlayacaktır. Hastaların tanı ve tedavi süreçleri ile yaşam kaliteleri depresyon düzeylerinden olumsuz etkilendiğinden, kanser tedavisi gören bireylerin depresyon açısından taranabilmesi ve risk altındaki hastaların psikososyal sorunlarına müdahale edilebilmesi için erken dönemde destek ihtiyacının belirlenmesi önemlidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışma metastatik akciğer kanserli hastalarda NLR, PLR, NLPR, CRP/L ve SII ile depresyon arasındaki ilişkiyi araştıran, gerçek yaşam verilerini sunan önemli bir çalışmaydı. Ancak çalışmamızda bazı kısıtlılıklarımız vardı. Tek merkeze başvuran hastalar dahil edildi. Ayrıca bu çalışmanın küçük bir örnekleme vardı. Bu alan için değerli bilgiler sağlarken, daha fazla hastaya ulaşmak kesin sonuçlara varmamıza yardımcı olabilir. Son olarak, çalışmanın kesitsel tasarımı nedensel ilişkileri iyi açıklayamadı. Hastaların sosyo-demografik, klinik özellikleri ve kanser durumu, *de novo* metastatik akciğer kanserli hastalarda depresyon ve enflamasyon süreçlerini etkileyebilir. Bu nedenle, bu faktörlerin bağımsız olarak ele alınamayacağına inanıyoruz. Daha büyük klinik örneklerle boyutsal çalışmalar daha kapsamlı bulgular sağlayabilir.

SONUÇ

Çalışmamız, yüksek NLR, PLR, CRP/L ve SII'nin metastatik kanserli hastalarda daha yüksek depresyon düzeyleri için prediktif bir faktör olabileceğini ortaya koydu. Sonuçlarımız, bir dizi depresyon nedeniyle değiştirilmiş bir enflamasyon sürecinin önemini vurgulayabilir. Mevcut çalışma, kanser hastalarında depresyonu göstermek için NLR, PLR, CRP/L ve SII gibi enflamatuvar belirteçlerin tanısallık gücünü değerlendiren gerçek yaşam verileriyle birlikte önemli bir çalışmaydı. Kanser hastalarının yönetimi, tedaviye yanıt üzerindeki iyileştirici etkisine ilişkin olarak hastalara psikolojik destek sağlamaya da odaklanmalıdır. Depresyon varlığının saptanması veya yüksek depresyon riski taşıyan hastaların belirlenmesi büyük önem taşımaktadır ve klinisyenler tarafından enflamatuvar belirteçlerin taranması yoluyla ümit verici bir şekilde kolaylıkla yapılmaktadır.

Teşekkür

Yazarlar, çalışma süresince yardımlarından dolayı Dr. Ayşe İrem YASİN ve Dr. Zehra SUCUOĞLU İŞLEYEN'e içtenlikle teşekkür ederler.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Etik Kurulu, bu kesitsel çalışmayı 22.09.2020 tarihinde 16/330 referans numarası ile onayladı.

Hasta Onayı: Tüm hastalar katılım için yazılı bilgilendirilmiş onay verdi.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama - Konsept - Dizayn - Veri Toplama veya İşleme - Analiz veya Yorumlama - Literatür Arama - Yazan: İ.Ö.Ü., A.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209-49.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2016. National Cancer Institute, Bethesda, 2020.
3. Pitman A, Suleman S, Hyde N, Hodgkiss A. Depression and anxiety in patients with cancer. *BMJ*. 2018;361:1415.
4. Choi S, Ryu E. Effects of symptom clusters and depression on the quality of life in patients with advanced lung cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018;27.
5. Chan CW, Chair SY, Chui YY. End of life experience of symptom cluster and their management in Hong Kong chinese patients with lung cancer who receive palliative radiotherapy. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2009;12:361-8.
6. Lee J. Physiologic and psychologic adaptation to exercise interventions in lung cancer patients undergoing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2021;29:2863-73.
7. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454:436-44.
8. Köhler-Forsberg O, Buttenschön HN, Tansey KE, Maier W, Hauser J, Dernovsek MZ, et al. Association between C-reactive protein (CRP) with depression symptom severity and specific depressive symptoms in major depression. *Brain Behav Immun*. 2017;62:344-50.
9. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:2136-48.
10. Usta MB, Aral A, Bozkurt A, Sahin B, Karabekiroglu K. Examination of neutrophil, platelet, and monocyte-lymphocyte ratios in adolescents with bipolar disorder-manic episode and depression. *Dusunen Adam J Psychiatr Neurol Sci*. 2019;32:328-33.

