



T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HORMON RESEPTÖR POZİTİF ERKEN EVRE MEME
KANSERİNDE ADJUVAN HORMONAL TEDAVİNİN
DEPRESYON, UYKU KALİTESİ VE CİNSEL FONKSİYON
ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Yağmur KINACI GÜMÜŞÇUBUK

Ankara

2020

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HORMON RESEPTÖR POZİTİF ERKEN EVRE MEME
KANSERİNDE ADJUVAN HORMONAL TEDAVİNİN
DEPRESYON, UYKU KALİTESİ VE CİNSEL FONKSİYON
ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Yağmur KINACI GÜMÜŞÇUBUK

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR

Ankara

2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince büyük emekleri geçen, bilgi ve tecrübeleri ile eğitimimde büyük katkısı olan, değerli fikirleriyle bana yol gösteren, birlikte çalışmaktan onur duyduğum İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Osman Ersoy'a, rotasyonunu yaptığım yan dallarda, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, eğitimimde katkısı olan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Bülent YALÇIN'a, Prof. Dr. İmdat DİLEK'e, Prof. Dr. Bekir ÇAKIR'a, Prof. Dr. Reyhan ERSOY'a, Prof. Dr. Şükran ERTEN'e, Prof. Dr. Mine Şebnem KARAKAN'a, Doç. Dr. Muhammed Bülent AKINCI'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli fikirleriyle bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini paylaşan, tezimin hazırlanmasında katkı ve desteğini esirgemeyen, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, bana bir abi gibi ilgi gösteren tez danışmanım ve sayın hocam Doç. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR'a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum klinik uzmanlarımız Uzm. Dr. Salih BAŞER, Uzm. Dr. Nuray YILMAZ ÇAKMAK ve Uzm. Dr. Emin GEMCİOĞLU'na, verileri toplamamda bana yardımcı olan Uzm. Dr. Mutlu HIZAL'a, Uzm. Dr. Cihan EROL'a, istatistiksel değerlendirme yapmama büyük katkısı olan Dr. Ayşe TAŞ'a,

Her zaman yanımda olan, tezimin her aşamasında sonsuz desteğini ve sabrını esirgemeyen sevgili eşim ve çalışma arkadaşım Dr. Oğuzcan GÜMÜŞÇUBUK'a, tüm asistanlık hayatım ve tez süresince yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Melike POLAT'a ve Dr. Esmâ ARSLAN'a,

Beraber çalıştığım tüm değerli uzmanlarımıza ve asistanlığım süresince birlikte birçok güzel hatırayı paylaştığım asistan arkadaşlarıma, aynı hastanede çalıştığım diğer branşlardaki doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve diğer personellere,

Her konuda bana yol gösteren, her zaman ve her koşulda desteklerini hissettiğim, beni bu zorlu yolda yalnız bırakmayan bugünlerin mimarı canım annem, canım babam ve canım kardeşim Oğuzhan'a

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yağmur KINACI GÜMÜŞÇUBUK

Ankara, 2020

ÖZET

Amaç: Meme kanseri dünya çapında ve ülkemizde kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Meme kanseri tanısı psikolojik, fiziksel, sosyal ve manevi anlamda kadınların hayatını farklı yönlerden etkileyen bir kriz durumu yaratmaktadır. Bu kriz durumu da hastalarda depresyon, uyku bozukluğuna neden olabilmektedir. Meme kanserli kadınlardaki cinsellikle bağlantılı sorunlar, kanser tanısı konulduğunda yaşanan anksiyete ile depresyonun bir sonucu olabileceği gibi cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve hormonoterapinin yan etkileriyle de gözükabilmektedir. Adjuvan hormonoterapi, reseptör pozitif tümörlerde hastalık nüksünü azaltmakta ve sağ kalım oranlarını arttırmaktadır. Ancak Tamoksifen'in anti-östrojenik etkisinden kaynaklanan jinekolojik yan etkileri nedeniyle de hastalarda cinsel problemler görülebilmektedir. Çok yaygın görülmesine rağmen depresyon, uykusuzluk ve cinsel sorunlar hem sağlık çalışanları hem de araştırmacılar tarafından göz ardı edilebilmektedir. Bu bağlamda, bizim çalışmamızda hormonoterapi alan erken evre meme kanseri hastalarında depresyon, uyku ve cinsel işlev bozukluklarının takip ve tedavisinin önemini vurgulayarak hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesi amaçlandı.

Materyal ve yöntem: Çalışmamız; Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi ve Bilkent Şehir Hastanesi tıbbi onkoloji poliklinliğinde takipli en az 3 ay hormonoterapi alan ve halen almakta olan hormon reseptör pozitif erken evre (evre I-III) meme kanseri tanısı alan 105 hastanın katılımı ile Eylül 2018-Mart 2020 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda 18 yaş ve daha büyük olması, TNM Evreleme Sistemi'ne göre evre I-III meme kanseri tanısı almış olması, en az 3 ay hormonal tedavi almış olması, araştırmaya katılmaya gönüllü olması ve iletişim sorunu olmaması gibi şartlar aranmıştır. Hastalar daha önce kemoterapi veya radyoterapi öykülerinden bağımsız olarak seçilmiş olup uzak organ metastazı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Veri toplama aracı olarak sosyodemografik form, Beck Depresyon Ölçeği ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) ile Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi (FSFI) kullanılmıştır. Anketler hastalarla bire bir olarak ve gönüllülük ilkesine özen gösterilerek hastadan sözlü onam alınarak tek görüşmede uygulandı. Kanser türü ve evresi, kemoterapi, radyoterapi bilgilerine hasta

dosyasından ulaşıldı. İstatistiksel analiz, IBM SPSS 20 (Statistics Programme for Social Scientists) programıyla yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri incelendiğinde; 105 kadın çalışmaya dahil edilmiş olup bireylerin yaş ortalaması 53 saptanmıştır. Hastaların %80'i evli, %19'si boşanmış olup kadınların sahip oldukları ortalanca çocuk sayısı 2 bulunmuştur. Olguların %67'si ev hanımı, %21'i emekli olup %17'si aktif çalışmaya devam etmektedir. Çalışmamızda hastaların Beck Depresyon skor bilgilerine bakıldığında ortalanca skor değeri 10 (0-33) olarak hesaplandı. Hastaların %55,8'inde ortalanca değerden düşük %44,2'sinde ise yüksek olup 46 (%44,2) hastada depresyona eğilim gözlenmiştir. Çalışmamızda ortalama PUKİ skoru 7 (1-16) bulundu. PUKİ skorlarına bakıldığında 41 (%39,4) hastada iyi, 63 (%60,6) hastada kötü uyku kalitesi izlenmiştir. Hastaların ortalanca FSFI skoru ise 2.6 (2-34) bulundu. Sonuç olarak çalışmaya katılan hastalarda depresyon, uyku ve cinsel fonksiyon bozukluğuna eğilim gözlenmiştir. Beck Depresyon, PUKİ ve FSFI skorlarının düşük ile yüksek olanların demografik ve patolojik özellikleri (LVI, PNI, ECE) karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ancak medeni durum ile FSFI skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup evli olmanın cinsel işlev üzerine etkisi olumsuz izlendi ($p=0.04$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da postmenapozal hastaların %60,9'unda uyku bozukluğu ($p=0.36$), %83,1'inde cinsel fonksiyon bozukluğu saptandı ($p=0.09$). Hastaların aldıkları adjuvan tedaviler ile Beck Depresyon, PUKİ ve FSFI skoru ilişkisine bakıldığında ise adjuvan kemoterapi, radyoterapi ve trastuzumab alıp almamanın ve sürelerinin skor değerleri ile arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). LHRH tedavisi alanlarla almayanlar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$). Hastaların aldıkları hormonoterapi türevi (tamoksifen/anastrozol/letrozol) ile Beck Depresyon, PUKİ ve FSFI skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Hastaların ER ve PR pozitifliği incelendiğinde, Beck Depresyon, PUKİ ile arasında anlamlı ilişki bulunamadı. PR pozitifliği saptanan hastalarda cinsel fonksiyon bozukluğuna eğilim gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.005$). ER pozitifliği ile FSFI arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.15$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da ER yüzdesinde azalma ile Beck Depresyon skoru değerinde artış yani depresyona eğilim gözlendi ($p=0.06$). Hastaların PUKİ ile Beck Depresyon skorları arasında güçlü seviyede ($p<0.001$),

FSFI-Beck Depresyon skorları arasında ters yönde orta düzeyde korelasyon ($p<0.001$) izlenmiştir. Özetle, hastalarda depresyon ile beraber uyku bozukluğu ve cinsel işlev bozukluğunun da arttığı saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda hormon reseptör pozitif olan ve hormonal tedavi gören meme kanseri hastalarının kesitsel durumunu değerlendirdik. Hormonal tedavi bir risk faktörü olmasa da hastaların çoğunda depresyona eğilim, uyku ve cinsel fonksiyon bozukluğu saptadık. Meme kanseri hastalarında uyku kalitesi ve cinsel fonksiyon bozukluğu, depresyon ile hem neden hem sonuç olarak bütünleşik şekilde ilişkilidir. Çalışmamızda depresyon ile cinsel fonksiyon bozukluğu arasında orta düzeyde korelasyon ($p<0.001$), depresyon ve uyku kalitesi arasında yüksek derecede korelasyon ($p<0.001$) saptandı. Farklı hormonoterapi ajanları alan hastaların depresyon, uyku kalitesi ve cinsel fonksiyon bozukluğu skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Meme kanserinin kendisindeki yüksek depresyon insidansı, hormonal tedavilerin hastalar üzerindeki psikolojik etkisini izole etmeyi ve ölçmeyi özellikle zorlaştırmaktadır. Bu etkiyi zorlaştıran pek çok predispozan faktör söz konusudur. Bizim çalışmamızda çoğu istatistiksel anlamlı olmasa da bazı sosyodemografik özelliklerin (medeni durum, menopoz gibi), bazı adjuvan tedavi ile sürelerinin ve hormon reseptör durumunun cinsel işlevselliği etkileyebileceği ortaya konulmuştur. Gelecekteki araştırmalar, bu bağımsız risk faktörlerinin büyüklüğüne ışık tutabilir ve sonuç olarak önümüzdeki yıllarda meme kanseri hastaları için tedavi kararlarını yönlendirebilir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, hormonoterapi, tamoksifen, Beck Depresyon, PUKİ, FSFI

ABSTRACT

Aim: Breast cancer is the most common type of cancer in women worldwide and in our country. Breast cancer diagnosis creates a crisis situation that affects women's lives in different ways, such as physically, psychologically, socially and spiritually. This crisis situation may also cause depression and sleep disturbance in patients. Sexual problems in women with breast cancer may be a result of anxiety and depression when diagnosed with cancer, as well as side effects of surgery, chemotherapy, radiotherapy and hormone treatments. Adjuvant hormonal therapy reduces disease recurrence in receptor positive tumors and increases survival rates. However, sexual problems can be observed in patients due to gynecological side effects caused by the anti-estrogenic effect of Tamoxifen. Although it is very common, depression, insomnia and sexual problems can be ignored by both healthcare professionals and researchers. In this study, it was aimed to improve the quality of life of patients by emphasizing the importance of follow-up and treatment of depression, sleep and sexual dysfunction in early breast cancer patients receiving hormonotherapy.

Materials and Methods: Our study was performed between September 2018 and March 2020 with the participation of 105 patients who were diagnosed with hormone receptor positive, early stage (stage I-III) breast cancer and at least 3 months followed by the medical oncology outpatient clinic of Ankara Atatürk Training Research Hospital and Bilkent City Hospital. Patients who were 18 years of age or older, diagnosed with stage I-III breast cancer according to the TNM Staging System, had at least 3 months of hormonal treatment, volunteer to participate in the study and had no communication problems were included the study. Patients were selected independently of chemotherapy or radiotherapy history, and patients with distant organ metastases were excluded from the study. Sociodemographic form, Beck Depression Inventory and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and Female Sexual Function Index (FSFI) were used as data collection tools. The questionnaires were administered in a single interview, using face-to-face interview technique, taking care of the principle of volunteering, and obtaining verbal consent from the patient. Cancer type and stage, chemotherapy, radiotherapy information were accessed from the patient file. IBM SPSS 20 (Statistics Program for Social

Scientists) program was used for statistical analysis.

Results: When the demographic characteristics of the patients included in the study were examined; 105 women were included in the study and the average age of the individuals was 53. 80% of the patients were married, 19% were divorced, and the median number of children that women had was 2. 67% of the cases were housewives, 21% were retired and 17% were still working actively. In our study, when the Beck Depression score information was examined, the median score value was calculated as 10 (0-33). This value was lower than the median value in 55.8% of patients, high in 44.2%, and a tendency to depression was observed in 46 patients. In our study, the mean PSQI score was 7 (1-16). When the sleep quality rates were examined, good sleep quality was observed in 41 (39.4%) patients and poor sleep quality in 63 (60.6) patients. The median FSFI score of the patients was 2.6 (2-34). As a result, the tendency to depression, sleep and sexual dysfunction was observed in patients participating in the study. When the demographic and pathological features (LVI, PNI, ECE) of patients with low Beck Depression, PSQI and FSFI scores were compared against high ones, no statistically significant relationship was found ($p>0.05$). However, the relationship between marital status and FSFI score was found to be statistically significant and the effect of being married on sexual functioning was negative ($P = 0.04$). Although not statistically significant, poor sleep quality ($p=0.36$) was found in 60.9% of postmenopausal patients and sexual dysfunction was found in 83.1% ($p=0.09$). No significant relationship was found between adjuvant chemotherapy, radiotherapy and trastuzumab treatment status and duration of treatment and Beck Depression, PSQI and FSFI score values ($p> 0.05$). There was no significant difference between those receiving LHRH treatment and those who did not ($p> 0.05$). No statistically significant relationship was observed between the hormonotherapy derivative (tamoxifen / anastrozole / letrozole) received by the patients and Beck depression, PSQI and FSFI score. When ER and PR positivity of the patients were examined, no significant correlation was found between these values and Beck depression and PSQI values. In patients with positive PR status, a tendency to sexual dysfunction was observed and found statistically significant ($p=0.005$). There was no statistically significant relationship between ER positivity and FSFI ($p = 0.15$). Although it was not statistically significant, while the percentage of ER decreased the beck score increased, that is, a tendency to

depression was observed ($p = 0.06$). There was a strong ($p < 0.001$) correlation between the PUKI and Beck values of the patients, and an opposite and moderate correlation ($p < 0.001$) between the FSFI and BECK values. In summary, it was found that sleep depression and sexual dysfunction increased with depression in patients.

Conclusion: In our study, we evaluated the cross-sectional status of breast cancer patients who were hormone receptor positive and who received hormonal therapy. Although hormonal therapy is not a risk factor, we found tendency to depression, sleep disturbance and sexual dysfunction in most patients. Sleep quality and sexual dysfunction in breast cancer patients are associated with depression both cause and effect. In our study, there was a moderate correlation ($p < 0.001$) between depression and sexual dysfunction, and a high correlation ($p < 0.001$) between depression and sleep quality. No statistically significant difference was observed between depression, sleep quality and sexual dysfunction scores of patients who received different hormonotherapy agents. The high incidence of depression in breast cancer itself makes it particularly difficult to isolate and measure the psychological impact of hormonal treatments on patients. There are many predisposing factors that make this effect difficult. In our study, although most of them were not statistically significant, it was revealed that some sociodemographic features (marital status, menopause), some adjuvant treatment, their duration and hormone receptor status may affect sexual functionality. Future research may shed light on the size of these independent risk factors and as a result, it may guide treatment decisions for breast cancer patients in the coming years.

Key Words: Breast cancer, hormonotherapy, tamoxifen, Beck Depression, PSQI, FSFI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Kanseri	3
2.1.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Meme Kanseri Etiyoloji ve Risk Faktörleri	4
2.1.3. Meme Kanseri Patolojisi.....	8
2.1.4. Meme Kanserinde Semptom ve Klinik Bulgular.....	15
2.1.5. Meme Kanseri Tanısı.....	16
2.1.6. Meme Kanserinde Tedavi.....	21
2.1.7. Meme Kanserinde Depresyon, Uyku Bozukluğu ve Cinsel Yaşam Sorunları.....	32
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	35
3.1. Değerlendirme Yöntemleri.....	35
3.2. İstatistiksel Yöntemler.....	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	66
7. KAYNAKLAR	67
8. EKLER.....	85
EK-1. ETİK KURUL RAPORU	85
EK-2. SOSYODEMOGRAFİK FORM	86
EK-3. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ	87
EK-4 PITTSBURGH UYKU KALİTE İNDEKSİ (PUKİ).....	90
EK-5. KADIN CİNSEL FONKSİYON İNDEKSİ (FSFI).....	92
9. ÖZGEÇMİŞ	94

KISALTMALAR

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
AC ± T	:Adriamisin ve Siklofosfamid kombinasyonu +/- Taksan
ACR	:American College of Radiology
ACS	:Amerika Kanser Derneği
AJCC	:Amerikan Kanser Ortak Komitesi
ALND	:Aksiller lenf nodu diseksiyonu
AT	:Adriamisin ve Taksan
BI-RADS	:Breast İmaging Reporting and Data System
BRCA	:Breast Cancer Susceptibility
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CAF	:Siklofosfamid, Adriamisin ve Florourasil
CDH1	:Kadherin 1 proteinini kodlayan gen
CEF	:Siklofosfamid, Epirubisin ve Florourasil
CMF	:Siklofosfamid, Metotreksat ve Florourasil
DBT	:Dijital Meme Tomosentezi
DCIS	:Duktal Karsinoma in Situ
DES	:Dietilstilbestrol
ECE	:Ekstrakapsüler
EGFR	:Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü
ER	:Östrojen Reseptörü
FAC	:Florourasil, Adriamisin ve Siklofosfamid
FDA	:ABD Gıda ve İlaç İdaresi
FSFI	:Female Sexual Function Index
GNRH	:Gonadotropin-releasing hormone
HER2	:İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 2
IDC	:İnvaziv Duktal karsinom
IHC	:İmmünohistokimya
ILC	:İnvaziv Lobüler karsinom
KAH	:Koroner Arter Hastalığı
KKMM	:Kendi kendine meme muayenesi
KT	:Kemoterapi

LCIS	:Lobüler Karsinoma in Situ
LHRH	:Luteinising hormone-releasing hormone
LVI	:Lenfovasküler İnvazyon
M	:Metastaz
MKC	:Meme Koruyucu Cerrahi
MMG	:Mammografi
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRM	:Modifiye Radikal Mastektomi
N	:Lenf Nodu
P53	:Tümör protein 53
PALB2	:Partner and localizer of BRCA2
PNI	:Perinöral İnvazyon
PR	:Progesteron Reseptörü
PSQI	:Pittsburgh Sleep Quality Index
PTEN	:Fosfataz ve tensin homolog tümör baskılayıcı
PUKİ	:Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi
QOL	:Quality of Life
RT	:Radyoterapi
SEDS	:Selektif östrojen yıkıcı modölatörleri
SEER	:Sürveyans, Epidemiyoloji ve End Sonuçlar
SERMS	:Selektif östrojen reseptör modölatörleri
SLNB	:Sentinel lenf düğümü biyopsisi
STK11	:Serine/threonine kinaz 11
T	:Tümör
TAC	:Taksan, Adriamisin ve Siklofosfamid
UICC	:Uluslararası Kanser Kontrol Birliği
USG	:Ultrasonografi
VKI	:Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Meme kanseri histolojik sınıflandırma (Aydiner'den, 29).	9
Tablo 2.2. AJCC Meme Kanseri için Tümör, Nod, Metastaz (TNM) Sınıflandırması (70).	16
Tablo 2.3. MMG için BI-RADS sınıflaması (ACR'den).....	20
Tablo 2.4. St Gailen Konsensusu erken evre meme kanseri risk grupları (102).....	26
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri	39
Tablo 4.2. Hastaların ameliyat ve patoloji bilgileri.....	40
Tablo 4.3. Adjuvan tedaviler ve süreleri.....	42
Tablo 4.4. Hastaların Beck, PUKİ ve FSFI skor bilgileri	43
Tablo 4.5. Beck Depresyon skoru düşük ile yüksek olanların demografik özelliklerinin karşılaştırılması	44
Tablo 4.6. Beck Depresyon skoru düşük ile yüksek olanların adjuvan tedavilerinin karşılaştırılması	45
Tablo 4.7. Beck Depresyon skoru düşük ile yüksek olanların patolojik özelliklerinin karşılaştırılması	46
Tablo 4.8. PUKİ skoru kötü ile iyi olanların demografik özelliklerinin karşılaştırılması	48
Tablo 4.9. PUKİ skoru kötü ile iyi olanların adjuvan tedavilerinin karşılaştırılması	49
Tablo 4.10. PUKİ skoru kötü ile iyi olanların patolojik özelliklerinin karşılaştırılması	51
Tablo 4.11. FSFI skoru kötü ile iyi olanların demografik özelliklerinin karşılaştırılması	53
Tablo 4.12. FSFI skoru kötü ile iyi olanların adjuvan tedavilerinin karşılaştırılması	55
Tablo 4.13. FSFI skoru kötü ile iyi olanların patolojik özelliklerinin karşılaştırılması	56
Tablo 4.14. Korelasyon ilişkisi	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, dünya çapında önde gelen ikinci ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. 2018 yılına bakıldığında tahmini 9,6 milyon ölümden kanser sorumludur. Bu verilere bakılarak dünya genelinde her altı ölümden biri kansere bağlıdır (2).

Ülkemizde ise her beş ölümden biri kansere bağlıdır (2). Dünya nüfusunun giderek artması, yaşlı nüfusun artması ve çevresel faktörlere maruziyetin artmasıyla birlikte kanser insidanslarında artış beklenmekte ve gelecekte kanser yükünde büyük artışlar öngörülmektedir (3).

Kanser insidansında artış devam ettiği takdirde, 2030 yılında tüm dünyada 22 milyon yeni vaka ortaya çıkması beklenmektedir. Dünya çapında cinsiyetlere göre ayırdığımızda erkekler arasında en sık görülen kanser türü akciğer kanseri iken, kadınlar arasında en sık görülen kanser türü ise meme kanseridir (4). Meme kanseri dünya çapında akciğer kanserinden sonra en sık teşhis edilen ikinci kanser türüdür ve her yıl iki milyondan fazla vakayı oluşturmaktadır (4).

Kanser tanısı alan her dört kadın hastanın birinde meme kanseri gözlenmektedir. Ülkemizde meme kanseri olan kadınların %44,5'inin 50-69 yaş aralığında, %40,6'sının ise 25-49 yaş aralığında izlenmektedir. Meme kanseri tanısı konulan kadınların ortalama yaşı ise 53 bulunmuştur (5).

Günümüzde meme kanseri fiziksel yetersizlikler ile mesleki, seksüel ve psikolojik sorunları içeren, iyileşme ve ilerleme dönemleri olan, hastada kısa ve uzun vadeli uyum zorlukları yaratan bir hastalık olarak anlaşılmaktadır. Kanser, tanısı konulduğu andan itibaren hem hasta hem de ailesi için birçok zorluğu da beraberinde getirmektedir (6). Meme kanseri hem yaşam tarzlarının hem de dişilik duygularının tehdit altında hissedilmesi sebebiyle kadınlar tarafından diğerkanser çeşitlerinden farklı olarak algılanmaktadır (6).

Ülkemizde hormonal tedavi alan evre I-III meme kanseri hastalarında depresyon, uyku kalitesi ve cinsel fonksiyon bozukluğunun birlikte değerlendirildiği bir çalışılmaya ulaşılamamıştır. Bu nedenle bu çalışmanın literatüre ve kaynak

oluşturmaya katkı sunacağı düşünölmektedir. Bu araştırma, hastaların hormonal tedavi aldığı süreçte kanser hastalarında oluşan depresyon, uyku bozukluğu düzeyleri ile cinsel disfonksiyonun belirlenmesi noktasında bir ilk olma özelliğini taşımaktadır.

Bu çalışmada, hormonoal tedavi alan kanser hastalarında yaşam kalitesi düzeylerinin belirlenmesi, yaşam kalitesinin takip ve tedavisinin öneminin vurgulanması amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

Meme kanseri hem Türkiye’de hem de dünyada önemli sağlık sorunlarından biridir. Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup hem biyolojik hem de klinik açıdan heterojen özellikler gösteren bir hastalıktır.

Meme kanserinin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir ancak hem deney hayvanları ve in vitro meme tümörü hücreleri ile yapılan çalışmalar hem de epidemiyolojik çalışmalar meme kanserinin gelişiminde genetik, reproduktif, endokrin ve çevresel faktörlerin etkili olduğunu göstermektedir (8).

Meme kanseri çok nadir olmakla birlikte erkeklerde de saptanabilir. Meme kanserinin görüldüğü hastalarda erkeklerin kadınlara oranı 1/100-125 dir (7).

2.1.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri dünya çapında ve ülkemizde kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Meme kanseri 40-44 yaş aralığındaki kadınlarda kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenidir. Amerika Kanser Birliği (ACS) verilerine bakıldığında Amerika’da sağlıklı bir kadında hayatı boyunca meme kanseri gelişme riski %12,8 olup, yaşam boyu her sekiz kadından birine meme kanseri tanısı konulacağı bildirilmektedir (8).

Meme kanseri bütün ülkelerde önemli bir sağlık problemi olarak kabul edilmektedir. Özellikle ABD ile Kuzey Avrupa’da büyük bir toplum sağlığı problemine neden olan bir kanser türüdür. İnsidans oranları en yüksek ülkeler Kuzey Amerika, Avustralya/Yeni Zelanda, batı ve kuzey Avrupa iken, en düşük oranlar ise Asya ve Sahra altı Afrika’dadır (9).

Mortalite oranlarına bakıldığında 27.7/100 000 ile İngiltere ve Galler’de en fazla gözlenmektedir. Amerika’da mortalite oranı 22/100 000 olup en düşük mortalite oranı 2.6/100 000 ile Güney Kore’den bildirilmektedir. Bu uluslararası farklılıklar

muhtemelen sanayileşmenin bir sonucu olarak toplumsal değişimlerle ilişkilidir. Endüstriyel olarak gelişmiş ülkelerde yaşayan kadın popülasyonunda gelişmemiş ülkelerde yaşayan kadınlara oranla meme kanseri daha fazla gözlenmektedir (7).

Meme kanseri, ülkemizde kadınlarda görülen bütün kanser olguları içinde %24,1'lik bir oran ile ilk sırada yer almaktadır (12). Coğrafi bölgelere göre prognozu ve insidansı değişmekle birlikte meme kanseri görülme oranının her yıl %1,5 dolayında arttığı belirtilmektedir (13). Ülkemizin batısında insidans 50/100 000, doğusunda ise 20/100 000 oranında bildirilmektedir. Bu farkın sanayileşme, menarş ve menapoz yaşı, ilk doğumun 30 yaş üzerinde olması, daha az emzirme ve diğer risk faktörleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (10).

2.1.2. Meme Kanseri Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Birçok kanserde olduğu gibi meme kanserinde de etyoloji tam olarak bilinmemektedir. Ancak hastalığın gelişiminde rol oynayan birçok risk faktörü belirlenmiştir. Meme kanserinde risk faktöründen söz edildiğinde hastalığın oluşma olasılığını etkileyen her faktörden bahsedilmektedir.

Meme kanserinin gelişiminde genetik, reproduktif, çevresel ve endokrin gibi faktörler etkili olup diğer risk faktörleri ise kişisel davranışlarla ve yaşam tarzıyla ilgilidir (11). Meme kanseri için ilk sırada kadın olmak, ikinci sırada da yaş en önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır (12).

Meme kanseri kadınlarda erkeklerden 100 kat daha fazla gözlenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 270 000'den fazla kadına invaziv meme kanseri teşhisi konulmaktadır. Erkeklerde ise yılda 3000'den daha az vakayla karşılaşılmaktadır (13).

İrk

Amerika Birleşik Devletleri'nde en fazla meme kanseri oranı beyaz kadınlar arasında görülmektedir. Ancak meme kanseri diğer her büyük etnik grubun kadınları arasında da en yaygın kanser olmaya devam etmektedir (13).

Ulusal Kanser Kayıtları Programı ve SEER'e bağlı popülasyon tabanlı kanser kayıtlarından elde edilen veriler kullanılarak, yeni teşhis edilen meme tümörü oranı (100.000 kadın başına) beyaz ve siyah kadınlar için sırasıyla 124 ve 122 idi. Ancak siyah kadınlarda meme kanserine özgü mortalite oranı %41 daha yüksekti (14).

Çeşitli etnik kökenlerdeki kadınlarda meme kanserinin farklı oranlarda gözlenmesinin nedeni değişen yaşam tarzı [örneğin, vücut kitle indeksi (VKİ), üreme modelleri] ve sağlık hizmetlerine erişim imkanları gibi faktörlere bağlı olabilir (8). Ayrıca, Afrika kökenli Amerikalı kadınlar beyaz kadınlara göre daha düşük oranda östrojen reseptörü pozitif (ER+) meme kanseri görülmesi gibi genetik veya biyolojik faktörlerden de kaynaklanabilir (15).

Aile öyküsü

Birinci derece akrabalarda (ebeveyn, çocuk ya da kardeş) meme kanseri öyküsü olan bireyler meme kanseri için daha fazla risk altındadır. Aile öyküsü olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında, meme kanseri riski, birinci derece akrabalarından birinde kanser olan kadınlar için yaklaşık 1.5 kat; birinci derece akrabalarında birden fazla meme kanseri olan kadınlar için 2-4 kat daha yüksektir (16). Etkilenen kadın akraba genç yaşta tanı aldığında, bilateral meme kanseri teşhisi alırsa veya erkek cinsiyet ise kişide risk daha da artmaktadır. Bir veya daha fazla birinci derece akrabalarında meme kanseri olan kadınların çoğunda meme kanseri gelişmeyebileceği ve meme kanseri gelişmiş olan kadınların çoğunda da aile öyküsü olmadığını belirtmek önemlidir (17).

Ailede over, pankreas veya prostat kanseri öyküsü olması da artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir (18).

Genetik nedenler

Meme kanseri olan kadınların çoğunda kalıtsal bir kanserden ziyade sporadik bir hastalık vardır. Tüm meme kanserlerinin sadece yüzde beş ile altısı BRCA1,

BRCA2, CDH1, STK11, PALB2, PTEN, p53 ve miss match onarım genlerine ait kalıtsal nedenlere atfedilebilir (22).

Kalıtsal meme kanseri olan kadınların çoğunluğu meme kanseri yatkınlık geni 1 (BRCA1) veya meme kanseri yatkınlık geni 2'de (BRCA2) patojenik bir varyant taşımaktadır. Diğer kalıtsal meme kanserleri ise sırasıyla tümör proteini p53 (TP53) ve fosfataz ve tensin homolog tümör baskılayıcı (PTEN) genlerindeki patojenik varyantlarla ilişkili Li-Fraumeni ve Cowden sendromları gibi nadir kalıtsal sendromlardan kaynaklanmaktadır (19).

Hormonal nedenler

Menstrüel siklus: Meme kanseri riski, erken menüstrüasyon ve geç menopoza ile artar. Yapılan çalışmalara göre, menüstrüasyona 11 yaşından önce başlayanlarda, 14 yaşından sonra başlayanlara göre meme kanseri riski yaklaşık %20 daha yüksektir. Aynı şekilde 55 yaş ve üzerindeki yaşlarda menopoza giren kadınlarda, 50-54 yaşları arasında menopoza girenlere kıyasla yaklaşık %12 daha yüksek meme kanseri riski vardır (20). Artmış risk, yaşam boyu üreme hormonlarına daha uzun süre maruz kalmaktan kaynaklanabilir ve diğer alt tiplere oranla hormon reseptör pozitif meme kanseriyle daha çok ilişkilidir (21).

Hamilelik: Gebelik meme kanseri riski üzerine dual etkili bir risk faktörüdür. Tam süreli hamileliği olan kadınlarda doğumdan 5 yıl sonra doruğa ulaşan hem HR (+) hem de HR (-) meme kanseri riski artmaktadır. Bununla birlikte doğum yapmış kadınlarda yaklaşık yirmi yıl sonra, göreceli HR (+) meme kanseri riski, doğum yapmayanlara oranla yaklaşık %20-25 daha düşük olur. İlk çocukları daha genç yaşta olan veya daha fazla çocuğu olan kadınlar arasında risk daha da azalır. Buna karşılık, HR (-) meme kanseri riski tam süreli bir gebeliğin ardından da artmaya devam eder (22).

Emzirme: Çoğu çalışma, bir yıl ya da bir yıldan daha uzun süre emzirmenin bir kadının genel meme kanseri riskini azalttığını ve daha uzun süre emzirmesi daha fazla risk azaltımı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Otuz ülkede yapılan 47 çalışmanın sonucunda, her 12 aylık emzirme döneminde meme kanseri riski %4 azalmıştır (23). Koruyucu etki, üçlü negatif kanserler için daha da güçlü olabilir (24).

Oral Kontraseptif Kullanımı: Oral kontraseptif ajanların kadınlarda meme kanseri riskini artırdığına dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Fakat çoğu çalışmada, mevcut ya da son zamanlarda oral kontraseptif (kombine östrojen ve progesteron) kullanımının, özellikle ilk hamilelikten önce kullanmaya başlayan kadınlar arasında meme kanseri riskinde yaklaşık %20 göreceli bir artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Oral kontraseptif kullanmayı bırakan kadınlarda ise meme kanseri riski azalmış ve yaklaşık 10 yıl sonraki meme kanseri riski oral kontraseptifleri hiç kullanmamış olanlarla benzer oranda görülmüştür (25).

Danimarka'da yapılan büyük bir çalışma Levonorgestrel salıcı intrauterin cihaz olan Mirena kullanımının da meme kanseri riskini yaklaşık %20 oranında artırdığını bulmuştur (26). Buna karşılık, sadece enjekte edilebilir progestin türü bir kontraseptif olan depo-medroksiprogesteron asetat (Depo-Provera) kullanımı meme kanseri ile bağlantılı bulunmamıştır (27).

Genel olarak, bir yıl boyunca hormonal kontrasepsiyon kullanan her 7 690 kadın için ekstra bir meme kanseri teşhisi konulduğu tahmin edilmektedir (25).

Vücut Kitle İndeksi (VKİ): Postmenopozal dönemdeki kadınlarda yüksek kemik mineral dansitesi, düşük kemik mineral dansitesine oranla meme kanseri için %60 - 80 oranında artmış bir riskle ilişkilendirilmiştir ve bu risk en güçlü olarak hormon reseptör pozitif meme kanseriyle ilişkili görünmektedir (28). Kemik mineral dansitesinin meme kanseri için bağımsız bir risk faktörü olmadığı, ancak kümülatif östrojen maruziyetinin bir belirteci olduğu düşünülmektedir (29).

Diyet: Meme kanseri görülme sıklığının ülkelere göre değişmesi ve göç eden insanlarda göç ettikleri ülkedeki sıklığa erişmesi ve dolayısıyla meme kanserinin sadece genetik nedenlerle açıklanamaması sonucunda gözler çevresel etkenler ve beslenme üzerine çevrilmiştir (1). Liftten zengin gıdaların biliyer sistemden barsağa dökülen östrojenlerin reabsorbsiyonunu engelleyerek meme kanseri gelişimine karşı koruyucu bir etkisinin olabileceği ileri sürülmüştür. Yapılan hayvan çalışmalarında da liftten zengin besinlerin meme kanseri sıklığını azalttığı gözlenmiştir (12).

Alkol: Birçok çalışma, alkol kullanımının kadınlarda meme kanseri riskini günde ortalama olarak tüketilen her 10 gram alkol için yaklaşık %7-10 artırdığını doğrulamıştır. İlk hamilelikten önce alkol tüketiminin özellikle riski

etkileyebileceğine dair bazı kanıtlar da vardır (30). Özetle, alkol tüketiminin total östrojen seviyesini yükselttiği, bunun da kadınlarda meme kanseri riskini arttırdığı gözlenmiştir (31). Ayrıca, alkol kullanımı HR (+) meme kanseri riski ile HR (-) meme kanserlerinden daha güçlü bir şekilde ilişkili görünmektedir (32).

Sigara: Yapılan araştırmalar, sigara içmenin, özellikle uzun süreli ve ilk hamileliklerinden önce sigara içmeye başlayan kadınlar arasında meme kanseri riskini hafifçe artırabileceğini göstermektedir. Amerikan Kanser Derneği araştırmacıları tarafından yapılan bir çalışmada, ilk çocuklarının doğumundan 10 yıldan fazla bir süre önce sigara içmeye başlayan kadınların hiç sigara içmeyen kadınlara göre %18 daha fazla meme kanseri riskine sahip olduğu gösterilmiştir (33).

Dietilstilbestrol (DES): Dietilstilbestrol (DES), 1938'de geliştirilen ve doğal östrojen olan estradiolden beş kat daha güçlü olduğu tahmin edilen sentetik bir östrojendir. Dietilstilbestrol (DES), 1940'lardan 1970'lere kadar bazı hamile kadınlara düşük yapma riskini azalttığı umuduyla verilmiş olup bu kadınlarda DES almayan kadınlara kıyasla meme kanseri gelişme riskinin yaklaşık %30 daha yüksek olduğu izlenmiştir (34).

Radyasyon: İyonize radyasyon maruziyeti meme kanseri oluşumu için risk faktörü kabul edilmiştir. Atom bombasına maruz kalanlarda ve bazı hastalıkları tedavi etmek amacıyla radyoterapi alanlarda, düşük veya orta seviyede radyasyon dozlarına maruz kaldıktan sonra meme kanseri oluşma riskinde artış gözlenmiştir (35).

2.1.3. Meme Kanseri Patolojisi

Meme kanserlerinin çoğu epitelyal dokudan kaynaklanır ve karsinom olarak sınıflandırılır. Meme karsinomları mikroskopik görünüm ve biyolojik davranış açısından ayırım gösteren çeşitli lezyonlar grubudur.

Meme tümörleri makroskopik özelliklerine göre (kolloid, medüller, skiröz), histolojik paternlerine göre (papiller, sarkom, adenokarsinom) ve histogenezine göre (duktal, asiner, lobüler) olarak ayrılmaktadır.

Meme karsinomlarının histopatolojik tipleri için günümüze ait tek bir sınıflama sistemi bulunmamakla birlikte genellikle Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1981 yılında yayınlanan sınıflama farklı merkezlerde değiştirilerek kullanılmaktadır (36).

Tablo 2.1. Meme kanseri histolojik sınıflandırma (Aydiner'den, 29).

A. EPİTELYEL TÜMÖRLER	
1. Benign tümörler	
a. İntraduktal papillom	
b. Adenom	
c. Meme başı adenomu	
2. Malign Tümörler	
a. Noninvaziv tümörler	
– İntraduktal (in situduktal) karsinom	
– İn situ lobuler karsinom	
b. İnvaziv tümörler	
– İnvaziv duktal karsinom	
– İntraduktal komponenti baskın olan invaziv duktal karsinom	
– İnvaziv lobuler karsinom	
– Müsinöz karsinom	
– Medüller karsinom	
– Papiller karsinom	
– Tübüler karsinom	
– Adenoid kistik karsinom	
– Sekretuar (Jüvenil) karsinom	
– Apokrin karsinom	
– Metaplazili karsinom	
c. Meme başını Paget hastalığı	
B. MİKST KONNEKTİF DOKU VE EPİTELYEL TÜMÖRLER	
a. Fibroadenom	
b. Karsinosarkom	
c. Filloides tümör	
C. ÇEŞİTLİ TÜMÖRLER	
a. Yumuşak doku tümörleri	
b. Hematopoetik ve lenfoid doku tümörleri	
c. Deri tümörleri	
D. MEME DİSPLAZİSİ/FİBROKİSYİK HASTALIK	
E. TÜMÖRE BENZEYEN LEZYONLAR	
a. Duktalektazi	
b. İnflamatuvar psödötümör	
c. Hamartom ve jinekomasti	

Memenin in situ karsinomları duktal (intraduktal karsinom olarak da bilinir) veya lobüler olarak ikiye ayrılmaktadır. İnvaziv meme karsinomları ise birkaç histolojik alt tipten oluşmaktadır. Patolojik alt tiplerin görülme sıklığına ait aşağıdaki tahmini değerler, 1992 ve 2001 yılları arasında Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Sürveyans, Epidemiyoloji ve End Sonuçlar (SEER) veri tabanında bildirilen ve meme kanseri olan 135 157 kadının verilerinin kullanıldığı bir çalışmaya aittir (37):

- İnfiltratif duktal %76
- İnvaziv lobüler %8
- Duktal lobüler %7
- Müsinöz (koloid) %2,4
- Tübüler %1,5
- Medüller %1,2
- Papiller %1

Metaplastik meme kanseri ve invaziv mikropapiller meme kanseri gibi diğer alt tiplerin tümü vakaların yüzde 5'inden daha azını oluşturmaktadır (38).

Duktal karsinoma in situ (DCIS)

DCIS, rutin ışık mikroskopik incelemesinde çevresindeki stromaya invazyon yapmadan, meme duktal sistemi içinde malign olduğu öngörülen epitel hücrelerinin çoğalması ile karakterizedir (39).

DCIS'ler invaziv kanser öncüsüdür ancak tüm DCIS'ler invaziv kansere progrese olmamaktadır. Aslında, DCIS bazen o kadar yavaş büyür ki hastalık tedavi edilmediğinde bile bir kadının sağlığını etkilemeyebilir. Uzun dönemli çalışmalarda, tedavi edilmemiş DCIS'li kadınların yalnızca %20-53'ünde invaziv kanser tespit edildiği bulunmuştur (40). DCIS tanısı alındığında premenopozal dönemde olan veya kitlesi palpabl hastalarda gelecekte invaziv meme kanseri gelişme riski daha yüksek izlenmiştir (41).

2012 - 2016 döneminde Kuzey Amerika’da tanı konulan tüm meme kanserlerinin %16’sında DCIS teşhis edilmiştir (42).

DCIS; papiller, mikropapiller, komedo, kribriform, solid, saf ya da kombine şekillerde bulunabilir. Bu tiplerden en malign özellikte olanı komedo tipidir (43).

Lobuler Karsinoma Insitu (LCIS)

LCIS'in genellikle iyi huylu bir durum olduğuna inanılmaktadır. LCIS artan meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur, ancak invaziv kansere ilerleme potansiyeli bulunmamıştır, bu nedenle Amerika Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) meme kanseri evreleme sisteminin son baskısından çıkarılmıştır (44).

LCIS’e ait patolojik bir kesit incelendiğinde, LCIS’in karakteristik makroskopik özellikleri bulunmamaktadır. LCIS mamografide de nadir olarak görülmekte olup diğer belirtiler nedeni ile yapılan meme biyopsisinde rastlantısal bulgularla teşhis edilmektedir. Karakteristik olarak LCIS, olguların büyük bir kısmında bilateral (%30) ve multifokal (%50) izlenir (45).

İnvaziv Duktal Karsinom (IDC)

İnvaziv duktal karsinom, invaziv meme kanserlerinin %80’ini oluşturmaktadır (46). Ayrıca, özel tipte olmayan infiltratif karsinom veya sınıflandırılmamış infiltratif karsinom (NOS) olarak da adlandırılmaktadır (47).

Gross patolojik değerlendirmede incelendiğinde IDC, tipik olarak düzensiz, yıldız şeklinde bir şekil oluşturan, çevre dokuyu gelişi güzel bir şekilde istila eden sert, gri-beyaz kitlelerdir. IDC, mikroskopik olarak tümör hücrelerinin kordları ve yuvaları ile karakterize ve değişen miktarlarda gland oluşumu gösterebilen, selimden yüksek dereceli malign özelliğe kadar geniş bir sitolojik spektrumda izlenebilen tümörlerdir. Malign hücreler meme parankiminde fibröz yanıtı tetiklerler ve bu tetikleme çoğunlukla klinik olarak gross palpabl kitleden ve invaziv karsinomun radyolojik dansitesi ile solid sonografik karakteristik özelliklerinden sorumludur (47).

İnvaziv duktal karsinomlar yapısal ve sitolojik özelliklerine dayanarak 3 dereceye ayrılır (47):

İyi diferansiye (grad 1): İyi diferansiye tümör hücreleri birbirine benzeyen solid glandüler yapılar şeklinde stromayı infiltre eder. Çekirdekler nispeten uniform olup mitotik aktiviteye dair kanıt yoktur veya çok azdır.

Orta diferansiye (grad 2): Orta diferansiye tümör hücreleri bazı glandüler farklılaşma gösteren yapılar ile stromayı infiltre eder. Çekirdekleri biraz pleomorfizm ve orta derecede mitotik aktivite içerir.

Kötü diferansiye (grad 3): Kötü diferansiye tümörler gland oluşumu göstermeyen solid yapılı neoplastik hücrelerden oluşur. Belirgin nükleer atipi ve önemli derecede mitotik aktivite vardır.

İnvaziv Lobuler Karsinom (ILC)

İnvaziv lobuler karsinom, meme kanserinin ikinci sıklıkta görülen histopatolojik alt tipi olup tüm invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %15'inde gözlenmektedir (46).

İnvaziv lobuler karsinom her yaşta görülebilmekle birlikte sıklıkla ileri yaşlardaki postmenapozal kadınlarda görülür ve klinik olarak invaziv duktal karsinoma benzer, genellikle iki taraflı ve multisentrik tümörlerdir (48).

İnvaziv lobuler karsinom yapısal olarak kitle oluşturmaktan ziyade lineer tarzda büyümektedir. Bu nedenle ultrason ILC için çoğu zaman mamografiden daha hassas bir görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. ILC'nin kesin tanısı biyopsi ile konulmaktadır (49).

İnvaziv lobüler meme kanserleri ile kaderin (CDH1) genindeki mutasyonlar arasında bir ilişki bulunmaktadır. Lobüler meme kanserlerinin, CDH1 geninde germline mutasyonları taşıyan ve herediter diffüz mide kanseri olan ailelerden gelen kadınların %20-54'ünde meydana geldiği gözlenmiştir. Bununla birlikte, germline CDH1 mutasyonları, invaziv lobüler meme kanseri ile diffüz gastrik kanser olmadan da birlikte olabilir, bu da gastrik kanserlerin, CDH1 mutasyonları olan aileler için zorunlu bir ayırt edici özellik olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca lobüler meme kanserlerinin yarıdan fazlası fosfatidilinositol 3-kinaz yolağı, PIK3CA, PTEN ve AKT1'in üç anahtar geninden birinde değişiklikler içermektedir (50).