11. Zhou L, Ma X, Wang W. Inflammation and coronary heart disease risk in patients with depression in China mainland: a cross-sectional study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:81-6.
12. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71:171-86.
13. Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *Am J Psychiatry*. 2015;172:1075-91.
14. Caruso R, GiuliaNanni M, Riba MB, Sabato S, Grassi L. Depressive Spectrum Disorders in Cancer: Diagnostic Issues and Intervention. A Critical Review. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19:33.
15. Krebber AM, Buffart LM, Kleijn G, Riepma IC, de Bree R, Leemans CR, et al. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology*. 2014;23:121-30.
16. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol*. 2011;12:160-74.
17. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
18. Hisli N. A study on the validity of Beck Depression Inventory. *Turk Psikol Derg* 1988;22:118-26.
19. Sahin NH. Beck Depresyon Envanterinin Geçerliliği Üzerine bir Çalışma. *Psikoloji Dergisi*. 1988;6:118-26.
20. Demir S, Atli A, Bulut M, İbiloğlu AO, Güneş M, Kaya MC, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2253-8.
21. McFarland DC. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Lung Cancer: Implications for Depressive Symptoms and Survival. *Clin Oncol Res*. 2020;3.
22. Demircan F, Gözel N, Kılınç F, Ulu R, Atmaca M. The impact of red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio on the diagnosis of major depressive disorder. *Neurol Ther*. 2016;5:27-33.
23. Zhou D, Wang J, Li X. The Platelet-Lymphocyte Ratio Associated with Depression in Diabetes Patients in the US National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Gen Med*. 2021;14:7825-32.
24. Kayhan F, Gündüz Ş, Ersoy SA, Kandeğer A, Annagür BB. Relationships of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios with the severity of major depression. *Psychiatry Res*. 2017;247:332-5.
25. Peng YF, Zhong SM, Luo B, Qin YH, Wei YS. Evaluation of red blood cell distribution width and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9:3242-6.
26. Mazza MG, Lucchi S, Tringali AGM, Rossetti A, Botti ER, Clerici M. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;84:229-36.
27. Ataç Uçar C, Gökçe Çokal B, Ünal Artık HA, İnan LE, Yoldaş TK. Comparison of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in Parkinson's disease subtypes. *Neurol Sci*. 2017;38:287-93.
28. Wachowicz B. Blood platelet as a peripheral cell in oxidative stress in psychiatric disorders. In: *Studies on psychiatric disorders*. Humana Press, New York, NY, 2015; 327-53.
29. Mayda H, Ahsen A, Bağcıoğlu E, Öztürk A, Bahçeci B, Soyuçok E, et al. Effect of increased neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and decreased mean platelet volume (MPV) values on inflammation in acute mania. *Noro Psikiyatr Ars*. 2016;53:317-20.
30. Meng G, Wang L, Wang X, Chi VTQ, Zhang Q, Liu L, et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and depressive symptoms among Chinese adults: a population study from the TCLSIH cohort study. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;103:76-82.
31. Erdogan A, Can FE, Gönüllü H. Evaluation of the prognostic role of NLR, LMR, PLR, and LCR ratio in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021;93:5555-9.
32. Wang J, Zhou D, Dai Z, Li X. Association between systemic immune-inflammation index and diabetic depression. *Clin Interv Aging*. 2021;16:97-105.