Sporadik olarak gelişen lobüler meme karsinomlarının ise yaklaşık %50'si E-kaderin mutasyonu içermektedir (51).

Diğer Histolojik Tipler

Meme kanserinin diğer histolojik alt tiplerini; tübüler karsinom, medüller karsinom, müsinöz karsinom, invaziv mikropapiller karsinom, metaplastik karsinom, adenoid kistik karsinom, sekretuar karsinom ve diğerleri (lenfomalar, sarkomlar, filloid tümörler) oluşturmaktadır. Tübüler, müsinöz, kribriform ve papiller karsinom, genellikle daha iyi prognozla ilişkili nadir görülen meme kanseri alt tipleridir (52).

Tübüler karsinom

Tübüler karsinomlar, kadınlar mamografi ile tarama programına girmeden önce nadir (invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %2'si) olarak saptanmaktadır. Bununla birlikte, mamografi ile tarama programına dahil olan kadınlarda insidansı daha yüksek olup bu popülasyonda invaziv kanserlerin %10 ile 20'sini oluşturmuştur (53).

Tübüler karsinom, stromaya sızan düzgün yapılı tübüler veya glandüler yapıların varlığı ile karakterizedir. Tümör hücreleri sitolojik olarak düşük derecelidir (37).

Tübüler karsinomlar infiltrate duktal karsinoma kıyasla daha iyi bir prognoza sahiptir ve nadir olarak metastaz gözlenir (54).

Müsinöz (kolloid) Karsinom

Müsinöz karsinomlar invaziv meme kanserlerinin %1 ile 2'sini oluşturmaktadır. İleri yaştaki kadın hastalarda daha sık görülür. Bu tümörler genel olarak fizik muayenede yumuşak jelatinimsi görünüme sahiptir ve iyi sınırlı olma eğilimindedir. Müsinöz karsinomlar, büyük hücre dışı mukus havuzlarında dağılmış tümör hücre gruplarıyla mikroskopik olarak karakterize olup bu hücrelerin düzgün, düşük dereceli çekirdeklere sahip olma eğilimi vardır. Tübüler karsinoma benzer şekilde, bu lezyonlar da invaziv meme karsinomunun prognostik olarak iyi bir varyantını temsil etmektedir (55,56).

Medüller Karsinom

Medüller karsinomlar invaziv meme kanserlerinin %1 ile 10'unu oluşturmaktadır. Medüller karsinomlar makroskopik incelemede iyi sınırlı lezyonlardır ve genellikle yumuşak ve rengi kahverengidir, kanama veya nekroz alanlarıyla beraber bulunur (57).

Medüller ve medüller benzeri karsinomlar genç hastalarda diğer meme kanseri tiplerinden daha sık görülmektedir. BRCA1 (breast cancer susceptibility 1) gen mutasyonu taşıyan kadınlarda daha sık görülürler. BRCA1 gen mutasyonu ile ilişkili olan bu popülasyonda meme kanserlerinin %10'u medüllerdir. Bununla birlikte, BRCA1 gen mutasyonları olan hastalarda meme kanserlerinin çoğunluğu (%90) medüller tip değildir (58).

Adenoid Kistik Karsinom

Memenin nadir görülen bir tümörü olan adenoid kistik karsinomu, tükürük bezlerinde (ve diğer bölgelerde) bulunan adenoid kistik karsinom ile morfolojik olarak özdeş olan ayırt edici bir histolojik paterne sahiptir (59). Bu tümör, tümör boyutu büyük olsa bile, iyi prognoz ile ilişkili olma eğilimindedir; çoğu seride bildirilen aksiller metastaz insidansı ise %5'ten azdır (60).

İnflamatuvar Meme Kanseri

İnflamatuvar meme kanseri lokal ilerlemiş meme kanserinin agresif bir şeklidir. İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %1 ile 5'ini oluşturmakta olup nadir görülür. Bu hastalar tipik olarak meme derisinde şişme ve kızarıklık ile başvururlar (61). Primer inflamatuvar meme kanserine sahip olan hemen hemen tüm hastalarda lenf nodu tutulumu ve yaklaşık üçte birinde uzak metastaz vardır. Uzun süreli prognoz da nispeten kötüdür (62).

Moleküler Sınıflama

Meme kanseri moleküler alt tipleri, gen ekspresyon analizi ile belirlenir. Bu alt tipler biyolojik belirteçlerin (ER, PR, HER2 ve bazen diğerleri) klinik değerlendirmesi için rutin metodlarla tahmin edilebilir.

Hormon reseptörü pozitif (HR+) kanserler, ER veya PR veya her ikisi için pozitif saptanan kanserlerdir. Derece ve proliferasyon ile ilgili bilgiler de bazen alt tip belirlemek için kullanılmaktadır. Dört ana moleküler alt tip aşağıda tarif edilmektedir (63).

Luminal A (HR+/HER2-): En yaygın gözlenen meme kanseri türüdür ve diğer alt tiplerden daha yavaş büyümekte ve daha az agresif olma eğilimindedir. Luminal A

tümörleri en iyi prognozla ilişkilidir, çünkü genellikle hormonal tedaviye cevap verirler (64,65).

Luminal B (HR+/HER2+/-): Hormon reseptörü pozitif olmasının yanı sıra, bu alt tip Ki67 ve/veya HER2 proteini için yüksek pozitif olarak tanımlanmıştır. Luminal B meme kanserleri, luminal A'dan daha yüksek dereceli olma eğilimindedir ve bu nedenle daha kötü prognozludur (64,65).

Basal-like (HR-/HER2-): Bu tür meme kanserlerine ayrıca üçlü negatif meme kanseri denilmektedir. Çünkü bu alt tipte östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve HER2 proteini negatiftir (66). Üçlü negatif meme kanserlerinin çoğu (yaklaşık %75'i), gen ekspresyon profili ile tanımlanan basal-like alt tipe girer. Üçlü negatif meme kanserleri diğer alt tiplerden daha kötü prognoza sahiptir (67). Bu kanserler, ABD'deki beyaz kadınlara kıyasla siyahi kadınlarda iki kat daha fazla görülür ve premenopozal kadınlarda ve BRCA1 gen mutasyonu olanlarda daha yaygındır (68).

HER2 ile zenginleştirilmiş (HR-/HER2+): Geçmişte, bu alt tip en kötü prognoza sahipti ancak HER2 (+) kanserlerde hedefe yönelik tedavilerin yaygın kullanımı, bu hastalar için sonuçları önemli derecede iyileştirmiştir (15).

2.1.4. Meme Kanserinde Semptom ve Klinik Bulgular

Meme kanseri tarama programları belirlenmiş ülkelerde, çoğu hasta anormal mamogram sonuçları nedeniyle başvurmaktadır. Bununla birlikte, kadınların yaklaşık %15'inde mamografide tespit edilmeyen bir kitlenin varlığı (mamografik olarak gizli hastalık) ile meme kanseri teşhisi konur. Diğer teşhis konulan kadınların %30'unda ise mamografiler arasındaki süreçte saptanan meme kitlesi ile tespit edilmektedir.

Ek olarak, tarama mamografilerine erişimi olmayan kadınlar ve 40 yaşın altındaki rutin tarama programına dahil olmayan genç kadınlar, meme cildinde değişiklik ve/veya kitle ile bir grup hasta ise metastatik semptomlarla başvurabilirler (69).

2.1.5. Meme Kanseri Tanısı

Meme Kanserinde TNM Sınıflandırması

Dünyada ve ülkemizde meme kanserinin klinik olarak evrelendirilmesi için Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) ve Amerika Birleşik Kanser Komitesi'nin (AJCC) biçimlendirdiği TNM sistemi kullanılmaktadır. Bu evrelendirme sistemine göre primer tümörü T, aksiller lenf nodlarını N, uzak metastazları ise M göstermektedir.

Tablo 2.2. AJCC Meme Kanseri için Tümör, Nod, Metastaz (TNM) Sınıflandırması (70).

T: Primer Tümör
Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor
To: Primer tümör bulgusu yok
Tis (DCIS): Duktal karsinoma in situ
Tis (Paget): İn situ veya nvaziv tümör bulgusu olmadan meme ucu Paget hastalığı
T1: Tümör 2 cm veya daha küçük
T1mi: Tümör 0.1 cm veya daha küçük
T1a: Tümör 0.1 cm'den büyük ancak 0.5 cm'yi aşmamış
T1b: Tümör 0.5 cm'den büyük, ancak 1 cm'yi aşmamış
T1c: Tümör 1 cm'den büyük, ancak 2 cm'yi aşmamış
T2: Tümör 2 cm'den büyük ancak 5 cm'yi aşmamış
T3: Tümör 5 cm'yi aşmış
T4a: Toraks duvarına yayılmış
T4b: Meme derisinde ödem (Peaud'orange dahil), ülserleşme, satellit nodüller
T4c: T4a+T4b
T4d: İnflamatuvar karsinom

N: Bölgesel lenf gangliyonları
Nx: Bölgesel lenf gangliyonları değerlendirilemiyor (örn önceden çıkarılmış)
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1: İpsilateral level 1 ve 2 aksiler bölgede mobil lenf nodunda tümör metastazı
N1mi: Mikrometastaz (200 hücreye kadar olan 2 mm'yi aşmamış ancak 0.2 mm'den büyük)
N2: İpsilateral level 1 ve 2 lenf nodlarında fiks tümör metastazı veya aksiller metastaz yokken ipsilateral internal mammarien lenf nodu metastazı
N2a: Level 1 ve 2 aksiller lenf nodunda yapışık tümör metastazı
N2b: İpsilateral internal mammarien lenf nodunda tümör metastazı (aksiller lenf nodu metastazı yokken)
N3: İpsilateral aksiller lenf nodu metastazı varlığından bağımsız infraklavikuler lenf nodu (level 3) metastazı olması veya level 1 ve 2 aksiller lenf nodu metastazının eşlik ettiği ipsilateral internal mammarien lenf nodu metastazı olması veya aksiller/interneal mammarien lenf nodu metastazından bağımsız ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı olması
N3a: İpsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı
N3b: İpsilateral internal mammarien lenf nodu ve aksiller lenf nodunda tümör metastazı
N3c: İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı

M: Uzak metastaz
Mx: Uzak metastazların varlığı değerlendirilemiyor
M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz mevcut

Meme Kanserinde Tarama

Meme kanserinin erken tanısına yönelik dünyada tanınan ve uygulanan en yaygın yöntemler tarama programlarıdır. Meme kanserinde tarama programları ile erken tanı ve tedavi, hastalığa bağlı ölümleri önlemede ve azaltmada hayati önem taşımaktadır. Bu tarama programları için temelde önerilen ve birbirini tamamlayan üç yöntem olarak; kendi kendine meme muayenesi, klinik meme muayenesi ve mamografi tanımlanmaktadır.

Amerika Kanseri Birliği meme kanserinde erken tanı ve farkındalık sağlamak için 20 yaşından başlayarak kendi kendine meme muayenesi (KKMM), 20-39 yaş arası 3 yılda bir klinik meme muayenesi yapılması, 40 yaşından sonra ise yıllık klinik meme muayenesi ve mamografi ile tarama önermektedir. 40 yaş öncesinde meme dokusunun yoğun dansitede olması nedeniyle mamografi ile kitle görüntülenemediğinden mamografi önerilmemektedir (44).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığınca 2012’de yapılan “Uluslararası Meme Kanseri Farkındalık” toplantısında mamografi taraması ile ilgili kararlar alınmış ve alınan kararlar 06.12.2012 tarihinde 1663 numaralı yazı ile illerdeki ilgili sağlık birimlerine bildirilmiştir. Toplantıda alınan kararlar ışığında Meme Kanseri Ulusal Standartları oluşturulmuş ve mamografik tarama aralığı 40-69 yaş aralığındaki kadınlarda 2 yılda bir olarak önerilmiştir.

Mamografi

Meme kanseri taramasında altın standart kabul edilen mamografi, üç boyutlu meme yapılarının X ışını kullanarak iki boyutlu (kraniokaudal ve lateral) olarak görüntülediği radyografi tekniğidir. Günümüzde meme kanserinin tanı ve tedavisinde kullanılan mamografi en etkin, kolay ve düşük maliyetli bir tarama yöntemidir.

Meme kanseri taraması ile ilgili randomize çalışmaların kombine analizinde 50-70 yaş aralığında rutin olarak 3 yılda bir mamografi ile taranan kadınların, 50-79 yaş arası meme kanseri nedeni ölüm oranlarının yaklaşık %20 azaldığı gösterilmiştir (71).

Memede ele gelen bir kitle varlığında mamografide bulgu olmaması karsinomu kesin olarak ekarte ettirmemektedir. Ele gelen kitle ile beraber olan meme kanserlerinin %9-22'sinde mamografi normal olabilmektedir.(72) Mamografi, biyopsiler de dahil olmak üzere ileri tetkiklerde kanser olmadığı ortaya çıkan yanlış pozitif sonuçlara da neden olabilmektedir; yanlış pozitif sonuçlar çoğunlukla kadınların ilk taramasında ortaya çıkmaktadır. Modern dijital mamografi ile taranan kadınların yaklaşık %12'sinde takip görüntüleme veya biyopsi yapılması gerekmektedir, ancak bu kadınların yaklaşık %95'inde kanser saptanmamaktadır (73).

Mammografilerde, asimetrik dansite, yapısal distorsiyon, kalsifikasyonlar, deri ve meme başında değişiklikler, aksiler lenf nodu ve bir önceki tetkik ile karşılaştırma yapıldığında artmış dansite gölgesi malignansi için kuşkulu belirtileri oluşturmaktadır. Mamografide meme tümörleri tipik olarak spiküle sınırlı olup ince kalsifikasyonlar içermektedir. Ayrıca fibrokistik değişiklikler, yağ nekrozu ile skar dokusuna ait bulgular da sıklıkla izlenebilir veya daha az sıklıkla karsinomlar düzgün sınırlı kitle görüntüsü oluşturarak fibroadenom veya lenf nodunu taklit edebilmektedir (74).

Tarama nedeni ile tekrarlanan mamografilerden kümülatif radyasyona maruz kalmak meme kanseri riskini biraz artırabilir; ancak bir mamografi esnasında maruz kalınan radyasyon dozu nispeten düşüktür ve taramanın yararı olası herhangi bir zarara karşın ağır basmaktadır. Bu bağlamda tüm kadınlar için, görüntü kalitesinden ödün vermeden radyasyon dozunu mümkün olduğunca düşük tutmak önemlidir (75).

Son yıllarda uygulamaya giren dijital mamografi, aynı görüntü kalitesi ile film ekran mamografisinden daha düşük radyasyon dozuyla ilişkilidir. Dijital mamografi, 50 yaşın altındaki ve yoğun meme dokusuna sahip olan kadınlar için geliştirilmiştir. Dijital mamografi ulaşılabilir olduğunda 50 yaşından küçük kadınlar için tarama avantajı sunabilir (76). Genel olarak mamografi, günümüzde tüm kadınlar için kabul edilebilir bir tarama yöntemi olmaya devam etmektedir. (77).

MMG raporlamalardaki farklılıkların önüne geçmek için BI-RADS (Breast İmaging Reporting and Data System) sınıflaması geliştirilmiştir (78):

Tablo 2.3. MMG için BI-RADS sınıflaması (ACR'den)

KATEGORİ	BULGULAR	YÖNETİM	MALİGNİTE RİSKİ
0	Yetersiz değerlendirme	Eski görüntülemelerle kıyaslama ya da yeni ek inceleme istenmesi	Değerlendirilemez
1	Negatif	Rutin MMG takip	%0
2	Benign	Rutin MMG takip	%0
3	Muhtemel benign	6 ayda bir MMG	> %0 ama ≤ %2
4	Şüpheli anormal bulgular	Doku tanısı	> %0 ve ≤ %2
4a	Düşük şüphe		> %2 ve ≤ %10
4b	Orta dereceli şüphe		> %10 ve ≤ %5
4c	Yüksek şüphe		> %50 ve < %95
5	Yüksek olasılıkla malign	Doku tanısı	%95 ve üzeri
6	Histolojik olarak kanıtlanmış malign	Uygun tedavi	Değerlendirilemez

Dijital Meme Tomosentezi (DBT)

2011 yılında FDA, meme kanseri taraması için DBT'nin (3D mamografi olarak da bilinir) kullanımını onayladı. DBT, memenin 3D görüntüsünü oluşturmak için dijital 2D mamografi ile birlikte kullanılır ve memenin birden fazla görüntüsü oluşturulur. Bazı çalışmalarda DBT'nin sadece 2D mamografiye göre daha duyarlı olabileceği tespit edilmiştir. Bununla birlikte 2D görüntüler DBT'den ayrı olarak elde edildiğinde, kadınlar radyasyon dozunun yaklaşık iki katını almaktadır (79). DBT, henüz bütün ülkelerde mevcut değildir ve sağlık sigortası kapsamında bulunmamaktadır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Meme MRG ile görüntüler elde etmek için radyo dalgaları ve bilgisayarlarla birlikte yüksek güçlü mıknatıslar kullanılmaktadır. 2007 yılında Amerikan Kanser Derneği, meme kanseri açısından yüksek riskli kadınları taramak için MRG kullanımı için öneriler yayınladı. Meme kanserine yakalanma riski yüksek olan kadınlar için 25 yaşından başlayarak, yaşam boyu mamografiye ek olarak MRG ile yıllık tarama yapılması önerilmektedir. Bilinen zararlı genetik mutasyonlar (BRCA1 veya BRCA2

gibi) ile meme veya over kanseri için güçlü bir aile öyküsü, daha önce göğüs bölgesine radyoterapi öyküsü olması (örneğin Hodgkin lenfoma için) ve Li-Fraumeni, Bannayan-Riley Ruvalcaba veya Cowden sendromuna sahip olması ya da birinci derece akrabalarında olması gibi yüksek meme kanseri riski (%20 ile 25'den fazla) taşıyan kadınlarda MRG'nin duyarlılığı artırmıştır (79, 80).

MR özellikle silikon USG ya da mamografi nin sınırlı olduğu durumlarda (çok dens meme parankimine sahip olan kadınlar, meme koruyucu cerrahi olanlar, yoğun postoperatif skar dokusu olanlar, primeri bilinmeyen aksiller metastazı olan hastalar) ve implantlı memenin görüntülenmesinde tercih edilir. Yüksek riskli kadınlarda MR'ın duyarlılığı mamografiye oranla oldukça yüksektir. Bununla birlikte insitu ve 3 mm'den küçük tümörlerin saptanmasında MRG daha yetersiz kalmaktadır. Ek tarama olarak MRG kullanımı düşük veya ortalama risk altında olan kadınlarda sınırlandırılmıştır (82).

Ultrasonografi (USG)

Meme lezyonlarının yaklaşık %25'ini kistik lezyonlar oluşturmaktadır. Ultrasonografi ile memedeki lezyonların solid/kistik ayrımı efektif olarak yapılabilmektedir. Özellikle mamografinin normal olduğu, ancak fizik muayenede kuşkulu olan lezyonların yorumlanmasında USG faydalı olabilir. USG, 40 yaş altı kadınlarda, dens meme dokusu olan ve muayenede ele gelen benign özellikteki kitlelerin ayrımında mamografiden daha duyarlıdır, ancak yanlış pozitif sonuç olasılığını da arttırmaktadır. Meme kanseri taramasında mamografi yerine ultrasonografi kullanılması önerilmemektedir (83).

2.1.6. Meme Kanserinde Tedavi

Meme Kanserinde Cerrahi

Erken invaziv meme kanserinin kesin tedavisi cerrahidir. Tipik olarak primer tümör eksize edilir ve evreleme için aksiller lenf düğümlerinden örnek alınır ve/veya çıkarılır. Meme kanserinde cerrahi tedavi mastektomi (tüm memenin cerrahi olarak çıkarılması) veya meme koruyucu cerrahi (MKC) kapsar.

Meme kanserinde hangi cerrahi tedavi seçileceği kararı, kanserin biyolojik özellikleri ve evresi, hastanın yaşı ile menopoz durumu, hastanın tercihleri ve her tedavi seçenekleri ile ilişkili riskler ve faydalar göz önüne alındıktan sonra hasta ve doktor tarafından ortaklaşa alınmaktadır.

Meme koruyucu cerrahi kısmi mastektomi veya lumpektomi olarak da bilinir. MKC ile sadece kanserli doku ve normal doku kenarı (tümör marjı) çıkarılır. MKC, yüksek tümör/meme oranı durumunda, aynı memede birden fazla tümör varlığında, enflamatuvar veya lokal ileri kanserlere sahip olanlarda genellikle bir seçenek değildir. MKC'yi çoğu vakada sonrasında radyoterapi takip etmektedir. Ayrıca mastektomili vakalara da sonrasında risk durumuna göre adjuvan radyoterapi seçeneği eklenebilmektedir (83,84).

Mastektominin en kötü yönü postoperatif dönemde fizyolojik ve estetik olarak kadınlarda bıraktığı olumsuz etkileridir. Modifiye radikal mastektomide pektoral kas da çıkarılmaktadır (44). Mastektomi olan kadınlar, salin veya silikon implant ile meme rekonstrüksiyonu seçeneğine sahiptir. Meme rekonstrüksiyonunu düşünen bir kadın, tedavi planını plastik cerrahı ile koordine etmek için mastektomi öncesinde meme cerrahıyla bu seçeneği tartışmalıdır (84).

Meme kanserinde bilateral profilaktik mastektomi uygulaması ise yeni bir meme kanseri geliştirme riskini neredeyse ortadan kaldırmasına rağmen, kadınların çoğunluğu için uzun süreli meme kanseri sağkalımını iyileştirmemektedir ve cerrahi komplikasyon riskini neredeyse iki katına çıkarmaktadır (85,(87).

Hem MKC'de hem de mastektomide, hastalığın yayılıp yayılmadığını tespit etmek için genellikle bir veya birkaç bölgesel lenf nodu koltuk altından (aksilla) çıkarılır. Bu prosedür, kanserin yayılma olasılığı en yüksek olan lenf düğümünü veya düğümlerini tanımlar ve sentinel lenf düğümü biyopsisi (SLNB) olarak adlandırılır. Lenf nodlarında kanser hücrelerinin varlığı, hastalığın nüks riskini artırmaktadır. Bu nedenle SLNB'nin sonuçları, daha fazla tedaviye gerek olup olmadığını belirlemede faydalı olmaktadır. SLNB pozitif olarak sonuçlanan meme kanseri hastalarının lenf nodu cerrahisi, daha kapsamlı olması gerekir. Bu prosedüre de aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) adı verilmektedir (88).

Aksilla diseksiyonu, ciddi morbiditeye yol açan lenfödeme neden olabilir. ALND uygulanan kadınların yaklaşık %20'sinde ve SLNB olan hastaların %6'sında lenfödem rapor edilmiştir (88).

Erken evre meme kanseri tanımlı kadınlarda tercih edilen tedavi şekli MKC ve RT kombine tedavisidir. Evre I ve II meme kanseri tanımlı kadınlarda lumpektomi ve SLNB/ALND'yi takiben verilen postoperatif RT, tek başına modifiye radikal mastektomi (MRM) kadar etkili bir yöntemdir. Meme kanserinde 5 cm'nin altında olan tümörlere MKC yapılabilmektedir (89).

Radyoterapi

Meme kanserinde radyasyon tedavisi genellikle cerrahiden sonra meme, göğüs duvarı veya aksiller bölgede kalan tümör hücrelerini yok etmek ve nüks riskini azaltmak için verilir.

Mastektomi sonrasında adjuvan radyasyon tedavisi (RT), derin marjları içeren tümör varlığında ve aksiller lenf nodlarında patolojik tutulum olması gibi lokal rekürrens riski yüksek hastalar için endikedir. MKC'yi hemen hemen her zaman radyasyon tedavisi izlemektedir. Çünkü radyoterapinin meme kanseri nüks riskini 10 yılda yaklaşık %50 ve ölüm riskini 15 yılda neredeyse %20 azalttığı gösterilmiştir (90).

Erken evre meme kanseri hastalarında sadece meme koruyucu cerrahi yapılan randomize olmayan vakaları içeren serilerde tümörün nüks oranı %10–54 aralığında değişmekte iken bu oran radyoterapi almış serilerde %0–20 arasında değişmektedir (91). Mastektomi ve meme koruyucu cerrahi ve sonrası radyoterapinin lokal kontrol ile sağkalıma olan olumlu etkisi randomize araştırmalarla da ispatlanmıştır (92).

Metastatik meme kanserinde özellikle beyin metastazı veya semptomatik kemik metastazı olan hastalarda radyoterapi, semptomları tedavi etmek için de kullanılmaktadır.

Kemoterapi

Sistemik tedavi cerrahi sonrası geride kalan ve belirlenemeyen mikrometastatik tümörlerin yok edilmesi amacıyla verilmektedir ve metastatik meme kanseri olan kadınlar için ana tedavi seçeneğini oluşturmaktadır (93).

Meme kanseri tedavisinde kemoterapi çalışmaları 1970'lerden önce başlanmış olup ilk olarak 1969'da ilk olarak siklofosfamid, metotreksat, florourasil, vinkristin ve prednizolondan oluşan kombine rejim denenmiş ve metastatik meme kanseri tedavisi üzerinde olumlu sonuçlar gözlenmiştir. Ardından taksanların keşfedilmesi ile paklitaksel ve dosetaksel kullanılmaya başlanmıştır (94).

1970'li yıllarda antrasiklinlerin kullanılmaya başlanmasıyla ileri evre meme kanseri tedavisinde önemli bir gelişme gözlenmiştir. Antrasiklin içeren kemoterapi rejimleri metastatik meme kanseri hastaları için başlangıçta ilk tercih olmuştur (95).

CMF rejimi (siklofosfamid, metotreksat, florourasil) uzun yıllar kullanılmış olsa da birçok randomize çalışmalar ve bunların meta analizlerinde antrasiklinin dahil olduğu rejimlerin (FAC, CAF, FEC) antrasiklin içermeyen rejimlere göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. İki ilacın kullanıldığı AC rejimi (doksorubisin, siklofosfamid) ise CMF rejimine eşdeğer bulunmuştur (96). Taksanların da (paklitaksel ve dosetaksel) antrasiklin bazlı tedavilere eş zamanlı ya da ardışık olarak eklenmesi 5 yıllık nüks oranında %4–7 oranlarında mutlak azalma sağlamıştır (97).

Meme kanseri tedavisinde genel yaklaşım, AC-T olarak tanımlanan doksorubisin ve siklofosfamid (AC) ve takiben dosetaksel ya da paklitaksel içeren taksan temelli tedaviyi içermektedir.

Standart kemoterapi rejimleri şunları içerir:

AT: Adriamisin ve Taksan

AC ± T: Adriamisin ve Siklofosfamid kombinasyonu +/- Taksan

CMF: Siklofosfamid, Metotreksat ve Florourasil

CEF: Siklofosfamid, Epirubisin ve Florourasil

FAC: Florourasil, Adriamisin ve Siklofosfamid

CAF: Siklofosfamid, Adriamisin ve Florourasil

(FAC ve CAF rejimleri aynı ilaçları kullanır, ancak farklı dozlar ve frekanslar kullanır)

TAC: Taksan, Adriamisin ve Siklofosfamid

Neoadjuvan sistemik tedavi

Lokal ileri ile bazı erken evre meme kanseri türlerinde (triple negatif veya HER2 pozitif) neoadjuvan sistemik tedavi verilmektedir. Neoadjuvan tedavi, cerrahi öncesi kemoterapi ile tümör çapını küçültmek amacıyla uygulanır. Bu sayede hastalara mastektomi yerine meme koruyucu cerrahi yapabilme şansı elde edilmiş olur (97).

Tedavinin amacı, operasyondan önce tümörün tedaviye yanıtını arttırmak ve memenin korunmasını sağlamaktır. Neoadjuvan tedavide adjuvan olarak kullanılan rejimler uygulanmaktadır. HER2 pozitif meme kanseri hastaları için, kemoterapi rejimine HER2 antagonisti bir ajan (pertuzumab ve/veya trastuzumab) eklenmelidir.

Adjuvan sistemik tedavi

Adjuvan kemoterapide, radyolojik ve klinik olarak saptanamayan mikroskopik hastalığı yok etmek amaçlanmaktadır. Adjuvan sistemik tedavi ile nüks riskinin azaldığı ve genel sağkalımın iyileştiği gözlenmiştir (98).

Meme kanserinde sistemik tedavi küratif ya da palyatif olabilir. Evre I, II ve III hastalıkta küratif tedavi yaklaşımları uygulanırken lokal ileri evre meme kanserleri (T3, T4) ve inflamatuvar meme kanserinde kür şansı bulunmaktadır (44).

Tümörün östrojen (ER) veya progesteron (PR) reseptörü pozitif veya negatif olmasından bağımsız benzer kemoterapi rejimleri uygulanır ve HER2 overekspresyonu saptanan hastalara eş zamanlı HER2'ye yönelik tedavi eklenir.

Adjuvan sistemik tedavi hastanın tümör histolojisi, ALN durumuna, tümör çapına, derecesine, östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptör durumuna, c-erb B2 durumuna, hastanın yaşına, performans durumuna ve eşlik eden sistemik hastalık durumuna göre seçilmelidir (44).

Düşük hormon reseptör ekspresyona sahip yüksek dereceli tümörleri olan ve aksiller nodu pozitif olan hastalar adjuvan kemoterapiden daha çok fayda görmektedir. ER pozitif tümörlerde, adjuvan kemoterapi verilmesine uygun hastaları belirlemek için fayda-risk hesaplamaları ve genomik analiz yapılmalıdır (99).

Lenf nodu tutulumu olmayan meme kanseri hastalarında %25 ihtimalle mikroskopik metastatik hastalık gözlenmektedir (44). Bu nedenle aksiler lenf nodu negatif olan yüksek riskli hastalarda da adjuvan tedavi endikasyonu bulunmaktadır (100).

Günümüzde adjuvan tedavi uygulamaları için iki önemli rehberin önerileri kullanılmaktadır. Uluslararası Konsensus Paneli (St Gailen Konsensusu) tümör ve hasta özelliklerine göre risk gruplarını belirlemiştir ve orta-yüksek riskli gruplara adjuvan tedavi önermektedir (101).

Tablo 2.4. St Gailen Konsensusu erken evre meme kanseri risk grupları (102)

Risk grupları	Özellikler
Düşük risk	Lenf nodu negatif ve aşağıdaki özellikleri hepsi; Patolojik tümör çapı <2 cm Grad 1 Yaygın PVI olmaması ER ve/veya PR pozitifliği HER2 negatifliği (gen amplifikasyonunun ve aşırı ekspresyonunun olmaması) 35 yaş ve üstü olması
Orta dereceli risk	Nod negatif ve aşağıdaki özelliklerden en az birinin varlığı; Patolojik tümör çapı >2 cm Grad 2-3 Yaygın PVI olması ER ve/veya PR negatifliği HER2 pozitifliği (gen amplifikasyonunun veya aşırı ekspresyonunun olması) <35 yaş 1-3 Nod pozitifliği; eşlik eden ER ve/veya PR pozitifliği ve HER2 negatifliği
Yüksek risk	1-3 Nod pozitifliği; eşlik eden ER ve/veya PR negatifliği veya HER2 pozitifliği >4 nod pozitifliği

Hedefe Yönelik Tedaviler

HER2, 17. kromozomun uzun kolunda bulunan HER2/neu (c-erb B2) protoonkogeni tarafından kodlanan, 1255 aminoasitin oluşturduğu bir transmembran glikoproteinidir. HER2'nin sinyal iletiminin başlatılmasında bir ko-reseptör gibi çalıştığı bilinmektedir. HER2-HER3 heterodimeri meme kanserinde güçlü ve en önemli mitojenik kombinasyondur (103).

İmmunhistokimya (IHC) ve Floresan in situ hibridizasyon (FISH) bugün için formalinle fikse edilip parafinle kaplı doku bloklarında kolaylıkla uygulanabilen ve HER2 analizi yapmak için en sık başvurulanan yöntemlerdir (15).

Meme kanseri hastalarının %25-30'unda HER2 reseptörlerinin yüksek seviyede eksprese edildiğinin ve bu overekspresyonun hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımda azalmayla ilişkili olduğunun gösterilmesi ile bu onkoproteine yönelik hedef tedavilerle ilgili çalışmalara hız kazandırılmıştır (104).

Trastuzumab, HER2 overekspresyonu olan metastatik meme tümörünün tedavisinde FDA tarafından ilk onayı alan hedefe yönelik ajan olup c-erb B2 tirozin kinazı hedefleyen bir monoklonal antikordur (100). Trastuzumab kanser hücrelerinin c-erb B2 aşırı ekspresyonunu inhibe ederek hücrelerin proliferasyonunu azaltmaktadır (105).

Erken evre HER2 pozitif meme kanserinin adjuvan sistemik tedavisinde trastuzumab tedavisinin sağkalımı artırdığı ve nüks riskini azalttığı ispatlanmıştır (44). Trastuzumab tek ajan aktivitesine sahip olup kemoterapiye ilave edildiğinde de sağkalımı artırmaktadır (106). Ayrıca HER2 pozitif metastatik hastalıkta taksanlar ile birlikte kullanıldığında iyi sonuçlar elde edilmektedir (107).

Meme karsinomunda hedefe yönelik tedavide kullanılan diğer monoklonal antikolar arasında neratinib ve pertuzumab da bulunmaktadır (63).

Hormonoterapi

Östrojen meme tümörünün tedavisi için önemli bir hedef olarak östrojen işlevini düzenleyen yolların tanımlanması ile meme karsinogenezinde anahtar bir rol oynadığı bilinmektedir (108).

Tüm meme kanserlerinin %60-75'ini ER ve/veya PR (+) meme kanserleri oluşturmaktadır. HR (ER ve/veya PR) pozitif meme kanserlerinin oranı yaş ilerledikçe de artmaktadır (109).

Hastanın ER ve PR durumu tanı sırasında yapılan biyopsi ile belirlenmelidir (44). ER ve/veya PR için en sık kullanılan tespit yöntemi parafin doku bloklarında immünohistokimyasal (İHK) yöntemiyle nükleer boyanmanın gösterilmesidir. Patoloji raporlarında boyanmanın oranı ve şiddetinin de belirtilmesi gereklidir (%10 kuvvetli pozitif gibi). Son çalışmalarda %1 zayıf pozitiflikte bile hormonal tedavinin etkili olduğu bildirilmektedir (110).

Meme kanserinin hormonal tedavisinde, östrojen hormonunun yapımının (LHRH: Luteinizan Hormon Releasing Hormon analogları ve aromataz inhibitörleri gibi) veya fonksiyonunun (anti-östrojen ajanlarla) engellenmesi amaçlanmaktadır (111).

Adjuvan hormonal tedavi reseptör pozitif tümörlerde hastalık nüksünü azaltır ve sağ kalım oranlarını artırır (44). Hormon reseptörü pozitif olan hastalarda, hastanın yaşı, lenf nodu durumu veya adjuvan kemoterapi alıp almamasından bağımsız olarak adjuvan hormonoterapi planlanmalıdır (112). Luminal A (LA) ve luminal B (LB) meme kanseri subtiplerinde HR (+) olup, adjuvan tedavide hormonoterapi mutlaka yer almaktadır. HR (-) olan hastalarda hormonoterapinin faydası yoktur (113).

Adjuvan hormonal tedavi seçiminde en önemli kriter, hastanın menopoz durumudur. NCCN (National Cancer Center Network) kılavuzlarına göre menopoz; menorenin kalıcı olarak bitmesi ve over kaynaklı östrojen sentezinin kalıcı olarak azalmasıdır (114). Ancak LHRH analogları kullanan veya adjuvan kemoterapi alan premenopozal kadınlarda amenore, menopozal durumu belirlemek için yeterli bir gösterge değildir.

Premenopozal olan HR (+) hastalarda tamoksifen ve “Gonadotropin-releasing hormone” analogları hormonal tedavide ilk seçenek olarak tercih edilir. Kombine hormonal tedavi (ovaryan ablasyon veya LHRH analogları ile over fonksiyonlarının supresyonu +) birçok klinisyen tarafından daha fazla yanıt oranı ve progresyona kadar geçen süre avantajı nedeniyle tercih edilmektedir (115).

Postmenopozal kadınlarda aromataz inhibitörleri (letrozol, anastrozol, eksemestan) ve tamoksifen kullanılabilir. ATAC çalışmasında, adjuvan olarak verilen

anastrozolün, postmenopozal dönemdeki meme kanserli hastalarda tolerans ve tedavi etkinliği açısından tamoksifenden daha üstün olduğu izlenmiştir (116).

Adjuvan endokrin tedavinin tamamlandıktan ilk 12 ay içinde relaps gözlenirse tedaviye direnç düşünülerek alternatif hormonal tedaviye geçilmesi birçok kaynakta önerilmektedir.

ER aktivitesi tamoksifen veya raloksifen gibi selektif östrojen reseptör modölatörleri (SERM) kullanılarak azaltılabilir. Ayrıca ER, selektif bir östrojen reseptör yıkıcı (SERDs) olan fulvestrant ile de etkisi azaltılabilmektedir. Tamoksifen haricinde bu grupta toremifen, idoksifen, droloksifen ve TAT-59 gibi ajanlar da yer almaktadır (117).

Tamoksifen

Tamoksifen; potent bir selektif östrojen reseptör düzenleyicisidir (SERM). Non-steroid bir anti-östrojen olan Tamoksifen etkisini östrojen ile yarışmalı bir şekilde ER'ye bağlanarak göstermektedir. Meme dokusu üzerinde antitümöral etki gösterirken kemik, uterus ve yağ doku gibi diğer dokularda östrojenik etkiye sahiptir. Tamoksifen ilk olarak 1970'lerde Food and Drug Administration (FDA) tarafından postmenopozal metastatik meme kanserinin tedavisinde kullanılması onaylanmıştır (118).

Tamoksifen hem premenopozal hem de postmenopozal hastalarda etkili bir hormonoterapi ajanıdır. Günlük dozu 20 mg/gün olup, KT alan hastalarda kemoterapi sonrası başlanmalıdır, KT ile eş zamanlı kullanılmamalıdır (119).

Son 20 yıldır yapılmış olan birçok kontrollü randomize çalışmada hormon reseptörü pozitif olan ve lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda adjuvan olarak tamoksifen kullanımının hem 50 yaş öncesi hem 50 yaş sonrası kadınlarda progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından fayda sağladığı gözlenmiştir. Tamoksifenin kontralateral memede oluşan tümörleri de yaklaşık %40 oranında azalttığı gözlenmiştir (112).

Tamoksifen premenopozal dönemdeki kadınlarda en sık kullanılan hormonal tedavidir (44). Premenopozal kadınlar için, tamoksifenin optimal kullanım süresi ve standart tedavi 10 yıldır. Bununla birlikte, nüks riski yüksek olan hastalar için

ovaryan supresyon ile tamoksifen veya aromataz inhibitörü kombinasyonu önerilmektedir (120).

Tamoksifen ayrıca diğer dokulardaki östrojenik etkileri nedeni ile kemik mineral dansitesinde iyileşme ve lipid profili üzerinde olumlu etkiler göstermektedir. Bu etkilerle tamoksifen, koroner kalp hastalığı riskinde belirgin bir azalmaya neden olmaktadır. Tamoksifenin olumlu etkileri tedavi bitiminden sonra da sürmektedir (100).

Tamoksifen ilk olarak kontrasepsiyon amacıyla üretilmiş bir ilaç olmasına rağmen ovulasyonu indüklediği gözlenmiştir. Bu nedenle premenopozal hastalarda doğurganlığı artırıcı etkisi de bulunmaktadır (121).

Tamoksifenin yan etkileri ise sıcak basmaları, vajinal kuruluk, katarakt, tromboemboli, endometrium kanseri riskinde artıştır (100).

Tamoksifenin endometrium dışındaki diğer jinekolojik yan etkileri olarak özellikle premenopozal hastalarda oligomenore, amenore, vajinal akıntı, gonadotropin seviyelerinde değişme, over hiperstimülasyonuna bağlı kist oluşumu, var olan endometriozis odaklarında artış veya azalma, uterus myomlarında ve endometrial poliplerde büyüme sayılabilir. Vajina epitelinde tamoksifenin östrojenik etkisi gösterilmiştir. Tamoksifen alan postmenopozal kadınların ortalama üçte birinde endometrial proliferasyon izlenmiştir (122). Vakaların çoğu postmenapozal olup, premenopozal kadınlarda tamoksifen kullanımı ile endometrium kanseri arasında ilişki olduğu gösterilmemiştir (123).

Aromataz inhibitörleri

Günümüzde aromataz enzimini selektif olarak inhibe eden üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri mevcuttur. Bu grupta yer alan ajanlar olan anastrozol, letrozol ve eksemestan periferde oluşan östrojeni baskılayarak iyi bir etkinlik sağlamaktadır. Aromataz inhibitörlerinin metastatik meme kanserinde etkilerinin gösterilmesiyle birlikte adjuvan tedavide çalışmaları başlamıştır (124).

Aromataz inhibitörleri postmenopozal ve hormon reseptör pozitif meme kanseri olan kadınlarda tamoksifene alternatif olarak veya tamoksifen tedavisi bittikten sonra kullanılabilir (44, 88).

Postmenapozal kadınlarda hormonal tedavide aromataz inhibitörleri tercih edilmektedir. Aromataz inhibitörü ile tedaviye 5 yıldan fazla devam etme kararı, hasta faktörlerine ve tedaviden beklenen faydaya göre hasta bazlı verilmektedir (120).

ATAC çalışmasında anastrozol hem lenf nodu negatif hem lenf nodu pozitif hastalarda tamoksifene göre tedavi etkinliği ve tolerans açısından üstünlük sağladığı gösterilmiştir (116). Kanada kökenli MA-17 çalışmasında ise östrojen reseptörü pozitif postmenopozal hastalarda 5 yıl tamoksifen kullanımı sonrası 5 yıl daha letrozol kullanımı özellikle lenf nodu tutulumu olan hastalarda sağkalımı uzattığı gösterilmiştir (125).

Aromataz inhibitörlerinin endometrium kanseri, tromboembolik olaylar ve sıcak basması gibi yan etkileri daha nadir olarak bildirilmiştir. Ancak osteoporoz riskini artırıp kemik kırıklarında artışa neden olduğu gösterilmiştir (44,99).

Diğer endokrin tedaviler

Meme kanserinin endokrin tedavisinde kullanılan diğer ajanlar ise östrojen reseptör antagonisti olan fulvestrant, progestasyonal bir ajan olan megestrol asetat, androjen bir ajan olan fluoksimesteron, LHRH agonisti leuprolid ve gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonisti goserelindir (100).

LHRH analogları (goserelin, triptorelin, buserelin, leuprorelin) sentetik peptit yapısında, endojen hormonlardan 50-100 kat daha aktif, reversibl kimyasal kastrasyona neden olan ilaçlardır, ovaryan supresyon için kullanılmaktadır (126).

Metastatik HR (+) meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışma ile LHRH analogları ile ooforektominin eş değer etkinlikte olduğunu gösterilmiştir (127). Yine metastatik meme kanserli hastalarda yapılan 4 çalışmanın meta-analizinde LHRH analogları + tamoksifen kombinasyonunun tek başına LHRH analoglarından daha etkili olduğunu gösterilmiştir (128).

LHRH analogları menopoz semptomlarına neden olurlar ve kemik kaybını hızlandırabilirler. Bu nedenle LHRH analogları verilecek olan hastalarda bazal bir KMD (Kemik Mineral Dansite) ölçümü yapılması ve takibi önerilmektedir (126).

2.1.7. Meme Kanseriinde Depresyon, Uyku Bozukluğu ve Cinsel Yaşam Sorunları

Tıptaki ilerlemeler doğrultusunda hastaların yaşam süresi uzadıkça yaşam kalitesi kavramı ön plana çıkmıştır. Kanser tanısı konulduktan sonra hastanın cerrahi, radyoterapi, kemoterapi gibi yöntemlerle tedavi sürecinde fiziksel bakımıyla birlikte ruhsal bakımı da bütüncül tedavinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir (129).

Meme kanseri tanısı konulduğu andan itibaren hastanın hayatını fiziksel, psikolojik, manevi ve sosyal anlamda farklı yönlerden etkileyen bir kriz durumu yaratmaktadır. Bu kriz durumunda ise bazı tepkiler yaşa, etnik kökene ve hastalığın evresine bakmaksızın her hastada ortak olarak görülmektedir (130).

Meme kanserinin tanı, tedavi ve sonrası dönemde görülen problemlerin başında anksiyete, öfke bozukluğu, umutsuzluk, depresyon, uyum zorluğu, yaşam kalitesinde azalma, intihar düşünceleri, sosyal izolasyon, benlik saygısının azalması, beden imajının bozulması, dişilik özelliklerini kaybetme korkusu ve cinsellikle bağlantılı sorunlar gelmektedir (131).

M.Keller yaptığı bir çalışmada tanıdan itibaren bir yıl içinde kadınların %20-30'unun meme kanseri ile yaşamaya uyum sağlayamadığını, Ward ve arkadaşları ise meme kanseri tedavisinden sonra hastaların %30'unun psikolojik bozukluk yaşadığını bildirmiştir (130,131).

Hutchinson, Ferndon ve Wilson 1979 yılında yaptıkları bir araştırmada bir yıl önce mastektomi olmuş kadınların %39'unda yüksek düzeyde kaygı, çökkünlük ve cinsel problemleri olduğunu tespit etmişlerdir (134). Hardman ve arkadaşlarının 1989 yılında yaptığı bir çalışmada ise mastektomi sonrası, özellikle de kemoterapi eklenirse psikiyatrik bozukluk oranının arttığı bildirilmiştir (134).

Meme kanserli kadınlarda cinsellikle bağlantılı sorunlar, kanser tanısı konulduğunda yaşanan anksiyete ve depresyonun bir sonucu olabileceği gibi cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve hormonoterapinin yan etkileriyle de gözükabilmektedir. Meme kanseri tanısı konulan hastalarda cinsel işlev bozukluğu göstergelerinin neler olabileceğini araştırdıkları bir çalışmada, cinsel sağlığı etkileyen başlıca faktörlerin vajinal kuruluk, duygusal çökkünlük, beden imajında bozulma, eşler arasındaki uyumsuzluk ile eşteki cinsel problemler olduğu saptanmıştır (135).

Meme kanserinde en çok karşılaşılan cinsel sorunun cinsel istekte azalma olduğu bildirilmiştir (136). Bu durumu yaşayan kadınlardaki depresyonun nedeni sıklıkla cinsel isteksizlikle ilişkili olup önce depresyon veya cinsel isteksizlik başlayabilir ya da her ikisi birlikte bulunabilmektedir (136).

Meme kanseri tedavisinde kullanılan kemoterapotiklerden alkile edici ajanlar sıklıkla cinsel problemlere neden olmaktadır. Tamoksifen gibi hormonoterapi ajanları da östrojeni baskıladığından vajinada kuruluk hissi, cinsel ilişki sırasında ağrı ve hassasiyet, sıcak basması, kilo artışı, cinsel istekte azalma ve duygu durum değişiklikleri gibi hastaların menopoz benzeri bulgular yaşamasına neden olabilmektedir. Bu yan etkiler de hastanın cinsel yaşama ilgi ve isteğini azaltabilir (137).

Cinsellikle ilişkili sorunlar depresyon için önemli bir risk faktörüdür (35). Cinsel işlev bozuklukları kadınlarda aynı zamanda özgüven kaybına, kişiler arası ilişkilerde bozulmaya ve sıklıkla emosyonel strese neden olmaktadır (136).

Meme kanseri tanısı konulan bir kadının cinselliği sağlıklı bireylerden farklı değildir. Bu gereksinimler her yaş ve her durum için geçerli olup evrenseldir. Bir çalışmada, tedavi altındaki kanser hastalarının %82'si sağlık çalışanları ile seksüel endişelerini paylaştıklarını, geriye kalan hastalar ise kanser tedavisi olurken cinselliğin akıllarına gelen en son şey olduğunu ifade etmiştir (138).

Yapılan araştırmalarda kanser hastalarının %30-50'sinin uyku bozukluğuna sahip olduğu bildirilmiştir (139). 2002 yılında meme kanseri hastalarında yapılmış bir çalışmada, adjuvan kemoterapinin öncesinde ve tedavinin farklı günlerinde uyku kalitesi değerlendirilmiş, bu süreçte hastaların (%82-92) kötü uyku kalitesine sahip olduklarını bildirilmiştir (140).

Kaliteli uyku hastanın psikofizyolojik sağlığının korunması için gereklidir. Uykusuzluğın kanser hastalarında mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir. Uykusuzluk vücutta sitokin ekspresyonunu değiştirerek immun sistem fonksiyonlarının azalmasına yol açmaktadır (141).

Ayrıca uykusuzluğın, antitümör cevapta rol alan norepinefrin düzeyinin yükselmesi ve doğal öldürücü (NK-naturel killer) hücrelerinin azalması ile ilişkili bulunduğu saptanmıştır (140,141). Bu nedenle uykusuzluk veya kötü uyku kalitesi hastalarda immün sistemin baskılanmasıyla beraber primer tümörün ilerlemesine, enfeksiyon gibi komorbid hastalıkların artmasına neden olarak kanser hastalarında prognozu ve mortaliteyi olumsuz yönde etkileyebilmektedir (144).

Tüm bu zararlarına ve çok yaygın görölmesine rağmen uykusuzluk ve cinsel sorunlar hem sağlık çalışanları hem de araştırmacılar tarafından göz ardı edilebilmektedir. Bu bağlamda, hormonoterapi alan erken evre meme kanseri hastalarında depresyon, uyku ve cinsel işlev bozukluklarının takip ve tedavisinin öneminin vurgulanması, kötü yaşam kalitesi ile mücadele edilmesini sağlayarak hastaların yaşam kaliteleri arttırılabilir.

Dünyada özellikle son yıllarda, meme kanseri tanısı alan kadınlarda psikososyal ve psikoseksüel değişiklikleri inceleyen çalışma sayısındaki artışa rağmen, hormonoterapinin depresyon, cinsel ve uyku bozukluklarının üçüne birlikte yönelik etkilerini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle biz bu çalışmamızda erken evre meme kanseri hastalarında adjuvan hormonal tedavinin depresyon, uyku kalitesi ve cinsel işlev bozukluğu üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmamız; Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi ve Bilkent Şehir Hastanesi tıbbi onkoloji polikliniğinde takipli en az 3 ay hormonoterapi alan ve halen almakta olan hormon reseptör pozitif erken evre (evre I-III) meme kanseri tanısı alan 105 hastanın katılımı ile Eylül 2018-Mart 2020 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilecek hastalar seçilirken, 18 yaş ve daha büyük yaşta olması, TNM Evreleme Sistemi'ne göre evre I-III meme kanseri tanısı almış olması, en az 3 ay hormonal tedavi almış olması, araştırmaya katılmaya gönüllü olması ve iletişim sorunu olmaması gibi şartlar aranmıştır. Hastalar daha önce kemoterapi veya radyoterapi öykülerinden bağımsız olarak seçilmiş olup uzak organ metastazı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bu araştırma hormonal tedavi almakta olan meme kanseri tanılı kadınlarda depresyon, uyku kalitesi ve cinsel fonksiyon bozukluğu saptamak amacıyla yapılan kesitsel bir çalışmadır. Anketler hastalarla bire bir görüşülerek ve katılmaya gönüllülük ilkesine özen gösterilerek hastadan sözlü onam alınarak tek görüşmede uygulanmıştır. Kanser türü ve evresi, kemoterapi, radyoterapi bilgilerine hasta dosyasından ulaşılmıştır.

Veri toplama yöntemi olarak sosyodemografik form, Beck Depresyon Ölçeği ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) ile Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi (FSFI) kullanılmıştır.

3.1. Değerlendirme Yöntemleri

Beck Depresyon Ölçeği

Ölçeğin esas hali Beck ve arkadaşları tarafından hazırlanmıştır (145). Bu çalışmada Hisli tarafından uyarlanmış olan 1978 versiyonlu Beck formu kullanılmıştır (146).

Beck Depresyon Envanteri formunda her biri için dört seçenekli 21 soru mevcuttur. Hastadan anketin yapıldığı gün de dahil son bir hafta içinde kişinin kendini nasıl

hissettiğini en iyi tanımlayan cümleyi seçip işaretlemesi istenir ve her bir madde 0 ile 3 arasında puan alır. Ölçekte alınabilecek en yüksek puan 63'tür. Toplam puanın yüksekliği depresyon düzeyinin ya da şiddetinin de yüksek olduğunu göstermektedir (146).

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

PUKİ, son bir aylık bir zaman dilimindeki uyku kalitesi ve bozukluğunu değerlendiren bir öz bildirim ölçeğidir. Kanser hastalarında uyku kalitesini ölçmede kullanılan etkili bir araç niteliğindeki PUKİ, 1989'da Buysse ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Ülkemizde güvenilirlik ve geçerlik çalışması Ağargün ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır (147).

Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi (FSFI)

Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi, Rosen ve arkadaşları tarafından, kadın cinsel fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile geliştirilen 19 maddeden oluşan likert tip bir ölçektir. Ölçek kadınların son bir ay içindeki cinsel fonksiyonlarını 6 alt grup puanı ve FSFI puan hesaplaması ölçeği geliştiren araştırmacılar tarafından oluşturulmuş olup bir skorum indeksiye göre yapılmaktadır (148). Ölçeğin Türkçe geçerliliği ve güvenilirlik analizi Öksüz ve Malhan (2005) tarafından yapılmıştır. Türkiye'de Taş ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmada fonksiyonel durum; FSFI skoru >30 ise iyi, 23-29 arası ise orta, <23 ise kötü olarak belirtilmiştir. (149).

Tablo 3.1. Kadın Cinsel İşlev İndeksi puanlama tablosu (150).

Alt grup	Sorular	Puan aralığı	Katsayı	Minimum Puan	Maksimum puan	Total puan
Cinsel istek	1,2	1-5	0.6	1.2	6.0	
Uyarılma	3,4,5,6	0-5	0.3	0	6.0	
Lubrikasyon	7,8,9,10	0-5	0.3	0	6.0	
Orgazm	11,12,13	0-5	0.4	0	6.0	
Doyum	14,15,16	0/1-5	0.4	0.8	6.0	
Ağrı	17,18,19	0-5	0.4	0	6.0	
Toplam puan (FSFI skoru)				2.0	36.0	

3.2. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmanın istatistiksel analizde IBM SPSS 20 (Statistics Program for Social Scientists) (USA) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek amacıyla Kolmogorov Smirnov testi uygulandı. Normal dağılıma uyan sürekli veriler Ortalama $\pm$ Standart Sapma, normal dağılıma uymayan sürekli veriler Ortanca (en yüksek – en düşük değer ya da çeyrekler arası aralık) olarak, kategorik veriler ise frekans (yüzde) olarak verildi. Bağımsız gruplar arasındaki normal dağılıma uymayan iki grup verilerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi; normal dağılım gösteren iki grup verilerinin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare veya Fisherin Exact testi kullanıldı. Tüm istatistiksel testler iki yönlü olarak yapıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri incelendiğinde; 105 kadın çalışmaya dahil edilmiş olup bireylerin ortalama yaşı 53 (34-79) saptanmıştır. Hastaların %80'i evli, %19'si boşanmış olup kadınların sahip oldukları ortalama çocuk sayısı 2 (0-9) bulunmuştur. Olguların %67'si ev hanımı, %21'i emekli olup %17'si aktif çalışmaya devam etmektedir.

Hastaların 35'inde ek komorbidite öyküsü olmayıp, 6 hastanın ek komorbiditesi olup olmadığı bilinmemektedir. Ek komorbiditesi olan 64 hastada sırayla esansiyel hipertansiyon (%28), tip 2 diabetes mellitus (%27), koroner arter hastalığı (%11) gözlenmiş olup %50,5 oranında da diğer komorbiditeler izlenmiştir.

Hastalar menopozal durum açısından değerlendirildiğinde, 7 hastanın menopozal durumu bilinmemekle beraber, %61,9'unun postmenopozal evrede, %17,1'inin premenopozal evrede ve %14,3'ü perimenopozal evredeyken çalışmaya dahil edilmiştir. LHRH analogları alan hastaların menopozal durumu net bilinemeyeceğinden gerçek menopoz ayrımı bu hasta grubunda yapılamamıştır.

Bireylerin düzenli egzersiz alışkanlığı sorgulandığında %15'inin düzenli egzersiz yaptığı saptanmıştır. Bireylerin beslenme alışkanlığı %95'inde normal olup %2 hastanın diyabetik, %8 hastanın ise özel diyet uyguladığı saptanmıştır.

Çalışmaya alınan hastalara ait daha kapsamlı sosyodemografik ve klinik özellikler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

Hasta sayısı	105
Yaş, ortalama (min-maks)	53 (34-79), 52,3±8,8
Meslek, n (%)	
Ev Hanımı	67 (63,8)
Emekli	21 (20,0)
Çalışan	17 (16,2)
Medeni hali, n (%)	
Evli	80 (76,2)
Bekar	6 (5,7)
Dul	19 (18,1)
Çocuk sayısı, ortalama (min-maks)	2 (0-9)
Menopoz Durumu, n (%)	
Premenopozal	18 (17,1)
Perimenopozal	15 (14,3)
Postmenopozal	65 (61,9)
Bilinmeyen	7 (6,7)
Komorbidite, n (%)	
DM	27 (27,3)
HT	28 (28,3)
KAH	11 (11,1)
Diğer	44 (50,5)
Düzenli Egzersiz, n (%)	
Var	15 (15,3)
Yok	83 (84,7)
Beslenme alışkanlığı, n (%)	
Normal	95 (90,5)
Diyabetik	2 (1,9)
Bilinmeyen	8 (7,6)

Çalışmaya katılan 68 (%64,8) hastaya modifiye radikal mastektomi, 33(31.4) hastaya ise meme koruyucu cerrahi uygulanmış.

Hastaların patoloji verilerine bakıldığında %43,8’İ lenf nodu negatif izlenmiştir. 9 hastanın c-erb B2 değeri bilinmemekle beraber 51 hasta c-erb B2 pozitif, 32 hasta FISH ile HER2 pozitif saptanmıştır. 39 hastada lenfovasküler invazyon izlenmiş

olup, 17 hastanın patolojik verilerinde LVI bilgisine ulaşamamıştır. Perinöral invazyon (PNI) 15 hastada izlenmiş, 68 hastada izlenmemiş, 22 hastada ise bilinmemektedir. Ekstrakapsüler tutulum (ECE) 21 hastada pozitif, 58 hastada negatif izlenmiştir, 26 hastada ise bilinmemektedir. Patolojik özellikler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların ameliyat ve patoloji bilgileri

Hasta sayısı	105
Cerrahi tipi, n (%)	
MKC	33 (31,4)
MRM	68 (64,8)
Bilinmeyen	4 (3,8)
T evresi, n (%)	
T0	2 (1,9)
T1	38 (36,2)
T2	48 (45,7)
T3	7 (6,7)
T4	2 (1,9)
Bilinmeyen	8 (7,6)
N evresi, n (%)	
N0	46 (43,8)
N1	22 (21,0)
N2	11 (10,5)
N3	16 (15,2)
Bilinmeyen	10 (9,5)
ER, n (%)	
Pozitif	98 (93,3)
Negatif	7 (6,7)
PR, n (%)	
Pozitif	93 (88,6)
Negatif	12 (11,4)
Her-2, n (%)	
Pozitif	51 (48,5)
Negatif	45 (42,9)

	Bilinmeyen	9 (8,6)
Grade, n (%)		
	1	13 (12,4)
	2	39 (37,1)
	3	16 (15,2)
	Bilinmeyen	37 (35,2)
LVI, n (%)		
	Var	39 (37,1)
	Yok	49 (46,7)
	Bilinmeyen	17 (16,2)
PNI, n (%)		
	Var	15 (14,3)
	Yok	68 (64,8)
	Bilinmeyen	22 (21,0)
ECE, n (%)		
	Var	21 (20,0)
	Yok	58 (55,2)
	Bilinmeyen	26 (24,8)
EVRE, n (%)		
	1A	24 (25,5)
	1B	22 (23,4)
	2A	25 (26,6)
	2B	3 (3,2)
	3A	8 (8,5)
	3B	12 (12,8)

76 hasta adjuvan kemoterapi almış olup hastaların %55,2'si antrasiklin ve taksan rejimi, %11,4'ü tek başına antrasiklin, %1,9'u yalnızca taksan almıştır. Hastaların ortalama KT süresi 149 gündür. 32 hasta trastuzumab tedavisi almış olup 69 hasta almamış, 4 hastanın ise verilerine ulaşılamamış olup trastuzumab tedavi öyküsü bilinmemektedir. Hastaların %78,6'sına adjuvan radyoterapi uygulanmış olup ortalama RT süresi 35 gündür.

Kullanılan hormonoterapi seçeneklerine bakıldığında 62 (%57,9) hasta tamoksifen, 29 (%27,1) hasta letrozol, 13 (%12,1) hasta anastrozol kullanmıştır. Çalışmaya katılan hastaların ortalama hormonal tedavi süresi 24 ay (3-120) izlendi. Adjuvan

LHRH analogları alanların sayısı 10 almayanların sayısı 95 idi. Adjuvan tedaviler ve sürelerine ait detaylı veriler Tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Adjuvan tedaviler ve süreleri

Adjuvan KT, n (%)		
	Var	76 (72,4)
	Yok	28 (26,7)
	Bilinmeyen	1 (1,0)
Adjuvan KT rejimi, n (%)		
	Antrasiklin ve taksan	58 (55,2)
	Antrasiklin	12 (11,4)
	Taksan	2 (1,9)
	Yok	33 (31,4)
Adjuvan KT süresi, ortalanca gün		149 (25-462)
Adjuvan trastuzumab, n (%)		
	Var	32 (30,5)
	Yok	69 (65,7)
	Bilinmeyen	4 (3,8)
Adjuvan RT, n (%)		
	Var	81 (78,6)
	Yok	22 (21,4)
Adjuvan RT süresi, ortalanca gün		35 (4-56)
Adjuvan Hormonoterapi türü, n (%)		
	Tamoksifen	62 (57,9)
	Letrozol	29 (27,1)
	Anastrozol	13 (12,1)
Adjuvan HT süresi, ortalanca ay		24 (3-120)
Adjuvan LHRH, n (%)		
	Var	10 (9,5)
	Yok	95 (90,5)

Beck Depresyon Ölçeği skorumaya sistemine göre 10-16 puan hafif, 17-29 puan orta, 30-63 puan şiddetli düzeyde depresyonu göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların Beck skor bilgilerine bakıldığında min değer 0 maksimum değer 33 izlenmiş olup ortalanca skor değeri 10 olarak hesaplandı. Tüm hastaların

%46,3'ünde minimal depresyon, %26,7'sinde hafif depresyon, %24,7'sinde orta şiddetli depresyon ve %1,9'unda ise şiddetli depresyon izlenmiştir. Hastaların %55,8'inde 10 ortanca değerinden düşük, %44,2'sinde ise 10 ortanca değerinden yüksek izlendi. Aşağıdaki tabloda hastaların Beck Depresyon, PUKİ ve FSFI skor bilgileri özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların Beck, PUKİ ve FSFI skor bilgileri

Beck Depresyon skoru, ortanca (min-maks)		10 (0-33) eğer ortalama isterseniz 11,5±7,8
Beck Depresyon skoru, n (%)		
	Düşük	58 (55,8)
	Yüksek	46 (44,2)
	Minimal depresyon	47 (%46,5)
	Hafif depresyon	27 (%26,7)
	Orta şiddette depresyon	25 (%24,7)
	Şiddetli depresyon	2 (%1,9)
PUKİ skoru, ortanca (min-maks)		7 (1-16) eğer ortalama isterseniz 7,2±3,3
PUKİ skoru, n (%)		
	İyi	41 (39,4)
	Kötü	63 (60,6)
FSFI skoru, ortanca (min-maks)		2,6 (2-34) eğer ortalama isterseniz 11,7±11,3
FSFI skoru, n (%)		
	İyi	8 (7,6)
	Orta	16 (15,2)
	Kötü	81 (77,1)

Beck Depresyon skoru düşük ile yüksek olanların demografik özellikleri karşılaştırıldığında, hastaların yaşı, medeni durumları, çocuk sayısı, sosyal güvenceleri, menopozal durumları ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Beck Depresyon skoru düşük ile yüksek olanların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Beck Depresyon Skoru		p değeri
		Düşük n:56	Yüksek n:46	
Yaş, ortalama±ss		52,4±8,6	52,3±9,3	0,94
Meslek				
	Ev hanımı	38 (57,6)	28 (42,4)	0,89
	Emekli	11 (52,4)	10 (47,6)	
	Çalışan	9 (52,9)	8 (47,1)	
Medeni hal				
	Evli	44 (55,7)	35 (44,3)	0,30
	Bekar	5 (83,3)	1 (16,7)	
	Dul	9 (47,4)	10 (52,6)	
Çocuk sayısı, ortanca(q1-q3)		2 (1-3)	3 (2-3)	0,18
Menopozal durum				
	Premenopozal	11 (61,1)	7 (38,9)	0,95
	Perimenopozal	8 (57,1)	6 (42,9)	
	Postmenopozal	37 (56,9)	28 (43,1)	
Düzenli egzersiz				
	Yok	46 (56,1)	36 (43,9)	0,63
	Var	10 (66,7)	5 (33,3)	
Beslenme alışkanlığı				
	Diyabetik	0 (0,0)	2 (100,0)	0,17
	Normal	56 (59,6)	38 (40,4)	

Hastaların aldıkları adjuvan tedaviler ile Beck Depresyon skoru ilişkisine bakıldığında ise adjuvan kemoterapi (p=0.18) veya adjuvan radyoterapi (p=0.92) alıp almamanın Beck Depresyon skorları ile arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Adjuvan trastuzumab tedavisi ile hastaların Beck Depresyon skoru arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.61).

Hastaların ortanca adjuvan kemoterapi ve radyoterapi süresi ile depresyona eğilim arasında anlamlı ilişki bulunmadı (kemoterapi için p=0.62, radyoterapi için p=0.28).

Hastaların aldıkları farklı hormonoterapi ajanlarının (tamoksifen/anastrozol/letrozol) hastaların depresyon düzeyleri üzerine etkisinde anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0.74$). Çalışmaya katılan hastaların hormonoterapi süresi ile Beck Depresyon skoru arasındaki ilişki de anlamsız bulundu ($p=0.56$). Adjuvan LHRH analogları tedavisi alanlarla almayanlar arasında depresyona eğilim açısından anlamlı fark izlenmedi ($p=0.33$).

Tablo 4.6. Beck Depresyon skoru düşük ile yüksek olanların adjuvan tedavilerinin karşılaştırılması

		Beck Depresyon skoru		p değeri
		Düşük	Yüksek	
Adjuvan KT				
	Var	38 (50,7)	37 (49,3)	0,18
	Yok	19 (67,9)	9 (32,1)	
Adjuvan KT rejimi				
	Antrasiklin ve taksan	27 (46,6)	31 (53,4)	0,11
	Antrasiklin	9 (75,0)	3 (25,0)	
	Taksan	0 (0,0)	1 (100,0)	
Adjuvan KT süresi, ortalama gün		151 (63-176)	149 (103,8-172,3)	0,62
Adjuvan trastuzumab				
	Var	16 (51,6)	15 (48,4)	0,61
	Yok	41 (59,4)	28 (40,6)	
Adjuvan RT				
	Var	44 (55,0)	36 (45,0)	0,92
	Yok	13 (59,1)	9 (40,9)	
Adjuvan RT süresi, ortalama gün		34,5 (32-39)	36 (32,3-41,8)	0,28
Adjuvan Hormonoterapi türü				
	Tamoksifen	35 (57,4)	26 (42,6)	0,74
	Letrozol	17 (58,6)	12 (41,4)	
	Anastrozol	6 (46,2)	7 (53,8)	
Adjuvan HT süresi, ortalama ay		24 (12-48)	24 (12-47)	0,56
Adjuvan LHRH				
	Var	4 (40,0)	6 (60,0)	0,33
	Yok	54 (57,4)	40 (42,6)	

Hastalar TNM sistemine göre evrelendirilmiş olup, hastanın bulunduğu evre ile Beck Depresyon skoru arasında ilişki bulunmadı (T evresi için $p=0.09$, N evresi için $p=0.27$). Hastaların hepsi M0 idi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da T3-4 evresinde olan 9 hastanın 7'sinde (%77,8) Beck Depresyon skoru daha yüksek bulundu.

Hastaların ER ve PR pozitifliği incelendiğinde, Beck Depresyon skoru ile arasında anlamlı ilişki gözlenmedi (ER için $p=1.0$, PR için $p=0.26$). Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ER yüzdesinde azalma ile Beck Depresyon skoru değerinde artış yani depresyona eğilim gözlemlendi ($p=0.06$). Yine PR yüzdesi azalması ile de Beck Depresyon skoru artış eğiliminde izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.56$).

HER2 pozitifliğinin depresyon üzerinde anlamlı etkisi bulunmadı ($p=0.62$). Diğer patolojik özellikler incelendiğinde, LVI, PNI ve ECE varlığı ile Beck Depresyon skorları arasında anlamlı istatistiksel fark gözlenmedi (LVI için $p=0.47$, PNI için $p=0.92$, ECE için $p=0.16$).

Tablo 4.7. Beck Depresyon skoru düşük ile yüksek olanların patolojik özelliklerinin karşılaştırılması

		Beck Depresyon skoru		p değeri
		Düşük	Yüksek	
T evresi				
	0-1	23 (57,5)	17 (42,5)	0,09
	2	30 (62,5)	18 (37,5)	
	3-4	2 (22,2)	7 (77,8)	
N evresi				
	0	30 (65,2)	16 (34,8)	0,27
	1	12 (54,5)	10 (45,5)	
	2	7 (63,6)	4 (36,4)	
	3	6 (37,5)	10 (62,5)	
ER				
	Pozitif	54 (55,7)	43 (44,3)	1,00
	Negatif	4 (57,1)	3 (42,9)	
ER yüzdesi, ortanca(q1-q3)		80 (50-90)	60 (10-90)	0,06

PR				
	Pozitif	49 (53,3)	43 (46,7)	0,26
	Negatif	9 (75,0)	3 (25,0)	
	PR yüzdesi, ortanca(q1-q3)	70 (10-82,5)	50 (5-82,5)	0,56
HER2				
	Pozitif	27 (52,9)	24 (47,1)	0,62
	Negatif	27 (60,0)	18 (40,0)	
LVI				
	Var	20(51,3)	19 (48,7)	0,47
	Yok	30 (61,2)	19 (38,8)	
PNI				
	Var	8 (53,3)	7 (46,7)	0,92
	Yok	40 (58,8)	28 (41,2)	
ECE				
	Var	9 (42,9)	12 (57,1)	0,16
	Yok	37 (63,8)	21 (36,2)	
EVRE				
	0	0 (50,0)	2 (4,2)	0,19
	1	26(54,2)	20 (41,7)	
	2	15 (31,2)	13 (27,1)	
	3	7(14,6)	13 (27,1)	

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'ne göre global PUKİ puanının ≤ 5 olması “iyi uyku kalitesi”ni, ≥ 5 olması ise “kötü uyku kalitesi”ni göstermektedir. Çalışmamızda ortanca PUKİ skoru 7 (1-16) bulundu. Uyku kalitesi oranlarına bakıldığında 41 (%39,4) hastada iyi 63 (%60,6) hastada kötü uyku kalitesi saptandı. Sonuç olarak çalışmaya katılan hastalarda uyku bozukluğuna eğilim gözlemlendi.

Hastaların demografik özellikleri ve öykülerinde bulunan özelliklerin Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi sonuçlarına olan etkileri araştırıldı. Çalışmaya katılan hastaların yaşı, medeni durumları, çocuk sayısı, sosyal güvenceleri, menopozal durumları ile uyku kalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da perimenopozal ve postmenopozal hastalarda uyku bozukluğuna eğilim gözlemlendi ($p=0.36$). Perimenopozal 15 hastadan

10'unda (%66,7), 64 postmenapozal hastanın 39'unda (%60,9) uyku kalitesi kötü ve menopoz durumundan bağımsız olduğu görüldü.

Tablo 4.8. PUKİ skoru kötü ile iyi olanların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		PUKİ skoru		p değeri
		KÖTÜ n:62	İYİ n:40	
Yaş, ortalama $\pm$ ss		52,9 $\pm$ 8,7	51,9 $\pm$ 8,8	0,55
Meslek				
	Ev hanımı	41 (62,1)	25 (37,9)	0,16
	Emekli	15 (71,4)	6 (28,6)	
	Çalışan	7 (41,2)	10 (58,8)	
Medeni hal				
	Evli	49 (62,0)	30 (38,0)	0,76
	Bekar	4 (66,7)	2 (33,3)	
	Dul	10 (52,6)	9 (47,4)	
Çocuk sayısı, ortanca(q1-q3)		3 (2-3)	2 (1-3)	0,12
Menopozal durum				
	Premenopozal	8 (44,4)	10 (55,6)	0,36
	Perimenopozal	10 (66,7)	5 (33,3)	
	Postmenopozal	39 (60,9)	25 (39,1)	
Düzenli egzersiz				
	Yok	49 (59,0)	34 (41,0)	1,00
	Var	8 (57,1)	6 (42,9)	
Beslenme alışkanlığı				
	Diyabetik	2 (100,0)	0 (0,0)	0,51
	Normal	54 (57,4)	40 (42,6)	

Hastaların aldıkları adjuvan tedavilerin uyku kalitesi üzerindeki etkilere bakıldığında adjuvan kemoterapi (p=1.0), adjuvan trastuzumab (p=0.6) ve adjuvan radyoterapi (p=0.75) alıp almamanın uyku kalitesi üzerine etkisi bulunamadı. Farklı kemoterapi rejimlerinin uyku kalitesi üzerindeki etkileri incelendiğinde anlamlı ilişki gözlenmedi

($p=0.39$). Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kombine antrasiklin ve taksan rejimini alanların %63,2'sinde uyku bozukluğuna eğilim gözlemlendi.

Hastaların adjuvan KT, RT tedavi süreleri ile uyku kalitesi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Farklı hormonoterapi ajanları ile uyku kalitesi arasındaki ilişki incelendiğinde, herhangi bir ajanda uyku bozukluğuna eğilim istatistiksel olarak ispatlanamadı ($p=0.34$). Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da aromataz inhibitörleri kullanan hastalarda uyku bozukluğuna eğilim daha fazla gözlemlenmiştir. Aromataz inhibitörü kullanan toplam 42 hastadan 29'unda (%69) kötü uyku kalitesi bulundu. LHRH analogları alanlarla almayanlar arasında uyku kalitesi açısından anlamlı fark gözlemlenmedi ($p=0.51$).

Hastaların hormonal tedavi süresi ile uyku kalitesi arasındaki ilişki incelendiğinde aralarında anlamlı ilişki gözlemlenmedi ($p=0.78$). Adjuvan tedaviler ile PUKİ arasındaki istatistiksel ilişki aşağıdaki tabloda özetlendi.

Tablo 4.9. PUKİ skoru kötü ile iyi olanların adjuvan tedavilerinin karşılaştırılması

		PUKİ skoru		p değeri
		KÖTÜ	İYİ	
Adjuvan KT				
	Var	45 (60,0)	30 (40,0)	1,00
	Yok	17 (60,7)	11 (39,3)	
Adjuvan KT rejimi				
	Antrasiklin ve taksan	36 (63,2)	21 (36,8)	0,39
	Antrasiklin	5 (41,7)	7 (58,3)	
	Taksan	1 (50,0)	1 (50,0)	
Adjuvan KT süresi, ortalama gün		148 (88-171,5)	151 (64-182)	0,93
Adjuvan trastuzumab				
	Var	20 (64,5)	11 (35,5)	0,60
	Yok	39 (56,5)	30 (43,5)	
Adjuvan RT				
	Var	49 (61,3)	31 (38,8)	0,75
	Yok	12 (54,5)	10 (45,5)	

Adjuvan RT süresi, ortalanca gün	35 (31,5-40,5)	35 (32-41)	0,91
Adjuvan Hormonoterapi türü			
Tamoksifen	33 (54,1)	28 (45,9)	0,34
Letrozol	20 (69,0)	9 (31,0)	
Anastrazol	9 (69,2)	4 (30,8)	
Adjuvan HT süresi, ortalanca ay	24 (12-48)	24 (12-48)	0,78
Adjuvan LHRH			
Var	5 (50,0)	5 (50,0)	0,51
Yok	58 (61,7)	36 (38,3)	

Hastanın hepsi M0 evresinde olup T ve N evreleri ile uyku kalitesi arasında anlamlı ilişki gözlenmedi (T için $p=0.57$, N için $p=0.53$). Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da T3-4 evresinde olan 8 hastanın 6'sında (%75) kötü uyku kalitesine eğilim gözlemlendi.

Hastaların hormon reseptör pozitifliği ile uyku kalitesi ilişkisine bakıldığında anlamlı ilişki gözlenmedi (ER için $p=0.7$, PR için $p=1.0$). ER ($P=0.81$) ve PR ($p=0.7$) yüzde oranlarının uyku kalitesi üzerine etkisi de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

HER2 pozitifliği ile uyku kalitesi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.84$). Hastaların patolojik özelliklerine bakıldığında, LVI, PNI ve ECE varlığı ile uyku kalitesi arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (LVI için $p=0.73$, PNI için $p=0.84$, ECE için $p=1.0$). Hastaların patolojik özellikleri ile PUKİ ilişkisi aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 4.10. PUKİ skoru kötü ile iyi olanların patolojik özelliklerinin karşılaştırılması

		PUKİ skoru		
		KÖTÜ	İYİ	p değeri
T evresi				
	0-1	25 (62,5)	15 (37,5)	0,57
	2	27 (56,3)	21 (43,8)	
	3-4	6 (75,0)	2 (25,0)	
N evresi				
	0	25 (54,3)	21 (45,7)	0,53
	1	16 (72,7)	6 (27,3)	
	2	6 (54,5)	5 (45,5)	
	3	9 (60,0)	6 (40,0)	
ER				
	Pozitif	58 (59,8)	39 (40,2)	0,70
	Negatif	5 (71,4)	2 (28,6)	
ER yüzdesi, ortanca(q1-q3)		70 (37,5-90)	70(32,5-90)	0,81
PR				
	Pozitif	56 (60,9)	36 (39,1)	1,00
	Negatif	7 (58,3)	5 (41,7)	
PR yüzdesi, ortanca(q1-q3)		50 (5-90)	70 (10-80)	0,70
HER2				
	Pozitif	29 (58,0)	21 (42,0)	0,84
	Negatif	27 (60,0)	18 (40,0)	
LVI				
	Var	24 (63,2)	14 (36,8)	0,73
	Yok	28 (57,1)	21 (58,3)	
PNI				
	Var	10 (66,7)	5 (33,3)	0,84
	Yok	40 (59,7)	27 (40,3)	
ECE				
	Var	12 (60,0)	8 (40,0)	1,00

	Yok	36 (62,1)	22 (37,9)	
	EVRE			
	0	1 (1,8)	1 (2,6)	0,914
	1	27 (47,4)	19 (48,7)	
	2	18 (31,6)	10 (25,6)	
	3	11 (19,3)	9 (23,1)	

Hastaların FSFI skorları incelendiğinde, hastaların çoğunluğu düşük skorda saptanmış, yani cinsel fonksiyon bozukluğuna eğilim gözlendi. Hastaların ortalama FSFI skoru 2,6 olup en düşük skor 2 en yüksek 34 bulundu. FSFI skorlarına göre çalışmada 79 hastanın kötü, 16 hastanın orta, 8 hastanın skoru ise cinsel fonksiyon yönünden iyi saptanmıştır.

Hastaların demografik özelliklerinin cinsel fonksiyon üzerine etkisi incelendiğinde, hastaların yaşı, çocuk sayısı, sosyal güvenceleri ile cinsel fonksiyon skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Ancak medeni durum ile FSFI skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup evli olan %70 hastada cinsel fonksiyon kötü saptandı ($P=0.04$).

Menopoz durumu ile cinsel fonksiyon durumu karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmasa da postmenapozal hastaların %83,1'inde cinsel fonksiyon bozukluğu saptandı ($p=0.09$). Aşağıdaki tabloda hastaların sosyodemografik özellikleri ile FSFI skoru arasındaki ilişki özetlenmiştir.

Tablo 4.11. FSFI skoru kötü ile iyi olanların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		FSFI skoru			p değeri
		KÖTÜ n:79	ORTA n: 16	İYİ n: 8	
Yaş, ortalama±ss		53,2±9,2	49,2±7,3	50,1±6,0	0,19
Meslek					
	Ev hanımı	51 (76,1)	10 (14,9)	6 (9,0)	0,98
	Emekli	17 (81,0)	3 (14,3)	1 (4,8)	
	Çalışan	13 (76,5)	3 (17,6)	1 (5,9)	
Medeni hal					
	Evli	56 (70,0)	16 (20,0)	8 (10,0)	0,04
	Bekar	6 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Dul	19 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Çocuk sayısı, ortanca(q1-q3)		2 (1-3)	3 (2-3)	1,5 (1-3,8)	0,07
Menopozal durum					
	Premenopozal	11 (61,1)	4 (22,2)	3 (16,7)	0,09
	Perimenopozal	9 (60,0)	5 (33,3)	1 (6,7)	
	Postmenopozal	54 (83,1)	7 (10,8)	4 (6,2)	
Düzenli egzersiz					
	Yok	63 (75,9)	13 (15,7)	7 (8,4)	1,00
	Var	12 (80,0)	2 (13,3)	1 (6,7)	
Beslenme alışkanlığı					
	Diyabetik	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0,43
	Normal	73 (76,8)	14 (14,7)	8 (8,4)	

Adjuvan tedaviler ile FSFI skoru ilişkisine bakıldığında adjuvan kemoterapi (p=0.86), trastuzumab (p=0.80) veya adjuvan radyoterapi (p=0.84) ile FSFI skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Hastaların aldıkları farklı kemoterapi rejimlerinin cinsel fonksiyonları üzerine etkisi anlamlı gözlenmedi (p=0.54). Adjuvan kemoterapi (p=0.59) ve radyoterapi (p=0.08) süreleri ile cinsel fonksiyonları karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Hastaların aldıkları farklı hormonoterapi ajanlarının cinsel fonksiyon üzerine etkisi incelendiğinde anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.09$). Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da aromataz inhibitörü alan hastaların %90'ında cinsel fonksiyon bozukluğuna eğilim saptandı.

Hormonoterapi süresi ile cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi ($p=0.15$). Hastalara hormonoterapi ile birlikte LHRH analogları vermenin cinsel fonksiyon üzerine etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.39$).

TNM sistemine göre evrelendirilen hastaların hepsi M0 evresinde olup, T ve N evreleri ile cinsel fonksiyon bozukluğu arasında anlamlı ilişki bulunmadı (T evresi için $p=0.91$, N evresi için $p=0.90$).

ER pozitifliği ($p=0.15$) ve ER yüzde oranlarının ($p=0.35$) cinsel fonksiyon üzerine anlamlı etkisi gözlenmedi. PR pozitifliği saptanan hastalarda cinsel fonksiyon bozukluğuna eğilim gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.005$). PR yüzde oranları ile FSFI skoru arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.55$). HER2 pozitifliği ile FSFI skoru arasında da anlamlı ilişki gözlenmedi ($p=0.94$).

Hastaların patolojik özellikleri ile cinsel fonksiyon skorları karşılaştırıldığında, LVI, PNI ve ECE ile cinsel işlev bozukluğu arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Hastaların adjuvan tedavileri ve patolojik özelliklerinin FSFI skoruna etkisi aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 4.12. FSFI skoru kötü ile iyi olanların adjuvan tedavilerinin karşılaştırılması

		FSFI skoru			p değeri
		KÖTÜ	ORTA	İYİ	
Adjuvan KT					
	Var	59 (77,6)	12 (15,8)	5 (6,6)	0,86
	Yok	21 (75,0)	4 (14,3)	3 (10,7)	
Adjuvan KT rejimi					
	Antrasiklin ve taksan	46 (79,3)	9 (15,2)	3 (5,2)	0,54
	Antrasiklin	8 (66,7)	2 (16,7)	2 (16,7)	
	Taksan	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Adjuvan KT süresi, ortanca gün		148 (78,8-176)	158 (125,5-171)	76 (62,5-170,5)	0,59
Adjuvan trastuzumab					
	Var	26 (81,3)	4 (12,5)	2 (6,3)	0,80
	Yok	52 (75,4)	11 (15,9)	6 (8,7)	
Adjuvan RT					
	Var	62 (76,5)	12 (14,8)	7 (8,6)	0,84
	Yok	17 (77,3)	4 (18,2)	1 (4,5)	
Adjuvan RT süresi, ortanca gün		36 (33,3-41)	33 (32-39)	34 (31-34)	0,08
Adjuvan Hormonoterapi türü					
	Tamoksifen	42 (67,7)	13 (21,0)	7 (11,3)	0,09
	Letrozol	26 (89,7)	2 (6,9)	1 (3,4)	
	Anastrazol	12 (92,3)	1 (7,7)	0 (0,0)	
Adjuvan HT süresi, ortanca ay		24 (12-48)	45 (24-48)	30 (13,5-40,5)	0,15
Adjuvan LHRH					
	Var	6 (60,0)	3 (30,0)	1 (10,0)	0,39
	Yok	75 (78,9)	13 (13,7)	7 (7,4)	

Tablo 4.13. FSFI skoru kötü ile iyi olanların patolojik özelliklerinin karşılaştırılması

		FSFI skoru			p değeri
		KÖTÜ	ORTA	İYİ	
T evresi					
	0-1	29 (72,5)	7 (17,5)	4 (10,0)	0,91
	2	37 (77,1)	7 (14,6)	4 (8,3)	
	3-4	7 (77,8)	2 (22,2)	0 (0,0)	
N evresi					
	0	35 (76,1)	6 (13,0)	5 (10,9)	0,90
	1	17 (77,3)	4 (18,2)	1 (4,5)	
	2	9 (81,8)	2 (18,2)	0 (0,0)	
	3	12 (75,0)	2 (12,5)	2 (12,5)	
ER					
	Pozitif	77 (78,6)	15 (15,3)	6 (6,1)	0,15
	Negatif	4 (57,1)	1 (14,3)	2 (28,6)	
ER yüzdesi, ortanca(q1-q3)		70 (40-90)	90 (52,5-91,3)	70 (0-95)	0,37
PR					
	Pozitif	75 (80,6)	14 (15,1)	4 (4,3)	0,005
	Negatif	6 (50,0)	2 (16,7)	4 (33,3)	
PR yüzdesi, ortanca(q1-q3)		60 (10-80)	80 (5-90)	12,5 (0-91,3)	0,55
HER2					
	Pozitif	38 (74,5)	8 (15,7)	5 (9,8)	0,94
	Negatif	35 (77,8)	7 (15,6)	4 (6,7)	
LVI					
	Var	30 (76,9)	5 (12,8)	4 (10,3)	1,0
	Yok	38 (77,6)	7 (14,3)	4 (8,2)	
PNI					
	Var	13 (86,7)	2 (13,3)	0 (0,0)	0,47
	Yok	51 (75,0)	9 (13,2)	8 (11,8)	
ECE					
	Var	17 (81,0)	2 (9,5)	2 (9,5)	0,91
	Yok	43 (74,1)	9 (15,5)	6 (10,3)	
EVRE					
	0	2 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0,99
	1	35 (48,6)	7 (46,7)	4 (50,0)	
	2	21 (29,2)	5 (33,3)	2 (25,0)	
	3	14 (19,4)	3 (20,0)	2 (25,0)	

Düzenli egzersiz ve özel diyet yapan hastalar azınlıkta kalmış olup hem Beck Depresyon ve PUKİ hem FSFI skorları ile anlamlı istatistiksel ilişki kurulamadı ($p>0.05$).

Hastaların PUKİ ile Beck Depresyon arasında güçlü seviyede ($p<0.001$), FSFI-Beck Depresyon skorları arasında ters yönde orta düzeyde korelasyon ($p<0.001$) bulundu. Özetle, hastalarda depresyon ile birlikte uyku bozukluğu ve cinsel işlev bozukluğunun da arttığı saptanmıştır.

Tablo 4.14. Korelasyon ilişkisi

		FSFI skoru	Beck Depresyon Ölçeği puanı
PUKİ Skoru	r	-0,04	0,57
	p	0,71	<0,001
FSFI Skoru	r		-0,36
	p		<0,001
r: korelasyon katsayısı			

5. TARTIŞMA

Bugün, tamoksifen ve aromataz inhibitörleri gibi hormonal tedaviler hormon reseptör pozitif meme kanserinde en etkili hedef tedavilerden birini temsil etmektedir ve ER ve PR protein ekspresyonu pozitif olan invaziv meme karsinomlu hastaların tedavisinin temelini oluşturmaktadır.

Adjuvan hormonal tedavi, nüks ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmasına rağmen, bu tür müdahalelerin hastanın yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etkisi olabilir. Tedavide amaçlanan toksisiteye yol açmadan hastaların endokrin tedaviden maksimum fayda sağlamasıdır (112).

Meme kanseri hastalarında yaşam kalitesi ve cinsellik hakkında birçok çalışma yayınlanmıştır, ancak bunlar genellikle belirli bir konuya odaklanmaktadır.

Bu çalışmada, erken evre meme kanserinde adjuvan hormonal tedavi verilen hastaların depresyon, uyku kalitesi ile cinsel fonksiyonu birlikte analiz edildi.

Bu veriler ışığında yeni müdahaleleri değerlendirmek ve yaşam kalitesini geliştirmek için adjuvan hormonal tedavi sırasında meme kanseri hastalarına multidisipliner yaklaşımı desteklemek amaçlanmaktadır. Ayrıca bu bulguların patofizyolojisi ve birlikteliğinin anlaşılması tedavi yaklaşımlarını da kolaylaştırmaktadır.

Klinik gözlemler ve çalışmalar, meme kanseri tedavisi için tamoksifen alan hastaların depresyon geliştirme riski altında olabileceğini düşündürmektedir.

Tamoksifenin anti-östrojenik etkileri, depresyon semptomlarına katkıda bulunduğu teorilerle varsayılmıştır, ancak tamoksifen ve depresyonu bağlayan kanıtlar çelişkili görünmektedir (151).

Üretici firmaya göre, tamoksifen klinik çalışmalarda depresyon ile “seyrek” olarak ilişkilendirilmiştir. Ancak bu duygu durum bozuklukları meme kanseri tanısının ya da diğer adjuvan tedavilerin bir ürünü olabilmektedir. Bu nedenle var olan depresyonun hormonal tedavi ile nedensel bir ilişkisini göstermek zordur.

Biz çalışmamıza tamoksifenin yanı sıra anastrozol ve letrozol gibi aromataz inhibitörü ajanları kullanan hastaları da dahil ederek bu hormonal tedavileri kullanan hastaların Beck Depresyon Ölçeği ile depresyon durumunu inceledik. Yapılan anket sonuçlarına göre hastaların %44,2'sinde Beck Depresyon skoru 10 ve üzerinde olup depresyona eğilim saptandı. Bu nedenle hormonal tedavi alan hastalarda depresyonun sorgulanması gerekmektedir.

Çalışmamızda tamoksifen ve letrozol, anastrozol gibi farklı hormonoterapi grupları ile tedavi edilen hastaların depresyon düzeylerini karşılaştırdık. Ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Ek olarak hastaların hormonal tedavi süresi ile depresyon arasında da anlamlı ilişki bulunmadı.

Çalışmamızda elde edilen sonuca benzer şekilde, Rebeca ve arkadaşlarının oral hormonoterapi alan hastalarda bağlılık ve yaşam kalitesini değerlendirdiği 58 hastanın dahil edildiği çalışmada tamoksifen ve aromataz inhibitörleri grubunun yaşam kaliteleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.0206$) (152).

Çalışmamızda olgular kesitsel olarak ele alındığı için hastaların hormonoterapi öncesi depresyon durumları bilinmemektedir. Ancak, tamoksifen tedavisi başlanan hastalarda depresyon gelişimini inceleyen retrospektif bir analiz çalışmasında tamoksifen tedavisinin başlaması ve daha sonra depresif semptomların gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadığı gösterilmiş. Ayrıca yaş, radyoterapi veya cerrahi ile depresyon gelişme riski arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmayıp kemoterapi, depresyon gelişme riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuş (153).

Literatürde de kemoterapi ve radyoterapi alan meme kanseri hastalarında depresif bulgularının prevalansının arttığı bildirilmektedir (154). Bizim çalışmamızda adjuvan kemoterapi ve radyoterapi alan grupla almayan grup karşılaştırıldığında depresyon düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Bizim çalışmamızda elde edilen verilere benzer şekilde Ahn ve arkadaşlarının çalışmasında da meme kanseri nedeniyle radyoterapi alan grup ile almayan grup arasında anlamlı bir farklılık gösterilememiştir (155).

Scheier ve arkadaşlarının çalışmasında kemoterapi alan meme kanseri hastalarında radyoterapi alanlara göre daha fazla anksiyete deneyimleri olduğu gösterilmektedir

(154). Çalışmamızda kemoterapi ile depresyon arasında anlamlı ilişki olmamasının nedeninin, hastaların çoğunluğunun kemoterapi süresini doldurması ve üzerinden en az 3 ay geçmiş olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Kemoterapi çeşitli çalışmalarda yaşam kalitesi değişkenleri arasına dahil edilmiş ve farklı sonuçlar ortaya konulmuştur. Bazı yazarlar kemoterapinin yaşam kalitesi üzerinde uzun vadeli bir etkisi olmadığını belirtirken diğerleri bunun hayatta kalanlarda düşük yaşam kalitesinin önemli bir belirtisi olduğuna inanmaktadır (156).

Hastaların ER ve psikososyal durumlarıyla ilgili de çelişkili raporlar yayınlandığı görülmektedir. Lee ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında tamoksifen maruziyetinden bağımsız olarak ER pozitifliğinin yeni başlangıçlı depresyon riskini önemli ölçüde artırdığı saptanmıştır (153). Razavi de meme kanseri hastalarında ER durumu ile anksiyete düzeyleri arasında bir korelasyon olduğunu göstermiş, ancak ER negatif hastaların kaygı ve genel sıkıntı düzeylerinde anlamlı derecede yükseklik bildirmişlerdir (157). Bizim çalışmamızda hastaların ER ve PR pozitifliği ile Beck Depresyon skoru düzeyleri incelendiğinde aralarında anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0.05$). Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha çok bir önceki çalışmayı destekler nitelikte ER yüzdesinde azalma ile depresyona eğilim gözlendi ($p=0.06$). Beck Depresyon skoru yüksek olup depresyona eğilim saptanan hastaların ER yüzdelerinin ortanca değeri %60 (%10-90) iken düşük olup depresyon gözlenmeyen hastaların %80 (%50-90) saptandı.

Kanser ile ilgili yaşam kalitesini etkileyen en önemli bir diğer sorunlardan olan uyku bozuklukları ise kanser hastalarında %30-50 arasında gözlenmektedir (158). Özellikle ileri evre kanser hastalarında uyku bozuklukları ve diğer semptomlar son dönemlerde belirgin olarak artmaktadır ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olmaktadır (159).

Meme kanseri hastalarında uyku sorunlarının gelişimi ile ilgili yakın zamanda geçirilen operasyon öyküsü, kemoterapi, radyoterapi gibi tedaviler gibi risk faktörlerinin yanısıra hastalıkla ilişkili kullanılan diğer ilaçların da (hormonoterapi, LHRH analogları gibi) değerlendirilmesi gereklidir.

Çalışmamızda hormonoterapi altındaki meme kanseri hastaları Pittsburgh uyku kalitesi indexi ile değerlendirilmiş %60,6 hastada kötü uyku kalitesi saptanmış olup hastaların büyük bir çoğunluğunda uyku bozukluğu gözlemlendi.

Hastaların demografik özelliklerinin uyku kalitesine etkisi incelendiğinde de anlamlı ilişki bulunmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da perimenopozal ve postmenopozal hastalarda uyku bozukluğuna eğilim oranı daha yüksek gözlemlendi ($p=0.36$). Perimenopozal 15 hastadan 10 (%66,7)'unda, 64 postmenopozal hastadan 39'unda (%60,9) uyku kalitesi kötü bulundu.

Bir çalışmada, menopoz sonrası kadınlarda premenopozal kadınlarla karşılaştırıldığında kan serotonin (5-HT) düzeylerinin düştüğü ve östrojenin, kan serotonin düzeyleri ile anlamlı derecede korele olduğu bildirilmiştir (160). Serotonerjik sistemin duygudurum, uyku, cinsel aktivite, iştah ve bilişsel işlev gibi duygusal bozukluklarda rahatsız olan davranışlarda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (161). Östrojenin beyin serotoninini postsinaptik yanıt verebilirliğini arttırdığı bilinmekte ve kümülatif olarak bir serotonin agonisti olarak etki ettiğine inanılmaktadır, aynı zamanda bazı beyin bölgelerinde norepinefrin aktivitesini arttırdığı söylenmektedir. Bu çoklu modülasyonlar östrojenin antidepresan benzeri bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (162).

Hormonal tedaviler (örn. ovaryan supresyon, tamoksifen gibi SERM'ler) hem menopoz öncesi hem de sonrası kadınlarda östrojen düzeylerini azaltmaktadır (163). Tamoksifen gibi SERM'ler, merkezi sinir sistemini östrojen antagonist eylemleri ile modüle edebilir, bu da beyinde serotonerjik mekanizmaları inhibe ederek duygudurum ve uyku bozukluklarına neden olabilmektedir (164).

Çalışmamızda hastaların aldıkları adjuvan tedavilerin uyku kalitesi üzerindeki etkilere bakıldığında adjuvan kemoterapi, trastuzumab tedavisi veya radyoterapi alıp almamanın veya süresinin uyku kalitesi üzerine etkisi bulunmadı ($p>0.05$).

Berger ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yapılmış bir çalışmada, meme kanseri hastalarında, adjuvan kemoterapi öncesinde ve tedavinin farklı günlerinde uyku kalitesi değerlendirilmiş, bu süreçte hastaların uyku kalitesinin kötü olduğu (%82-92) bildirilmiştir (165). 2003 yılında yapılan çalışmada ise kemoterapi sonrası 30., 60., ve 90. günlerde ve birinci kemoterapiden bir yıl sonra uyku kaliteleri tekrar

değerlendirilmiş ve kemoterapi sonrası 90. günde hastaların uyku kalitelerinin daha iyi olduğu bulunmuştur (140). Ancak Knobf ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadınların çoğunluğu adjuvan kemoterapi sonrası bazı uyku problemleri yaşamaya devam etmiştir. Bu problemlerin kemoterapiyi tamamladıktan kısa bir süre sonra başlanılan tamoksifen tedavisi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (166).

Çalışmamızda özellikle hormonal tedavi altında uyku kalitesi üzerine odaklanılmış olup hormonoterapi ajanları ile uyku kalitesi karşılaştırılmış ancak herhangi bir ajanda uyku bozukluğuna eğilim istatistiksel olarak saptanmamıştır ($p=0.272$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da aromataz inhibitörleri kullanan hastalarda uyku bozukluğuna eğilim daha fazla gözlenmiş olup aromataz inhibitörü kullanan toplam 42 hastadan 29'unda (%69) kötü uyku kalitesi izlendi.

Aromataz inhibitörlerinin yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini inceleyen çeşitli çalışmalar yaşam kalitesi ölçeğinde (QOL) anlamlı bir azalma göstermemiştir. Ancak adjuvan hormonal terapi ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda aromataz inhibitörleri hakkında daha fazla veriye ihtiyaç vardır (165,166,167).

Uyku bozukluklarının kanser hastalarındaki diğer semptomlarla özellikle halsizlik ve depresyon ile ilişkisinin değerlendirildiği bir meta analizde insomnianın depresyon ile bağlantısının orta derecede olduğu gösterilmiştir (170). Palesh ve arkadaşlarının çalışmasında yine uyku problemlerinin, depresyon ve halsizlik ile pozitif korele olarak arttığı saptanmıştır (171). Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalarla paralel olarak Beck Depresyon ile PUKİ skorları arasında yüksek korelasyon olup hastalarda uyku bozukluğu ve depresyona eğilim arasında anlamlı ilişki bulundu ($p<0.001$).

Çalışmamıza ait cinsel fonksiyon indexi sonuçları incelendiğinde ise, hastaların çoğunluğunda (%76) cinsel işlev bozukluğuna eğilim gözlemlendi. Hastaların demografik özelliklerinin cinsel işlev üzerine etkisi incelendiğinde, hastaların yaşı, çocuk sayısı, sosyal güvenceleri ile cinsel fonksiyon skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$). Ancak evli olmanın cinsel işlevsellik üzerine etkisi olumsuz yönde bulundu ($p=0.04$). Menopoz durumu ile cinsel fonksiyon durumu karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmasa da postmenapozal hastaların %83,1'inde cinsel fonksiyon bozukluğu saptandı ($p=0.09$).

Yapılan çalışmalarda meme kanseri ve adjuvan tedavilerinin, cinsel işlevsellik üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (172). Adjuvan tedavilerin meme kanseri hastalarında cinselliğin üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada adjuvan tedavinin başlamasından önce bile cinsel yaşamın tatmin edici olmadığı gösterilmiştir (173). Ancak 6 aylık adjuvan tedaviden sonra ve ayrıca ameliyattan 1 yıl sonra bu genç kadınların cinsel aktivitesinin daha da kötüleştiğini düşünürsek, bu veriler daha da endişe verici gözükmetedir (174).

Yapılan çalışmalar cinsellikle bağlantılı sorunların, ameliyat türünden bağımsız olarak özellikle kemoterapi alan kadınlarda ve kemoterapi ve/veya hormonoterapi manipölasyonundan kaynaklanan over fonksiyonundaki değişikliklere ve ameliyat sonrası vücut imajı endişelerine karşı daha savunmasız olan genç kadınlar arasında çok daha yaygın gibi görüldüğünü göstermektedir (134,173).

Bizim çalışmamızda adjuvan tedaviler ile cinsel işlev arasındaki ilişkiye bakıldığında kemoterapi, trastuzumab veya radyoterapi alıp almamanın cinsel fonksiyon üzerine anlamlı etkisi bulunamadı ($p>0.05$). Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da adjuvan radyoterapi süresi uzadıkça cinsel fonksiyon bozukluğuna eğilim gözlemlendi ($p=0.08$).

Radyoterapi, göğüs ağrısı, kol ve omuz rahatsızlığı ile esneklik kaybı ve lenfödem gibi yan etkilere neden olabilir. Bu yan etkilerden herhangi birinin dolaylı olarak cinsel işlevdeki azalma ile ilişkili olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (176). Ayrıca radyoterapiye bağlı yorgunluğun artması da cinsel isteği ve ve aktivite düzeyini azalttığı bildirilmiştir (177). Adjuvan RT alan meme kanseri hastalarının belirli bir derecede cinsel işlev bozukluğu yaşadığı bildirilmiştir ancak bu grup hastalarda sadece radyoterapinin genel cinsel sağlığa kesin olarak etkisini söylemek zordur. Çünkü meme kanserinde cinsel fonksiyon denildiğinde hastalığın tanısı ile ilişkili psikolojik faktörlerin yanı sıra cerrahi, kemoterapi ve hormonal tedavinin de cinsel fonksiyonda gözlenen farklılıklardan ağırlıklı olarak sorumlu olduğu gösterilmiştir (176,177).

Çalışmamızda hastaların aldıkları farklı hormonoterapi ajanlarının cinsel işlev üzerine etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki elde edilemedi ($p=0.09$). Aromataz inhibitörü alan hastaların %90'ında cinsel fonksiyon bozukluğu izlenirken, tamoksifen alanların %67,7'sinde cinsel fonksiyon bozukluğu izlenmiştir.

Erken evre meme kanseri olan postmenopozal kadınlarda tamoksifen tedavisine kıyasla anastrozol ile tedavisini araştıran ATAC çalışması sonuçlarında, cinsel fonksiyonu ilgilendiren sıcak basması, vajinal kanama ve akıntı insidansında anastrozol önemli ölçüde düşük olduğunu gösterdi (180). Ancak bizim çalışmamızda aromataz inhibitörü alan hastaların cinsel fonksiyon düzeyi menopoz durumundan bağımsız olarak incelenmiştir.

FSFI ile yapılan anketlere dayanan bir çalışmada meme kanseri hastalarında, ER durumu ile cinsel fonksiyon arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak çalışmaya yalnızca postmenopozal hastalar dahil edilmiştir (156). Bizim çalışmamızda ER ve PR pozitifliğinin cinsel işlev üzerine etkisi karşılaştırıldığında, PR pozitifliği saptanan hastalarda cinsel fonksiyon bozukluğuna eğilim gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.005$). Ancak klinik önemi net olarak bilinmemektedir

Meme kanseri hastalarında cinsel fonksiyon bozukluğuyla depresyon da hem neden hem sonuç olarak bütünleşik şekilde ilişkilidir (178,179). Çalışmamızda depresyon ile cinsel fonksiyon bozukluğu arasında orta düzeyde korelasyon ($p<0.001$) izlendi.

Teorik olarak, tamoksifen ile tedavi menopozal sıcak basması, diğer vazomotor semptomlar, cinsel işlevde değişiklikler, vajinal kuruluk, vajinal atrofiye ve arzu problemlerine neden olabilir (183). Ancak tamoksifenin cinsel işlev üzerindeki etkisi belirsizdir ve hormonal tedavinin cinsel işlev bozukluğuna yol açtığına dair çelişkili yayınlar mevcuttur. McCaughan ve arkadaşlarının çalışmasında, hormonal tedavi alan kadınların, hormonoterapi almayan kadınlardan anlamlı derecede farklı cinsel fonksiyon bozukluğu yaşamadıkları saptanmıştır (184). Benzer şekilde Ganz ve arkadaşları da meme kanseri hastalarında tamoksifen kullanımı ile cinsel fonksiyon arasındaki ilişkiyi incelemiş ve tamoksifensiz tedavi edilen kadınlar arasında cinsel işlevsellikte fark olmadığını ortaya koymuştur (174). Buna karşılık, Joanne ve arkadaşları tamoksifen ile tedavi edilen kadınların cinsel fonksiyon bozukluğu belirtileri yaşayabileceğini gözlemlediler (185).

Çalışmamızda hormon reseptör pozitif olan ve hormonal tedavi gören meme kanseri hastalarının kesitsel durumunu değerlendirdik ve hastaların çoğunda cinsel fonksiyon bozukluğu tespit ettik. Ancak farklı hormonoterapi ajanlarının (tamoksifen, anastrozol ve letrozol) cinsel fonksiyon üzerinde etkisinde farklılık saptamadık. Sınırlı sayıda hasta ve farklı takip aralıkları çalışmamızın temel kısıtlılıklarıydı. Diğer sınırlama,

hastaların hormonal tedavi kullanmadan önce kaygı ve depresyon puanlarını bilmiyor olmamızdı. Ek bir sınırlama da LHRH analogları kullanan hastaların menopoz durumlarını kesin olarak değerlendirememizdi.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Meme kanserinin kendisindeki yüksek depresyon insidansı, hormonal tedavilerin hastalardaki psikolojik hali ve refah üzerindeki etkisini izole etmeyi ve ölçmeyi özellikle zorlaştırmaktadır. Bu etkiyi zorlaştıran pek çok predispozan faktör söz konusudur; hastaların önceden var olan cinsel sorunları ve negatif tutumu, yaşa ve menopoza durumuna bağlı değişiklikler, psikolojik tutum ve uygulanan tedavi yöntemleri (kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi gibi) ile yan etkileri (bulantı kusma, menopozal semptomlar, vücut imajında bozulma, yorgunluk vb) gibi örnekler her hastada detaylı araştırılmalıdır (186). Gelecekteki araştırmalar, bu bağımsız risk faktörlerinin büyüklüğüne ışık tutabilir ve sonuç olarak önümüzdeki yıllarda meme kanseri hastaları için tedavi kararlarını yönlendirebilir.

Sonuç olarak; meme kanseri hastaları cinsel yaşamlarını sürdürmede fiziksel, psikolojik ve sosyal açıdan belirgin şekilde güçlükler yaşamaktadırlar. Bu alanda kadına multidisipliner bir yaklaşım, iyi bir iletişim, seksüel tedavi ve psikolojik destek gerekliliği ve önemi akılda tutulmalıdır.

Bizim çalışmamızda istatistiksel anlamlı olmasa da bazı demografik özelliklerin, menopozal durumun ve hormon reseptör durumunun cinsel işlevselliği etkileyebileceği ortaya konulmuştur. Özetle, hormonal tedavi bir risk faktörü olmasa da, hormonal tedavi almakta olan hastalarda depresyon, uyku bozukluğu ve cinsel fonksiyon bozukluğu oldukça yaygın görülmektedir. Bu nedenle bu semptomların, meme kanseri tanısı ile takip edilen hastalarda sorgulanması gereklidir.

7. KAYNAKLAR

1. Topuz E, Aydiner A DM. Meme Kanseri. In 2003.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359–86.
3. Boyle P, Levin B. World CanCer report 2008. Cancer Control. 2008;
4. Parkin DM, Ferlay J, Jemal A, Borok M, Manraj SS, N'da GG, Ogunbiyi FJ, Liu B BF. WHO. World Fact Sheets.
5. Kurumu Tİ. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2015. 2016.
6. Med A, Cengiz B, Bayar MC, Hekimli A, Bayar MC, Sa H, et al. Meme Kanseri Hastalarının Yakınlarında Yaşam Kalitesinin ve Bakım Yükünün Değerlendirilmesi The Evaluation of Quality of Life and Caregiver Burden for the Relatives of Breast Cancer Patients. Ankara Med J. 2018;18(2):164–74.
7. Morbidity and Mortality Weekly Report: MMWR - Google Kitaplar.
8. Palmer JR, Wise LA, Horton NJ, Newman LA. Dual effect of parity on breast cancer risk in African-American women. Breast Dis. 2004;15(1):52.
9. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;
10. Ozmen V. Breast cancer in the world and Turkey. J Breast Heal. 2008;4(2):6–12.
11. Aster VKAAJ. Robbins Basic Pathology. 2017;10(19):681–715.
12. Göksoy E. Genel Cerrahi. İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. 2010. 98–107 p.
13. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;

14. Thomas LCR; SJH ;Jacqueline WM ;Greta MCC. Patterns and Trends in Age-Specific Black-White Differences in Breast Cancer Incidence and Mortality. *MMWR Morb Mortal Wkly Re.* 65(40):1093–8.
15. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. 2007;131(January).
16. Lancet. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. 2009;358:1389–99.
17. Shiyabola OO, Arao RF, Miglioretti DL, Sprague BL, Hampton JM, Stout NK, et al. Emerging trends in family history of breast cancer and associated risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(12):1753–60.
18. Mocci E, Milne RL, Mendez-Villamil EY, Hopper JL, John EM, Andrulis IL, et al. Risk of pancreatic cancer in breast cancer families from the breast cancer family registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(5):803–11.
19. Couch FJ, Nathanson KL OK. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science* (80-). 2014;(343):1466.
20. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Friedenreich CM, Calle EE, et al. Menarche, menopause, and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):1141–51.
21. Gaudet MM, Gierach GL, Carter BD, Luo J, Milne RL, Weiderpass E, et al. Pooled analysis of nine cohorts reveals breast cancer risk factors by tumor molecular subtype. *Cancer Res.* 2018;78(20):6011–21.
22. Nichols HB, Schoemaker MJ, Cai J, Xu J, Wright LB, Brook MN, et al. Breast cancer risk after recent childbirth: A pooled analysis of 15 prospective studies. *Ann Intern Med.* 2019 Jan;170(1):22–30.
23. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G. Breast cancer and breastfeeding:

Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet*. 2002;360(9328):187–95.

24. Ma H, Ursin G, Xu X, Lee E, Togawa K, Duan L, et al. Reproductive factors and the risk of triple-negative breast cancer in white women and African-American women: A pooled analysis. *Breast Cancer Res*. 2017;19(1):1–14.
25. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2228–39.
26. Dinger J, Bardenheuer K, Minh T Do. Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. *Contraception*. 2011;83(3):211–7.
27. Li CI, Beaber EF, Tang MTC, Porter PL, Daling JR, Malone KE. Effect of depo-medroxyprogesterone acetate on breast cancer risk among women 20 to 44 years of age. *Cancer Res*. 2012;72(8):2028–35.
28. Grenier D, Cooke AL, Lix L, Metge C, Lu H, Leslie WD. Bone mineral density and risk of postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;126(3):679–86.
29. Kerlikowske K, Shepherd J, Creasman J, Tice JA, Ziv E, Cummings SR. Are breast density and bone mineral density independent risk factors for breast cancer? *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(5):368–74.
30. Liu T, Nguyen N, Colditz GA. Links between alcohol consumption and breast cancer. *Womens Heal*. 2015;11(1):65–77.
31. Reichman ME, Judd T, Longcope C, Schatzkin A, Beverly A, Padmanabhan P, et al. Effects of Alcohol. 1993;85(9):5–10.
32. Jung S, Wang M, Anderson K, Baglietto L, Bergkvist L, Bernstein L, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: In a pooled analysis of 20 studies. *Int J Epidemiol*. 2016;45(3):916–28.
33. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Ryan Diver W, Hannan LM, Thun MJ.

- Active smoking and breast cancer risk: Original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(8):515–25.
34. Reed CE, Fenton SE. Exposure to diethylstilbestrol during sensitive life stages: A legacy of heritable health effects. *Birth Defects Res Part C - Embryo Today Rev.* 2013;99(2):134–46.
35. Garip M. GM. MemeKanseriNedeniyle Opere Olan Hastalarda Meme KoruyucuCerrahi VeyaRadikalMastektomi KarariniEtkileyen Faktörler VeCerrahi Türünün HastÜzerindekiEtkileri. 2008;1–88.
36. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin.* 2000;50(1):7–33.
37. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer.* 2005;93(9):1046–52.
38. Cruz-Roa A, Gilmore H, Basavanhally A, Feldman M, Ganesan S, Shih NNC, et al. Accurate and reproducible invasive breast cancer detection in whole-slide images: A Deep Learning approach for quantifying tumor extent. *Sci Rep.* 2017;7(June 2016):1–14.
39. Allred DC. Ductal carcinoma in situ: Terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst - Monogr.* 2010;(41):134–8.
40. Erbas B, Provenzano E, Armes J, Gertig D. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: A review. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;97(2):135–44.
41. Visser LL, Groen EJ, Van Leeuwen FE, Lips EH, Schmidt MK, Wesseling J. Predictors of an invasive breast cancer recurrence after DCIS: A Systematic Review and Meta-analyses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(5):835–45.
42. SEER*Stat Databases: NAACCR Incidence Data - CiNA Analytic File, 1995-2016, for NHIAv2 Origin and for Expanded Races, Custom File With County, ACS Facts and Figures projection Project (which includes data from CDC's National Program of Cancer Registries (.

43. Simpson PT, Gale T, Fulford LG, Reis-Filho JS, Lakhani SR. Pathology of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ. *Breast Cancer Res.* 2003;5(5):258–62.
44. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(4):290–303.
45. Beute BJ, Kalisher L, Hutter RVP. Lobular carcinoma in situ of the breast: Clinical, pathologic, and mammographic features. *Am J Roentgenol.* 1991;157(2):257–65.
46. Beenken S.W., Wanger F.B. BK. Beenken S.W., Wanger F.B., Bland K.I. In: Saunders-Elsevier. 2004.
47. Elston CW, Ellis O. Elston1991 Grading.Pdf. *Histopathology.* 1991;19:403–10.
48. Ferlicot S, Vincent-Salomon A, Médioni J, Genin P, Rosty C, Sigal-Zafrani B, et al. Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Eur J Cancer.* 2004;40(3):336–41.
49. Sickles A. of Invasive and Atypical Mammographic Lobular. :25–6.
50. Desmedt C, Zoppoli G, Gudem G, Pruneri G, Larsimont D, Fornili M, et al. Genomic Characterization of Primary Invasive Lobular Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(16):1872–80.
51. G Berx , A M Cleton-Jansen, K Strumane, W J de Leeuw, F Nollet, F van Roy CC. E-cadherin is inactivated in a majority of invasive human lobular breast cancers by truncation mutations throughout its extracellular domain. *Oncogene.* 1996;13(9):1919.
52. Dieci MV, Orvieto E, Dominici M, Conte P, Guarneri V. Rare Breast Cancer Subtypes: Histological, Molecular, and Clinical Peculiarities. *Oncologist.* 2014;19(8):805–13.
53. Sullivan T, Raad RA, Goldberg S, Assaad SI, Gadd M, Smith BL, et al. Tubular carcinoma of the breast: A retrospective analysis and review of the

- literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;93(3):199–205.
54. Liu GFF, Yang Q, Haffty BG, Moran MS. Clinical-Pathologic Features and Long-Term Outcomes of Tubular Carcinoma of the Breast Compared With Invasive Ductal Carcinoma Treated With Breast Conservation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(5):1304–8.
 55. Thurman SA, Schnitt SJ CJ. Outcome after breast-conserving therapy for patients with stage I or II mucinous, medullary, or tubular breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;(59):152.
 56. Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;111(3):541–7.
 57. Gaffey MJ, Mills SE FHJ. Medullary carcinoma of the breast: interobserver variability in histopathologic diagnosis. *Mod Pathol.* 1995;8(31).
 58. Armes JE VD. The pathology of inherited breast cancer. *Pathology.* 2002;(34):309.
 59. Vranic S, Bender R, Palazzo J, Gatalica Z. A review of adenoid cystic carcinoma of the breast with emphasis on its molecular and genetic characteristics. *Hum Pathol.* 2013;44(3):301–9.
 60. Kleer CG OH. Adenoid cystic carcinoma of the breast: value of histologic grading and proliferative activity. *Am J Surg Pathol.* 1998;(22):559.
 61. Chang S, Parker SL PT. Inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program of the National Cancer Institute. *Cancer Res.* 1998;82(2366).
 62. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: A review. *J Clin Oncol.* 1992;10(6):1014–24.
 63. Cheang MCU, Martin M, Nielsen TO, Prat A, Voduc D, Rodriguez-Lescure A, et al. Defining Breast Cancer Intrinsic Subtypes by Quantitative Receptor Expression. *Oncologist.* 2015;20(5):474–82.

64. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(6):619–26.
65. Parise CA, Caggiano V. Risk of mortality of node-negative, ER/PR/HER2 breast cancer subtypes in T1, T2, and T3 tumors. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165(3):743–50.
66. Prat A, Adamo B, Cheang MC, Anders CK, Carey LA PC. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triplenegative breast cancer. *Oncologist.* 2013;18(2):123–33.
67. Costa RLB, Gradishar WJ. Triple-Negative Breast Cancer: Current Practice and Future Directions. *J Oncol Pract.* 2017;13(5):301–3.
68. Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist.* 2016;21(9):1050–62.
69. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJT, Knauer M, Retèl VP, Mook S, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(3):725–34.
70. Amin M., Edge S., Greene F. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York: Springer; 2017. 99,100,101,102,103,104,105.
71. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: An independent review. *Br J Cancer.* 2013;108(11):2205–40.
72. Hollingsworth AB, Taylor LDH, Rhodes DC. Establishing a histologic basis for false-negative mammograms. *Am J Surg.* 1993;166(6):643–7.
73. Lehman CD, Arao RF, Sprague BL, Lee JM, Buist DSM, Kerlikowske K, et al. BREAST IMAGING: National Performance Benchmarks for Modern Screening Digital Mammography Lehman et al. *Radiology.* 2017;283(1):49–58.
74. A M. Meme Lezyonlarında Mamografik Değerlendirme. *Türkiye Klin Radyoloji.* 1997;1(1):12–25.

75. Miglioretti DL, Lange J, Broek JJ Van Den, Lee I, Ravesteyn NT Van, Ritley D, et al. HHS Public Access. 2016;164(4):205–14.
76. Souza FH, Wendland EM, Rosa MI, Polanczyk CA. Is full-field digital mammography more accurate than screen-film mammography in overall population screening? A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2013;22(3):217–24.
77. <http://www.fda.gov/Radiation-EmittingProducts/MammographyQualityStandardsActandProgram/facilityScorecard/ucm113858.htm> (Accessed on February 29, 2016).----
78. Sickles E, D’Orsi C, Bassett L. ACR BI-RADS Mammography. In: ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. In: ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. 2013.
79. Marinovich ML, Hunter KE, Macaskill P, Houssami N. Breast cancer screening using tomosynthesis or mammography: A meta-analysis of cancer detection and recall. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(9):942–9.
80. Lowry KP, Lee JM, Kong CY, McMahon PM, Gilmore ME, Cott Chubiz JE, et al. Annual screening strategies in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: A comparative effectiveness analysis. *Cancer*. 2012;
81. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American cancer society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *Obstet Gynecol Surv*. 2007;62(7):458–60.
82. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8469–76.
83. Lee JM, Arao RF, Sprague BL, Kerlikowske K, Lehman CD, Smith RA, et al. Performance of Screening Ultrasonography as an Adjunct to Screening Mammography in Women Across the Spectrum of Breast Cancer Risk. *JAMA Intern Med*. 2019;179(5):658–67.

84. Kummerow KL, Du L, Penson DF, Shyr Y, Hooks MA. Nationwide trends in mastectomy for early-stage breast cancer. *JAMA Surg.* 2015;150(1):9–16.
85. Albornoz CR, Matros E, Lee CN, Hudis CA, Pusic AL, Elkin E, et al. Bilateral Mastectomy versus Breast-Conserving Surgery for Early-Stage Breast Cancer: The Role of Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(6):1518–26.
86. Smith BD, Jiang J, Shih Y, Giordano SH, Huo J, Jagsi R, et al. Cost and Complications of Local Therapies for Early-Stage Breast Cancer. 2017;109.
87. Fayanju OM, Stoll CRT, Fowler S, Colditz GA, Margenthaler JA. Breast Cancer. 2014;260(6).
88. Disipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):500–15.
89. Goldman L AD ;Muss H. Breast cancer and differential diagnosis of benign lesions. In: Cecil Medicine International Edition. 2008. p. 1501–9.
90. Darby S MP. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707–16.
91. Fowble B GRGJ. Breast cancer treatment-A comprehensive guide to management. 1991.
92. Trial R, Liljegren G, Holmberg L, Westman G, Graffman S, Bergh J, et al. Sector Resection With or Without Postoperative Radiotherapy for Stage I Breast Cancer : Five-Year Results of a Cancer Study Group * Results Table 1 shows the similar distribution. 1994;86(9):717–22.
93. K. E. Meme Kanserleri. 2005.
94. López-tarruella S, Martín M. Review Recent advances in systemic therapy Advances in adjuvant systemic chemotherapy of early breast cancer. 2009;15.

95. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics , 2017. 2017;67(1):7–30.
96. Kantarjian H WA ;Hortobagyi G. Breast Cancer. In: The MD Anderson Manual of Medical Oncology,3th edition. 2016.
97. Laurentiis M De, Canello G, Agostino DD, Giuliano M, Giordano A. Taxane-Based Combinations As Adjuvant Chemotherapy of Early Breast Cancer : A Meta-Analysis of Randomized Trials. 2008;26(1).
98. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Faryback DG, Clarke L ZM. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med. 2005;(353):1784.
99. Breast E, Trialists C, Group C. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. 2005;365.
100. Moynihan TC. Habermann TM GA. Breast cancer. In: Mayo Clinic Internal Medicine: Concise Textbook. 2009. p. 661–5.
101. Cinieri S, Orlando L, Fedele P, Cusmai A, D’Amico M RP. Adjuvant strategies in breast cancer: new perspectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gailen International Expert Consensus Conference. Ann Oncol. 2007;18(6):63–5.
102. Harbeck N, Jakesz R. St. Gallen 2007: Breast cancer treatment consensus report. Breast Care. 2007;2(3):130–4.
103. Daniele L, Sapino A. Anti-HER2 Treatment and Breast Cancer : State of the Art , Recent Patents , and New Strategies. 2009;9–18.
104. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keth DE, et al. HER-2/neu Proto-oncogene in.
105. Bedard PL, Cardoso F. Stemming Resistance to HER-2 Targeted Therapy. 2009;55–66.
106. Prat A, Baselga J. The role of hormonal therapy in the management of hormonal-receptor-positive breast cancer with co-expression of HER2.

2008;5(9):531–42.

107. Efficacy C, Regimens TC, Metastatic P, Cancer B. *O ncologist*. 2008;515–25.
108. Osborne, C. K., Yochmowitz, M. G., Knight, W. A., 3rd ve McGuire WL. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Cancer*. 1980;46(12):2884–8.
109. Elias AD, Bowles D, Kabos P;Jacobs L FC. Adjuvan systemic Therapy In: *Early Diagnosis and Treatment of Cancer: Breast Cancer*. Expert Consult. Series Philadelphia. 2011;291–306.
110. Allison KH. Estrogen Receptor Expression in Breast Cancer We Cannot Ignore the Shades of Gray. 2008;853–4.
111. Harinhand-Herdt S, Zelnak A OR. Endocrine Therapy for Breast Cancer. *The Breast; Comprehensive Management of Benign and Malignant Disease*. In: 4th ed Saunders-Elsevier; Philadelphia. 2009. p. 1263–85.
112. Breast E, Trialists C, Group C. Tamoxifen for early breast cancer : an overview of the randomised trials. 1998;351:1451–67.
113. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-llorca P, Poortmans P RE. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(5).
114. Breast Cancer. In: *In NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology National Comprehensive Cancer Network* 2011. 2011.
115. Parton M, Smith IE. Controversies in the Management of Patients With Breast Cancer : Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Women. 2015;26(5).
116. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, et al. Anastrozole Alone or in Combination with Tamoxifen versus Tamoxifen Alone for Adjuvant Treatment of Postmenopausal Women with Early-Stage Breast Cancer: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trial Efficacy and Safety Update Ana. *Cancer*. 2003;
117. Osborne BCK, Zhao HH, Fuqua SAW. Selective Estrogen Receptor

Modulators : Structure , Function , and Clinical Use. 2016;18(17):3172–86.

118. NJ. R. Clinical efficacy of tamoxifen. *Oncology*. 1997;11(2)::15-20.
119. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsky P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer : the St . Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017 *Cancer* 2017 Special article. 2017;(June):1700–12.
120. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor–positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2019;
121. Güler N. *Adjuvan Endokrin Tedavi*. 2015;20.
122. Assikis VJ, Jordan VC. Gynecologic effects of tamoxifen and the association with endometrial carcinoma. 1995;49(I 995):241–57.
123. AJ S. Tamoxifen and menopausal status: Risks and benefits. *Lancet*. 1996;(347):761.
124. Iwase H. Current topics and perspectives on the use of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. 2008;278–90.
125. Goss PE, Ingle JN MS et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;(349):1793–802.
126. Sánchez CAR. Adjuvant endocrine therapies for premenopausal women. 2007;(April):369–74.
127. Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, Amoroso D, Balestrero M, Matteis A De, et al. Original article Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer : Results of a multicentric Italian study. 1994;337–42.
128. Klijn BJGM, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R, et al. Hormone (LHRH) Agonist Versus LHRH Agonist Alone in

- Premenopausal Advanced Breast Cancer : A Meta-Analysis of Four Randomized Trials. 2016;19(2):343–53.
129. Özkan S, Alçalar N. MemKanserininCerrahiTedavisinPsikolojikTepkiler. Meme Sağlığı Derg. 2009;5(2):60–4.
130. Kara B FH. Kanserde öz-bakım ve yaşam kalitesi. Hematol –Onkoloji. 2004;6(3):124–9.
131. Landmark BT WA. Living with newly diagnosed breast cancer :A qualititative study of 10 women with newly diagnosed breast cancer. J Adv Nurs. 2002;40(1):112–21.
132. M K. Psychosocial care of breast cancer patients. Anticancer Res. 1998;18(3):2257–9.
133. Ward SE , Viergutz G TD. Patient’ reactions to completion of adjuvant breast cancer therapy. Nurs Res. 41(6):362–6.
134. Arıkan R. Travmatik bir yaşantı :Meme kanseri ve Mastektomi. Kriz Derg. 2000;8(1):39–46.
135. Ganz BPA, Desmond KA, Belin TR, Meyerowitz BE, Rowland JH. P re d ict o rs o f S e x u a l H e a l t h i n W o m e n A f t e r a B r e a s t C a n c e r D i a g n o s i s. 2019;17(8):2371–80.
136. Do S. Cinsel İşlev Bozuklukları , Depresyon ve Antidepresanlar. 2011;81–6.
137. http://www.adnanaydiner.com/hastalar_kanser_turleri_05.htm#4.
138. Heather S. There is sex after breast cancer. 30.08.2005, <http://healthlibrary.epnet.com/GetContent.aspx?token.> -171.
139. Malone M, Harris AL, Luscombe DK. Assessment of the impact of cancer on work, recreation, home management and sleep using a general health status measure. J R Soc Med. 1994;
140. Berger AM, Vonessen S, Kuhn BR, Piper BF, Farr L, Agrawal S, et al. Adherence , Sleep , and Fatigue Outcomes After Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy : Results of a Feasibility Intervention Study. 2003;30(3):513–

22.

141. Irwin M, Thompson J, Miller C, Gillin JC, I DPM, Medicine JT. Effects of Sleep and Sleep Deprivation on Catecholamine And Interleukin-2 Levels in Humans : Clinical Implications *. 2015;84(6).
142. Irwin M, Clark C, Kennedy B, Gillin JC, Ziegler M. Nocturnal catecholamines and immune function in insomniacs , depressed patients , and control subjects. 2003;17:365–72.
143. Irwin M, McClintick J, Costlow C, Fortner M, White J GJ. Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. FASEB. 199AD;10(5):643–53.
144. Lee K, Cho M, Miaskowski C, Dodd M. Impaired sleep and rhythms in persons with cancer. 2004;199–212.
145. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. Arch Gen Psychiatry. 1961;(4):561–71.
146. Hisli N. Beck Depresyon Envanteri’nin Geçerliği Üzerine Bir Çalışma. Psikol Derg. 1988;7(23):3–13.
147. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi’nin Geçerliği ve Güvenirliği. Türk Psikiyatr Derg. 1996;7(2):107–15.
148. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The female sexual function index (Fsfi): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. J Sex Marital Ther. 2000;26(2):191–208.
149. Öksüz E, Malhan S. Kadın cinsel fonksiyon indeksi. Sendrom Derg. 2005;17(7):54–60.
150. KESEROĞLU BB, ÖZGÜR BC, YILDIZ AK, GÜLEN E. Kadın Cinsel İşlev Ölçeğine Etki Eden Faktörler. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 2019;20(3):269–73.
151. Patten SB, Barbui C. Drug-induced depression: A systematic review to inform

- clinical practice. *Psychother Psychosom*. 2004;73(4):207–15.
152. Stahlschmidt R, Ferracini AC, de Souza CM, de Medeiros LM, Juliato CRT, Mazzola PG. Adherence and quality of life in women with breast cancer being treated with oral hormone therapy. *Support Care Cancer*. 2019;27:3799–804.
 153. Lee KC, Ray GT, Hunkeler EM, Finley PR. Tamoxifen treatment and new-onset depression in breast cancer patients. *Psychosomatics*. 2007;48(3):205–10.
 154. Schreier AM, Williams SA. Anxiety and quality of life of women who receive radiation or chemotherapy for breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2004;31(1):127–30.
 155. Ahn SH, Park BW, Noh DY, Nam SJ, Lee ES, Lee MK, et al. Health-related quality of life in disease-free survivors of breast cancer with the general population. *Ann Oncol*. 2007;18(1):173–82.
 156. Cavaleiro JAC, Bittelbrunn A, Menke CH, Biazús JV, Xavier NL, Cericatto R, et al. Sexual function and chemotherapy in postmenopausal women with breast cancer. *BMC Womens Health*. 2012;12(1):28.
 157. Razavi D, Delvaux N, Paesmans M, Leclercq G, Van Houtte P, Farvacques C, et al. Psychosocial correlates of oestrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Lancet*. 1990;335(8695):931–3.
 158. Sateia MJ, Doghramji K, Hauri PJ, Morin CM. Evaluation of Chronic Insomnia. *Sleep*. 2000;23(2):243–308.
 159. Jiménez-Gordo AM, Feliu J, Martínez B, De-Castro J, Rodríguez-Salas N, Sastre N, et al. Descriptive analysis of clinical factors affecting terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer*. 2009;17(3):261–9.
 160. Gonzales GF, Carrillo C. Blood serotonin levels in postmenopausal women: Effects of age and serum oestradiol levels. *Maturitas*. 1993;17(1):23–9.
 161. Pearlstein TB. Hormones and depression: What are the facts about premenstrual syndrome, menopause, and hormone replacement therapy? *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(2):646–53.

162. MELTZER HY. Role of Serotonin in Depression. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;600(1):486–95.
163. Halbreich U, Rojansky N, Palter S, Tworek H, Hissin P, Wang K. Estrogen augments serotonergic activity in postmenopausal women. *Biol Psychiatry.* 1995;37(7):437–41.
164. Sumner BEH, Grant KE, Rosie R, Hegele-Hartung C, Fritzemeier KH, Fink G. Effects of tamoxifen on serotonin transporter and 5-hydroxytryptamine(2A) receptor binding sites and mRNA levels in the brain of ovariectomized rats with or without acute estradiol replacement. *Mol Brain Res.* 1999;73(1–2):119–28.
165. Berger AM, Vonessen S, Kuhn BR, Piper BF, Farr L, Agrawal S, et al. Feasibility of a sleep intervention during adjuvant breast cancer chemotherapy. *Oncol Nurs Forum.* 2002;29(10):1431–41.
166. Knobf MT. The menopausal symptom experience in young mid-life women with breast cancer. *Cancer Nurs.* 2001;24(3):201–11.
167. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, Francis S, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(21):4261–71.
168. Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Tu D, Pritchard K, et al. Assessment of quality of life in MA. 17: A randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):6931–40.
169. Fallowfield LJ, Bliss JM, Porter LS, Price MH, Snowdon CF, Jones SE, et al. Quality of life in the Intergroup Exemestane Study: A randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(6):910–7.
170. Donovan KA, Jacobsen PB. Fatigue, Depression, and Insomnia: Evidence for a Symptom Cluster in Cancer. *Semin Oncol Nurs.* 2007;23(2):127–35.

171. Palesh OG, Roscoe JA, Mustian KM, Roth T, Savard J, Ancoli-Israel S, et al. Prevalence, demographics, and psychological associations of sleep disruption in patients with cancer: University of Rochester Cancer Center-community clinical oncology program. *J Clin Oncol*. 2010;28(2):292–8.
172. Broeckel JA, Thors CL, Jacobsen PB, Small M, Cox CE. Sexual functioning in long-term breast cancer survivors treated with adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;75(3):241–8.
173. Biglia N, Moggio G, Peano E, Sgandurra P, Ponzone R, Nappi RE, et al. Effects of surgical and adjuvant therapies for breast cancer on sexuality, cognitive functions, and body weight. *J Sex Med*. 2010;7(5):1891–900.
174. Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, Meyerowitz BE, Wyatt GE. Life after breast cancer: Understanding women’s health-related quality of life and sexual functioning. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):501–4.
175. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Psychosocial problems among younger women with breast cancer. *Psychooncology*. 2004;13(5):295–308.
176. Albornoz CR, Matros E, McCarthy CM, Klassen A, Cano SJ, Alderman AK, et al. Implant breast reconstruction and radiation: A multicenter analysis of long-term health-related quality of life and satisfaction. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(7):2159–64.
177. PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board. Sexuality and Reproductive Issues (PDQ®): Health Professional Version [Internet]. PDQ Cancer Information Summaries. 2002. Available from: <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/sexuality-fertility-women/sexuality-hp-pdq>
178. Boswell EN, Dizon DS. Breast cancer and sexual function. *Transl Androl Urol*. 2015;4(2):160–8.
179. Buković D, Fajdić J, Hrgović Z, Kaufmann M, Hojsak I, Stančerić T. Sexual dysfunction in breast cancer survivors. *Onkologije*. 2005;28(1):29–34.
180. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial

after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005;365(9453):60–2.

181. Aapro M, Cull A. Depression in breast cancer patients: The need for treatment. *Ann Oncol*. 1999;10(6):627–36.
182. Speer JJ, Hillenberg B, Sugrue DP, Blacker C, Kresge CL, Decker VB, et al. Study of sexual functioning determinants in breast cancer survivors. *Breast J*. 2005;11(6):440–7.
183. Anllo LM. Sexual life after breast cancer. *J Sex Marital Ther*. 2000;26(3):241–8.
184. Young-McCaughan S. Sexual functioning in women with breast cancer after treatment with adjuvant therapy. *Cancer Nurs*. 1996;19(4):308–19.
185. Mortimer JE, Boucher L, Baty J, Knapp DL, Ryan E, Rowland JH. Effect of tamoxifen on sexual functioning in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1488–92.
186. Ganz P, Litwin M, Meyerowitz B. Sexual problems. In: Devita V, Helmen S, Rosenberg S, editors. *Cancer : Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 2214–25.

8. EKLER

EK-1. ETİK KURUL RAPORU



T.C.
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

SAYI : 26379996 / 54

19.12.2019

KONU : 06.02.2019 Tarih ve 52 Sayılı Kurul Kararı

Sayın: Doç.Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

Sorumlu Araştırmacılığını yapmış olduğunuz “Hormon Reseptör Pozitif Erken Evre Meme Kanseri Adjuvan Hormonal Tedavinin Depresyon, Uyku Kalitesi ve Cinsel Fonksiyon Üzerine Etkinliğinin Araştırılması” isimli Dr.Yağmur KINACI'nın tez çalışması Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.02.2019 tarih ve 52 sayılı kararı ile başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesi etik ve bilimsel açıdan uygun bulunmuştur

(13.04.2013 tarih ve 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan “İlaç Ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik” gereği klinik araştırmaların etik kurul onayı alındıktan sonra yılda en az bir ara raporunun, araştırma sonlandırıldıktan sonra bir yıl içerisinde sonuç raporunun Etik Kurula geri bildirimi gerekmektedir. Gerekli bildirimi yapmayanların sonraki Etik Kurul başvuruları kabul edilmeyecektir.)

Bilgilerinize rica ederim

Yrd. Doç. Dr. Halil KARA
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Başkanı

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Etik Kurul Sekreteryası
Bilkent Yolu Lodumlu Mevki 3.Km. Çankaya /Ankara
Telefon: 0(312) 291 25 25 / 36 45

EK-2. SOSYODEMOGRAFİK FORM

Sosyodemografik Form

Hasta Adı ve Soyadı.....:

Hasta Dosya Numarası.....:

Hasta T.C. Kimlik No.....:

Hasta Doğum Tarihi (Gün/Ay/Yıl).....:

Meslek.....:

Medeni Durum.....:

Çocuk Sayısı.....:

Menapoz Durumu.....:

Ek Hastalık (DM/HT/KAH/Diğer).....:

Kullandığı İlaçlar.....:

Tanı Tarihi.....:

Cerrahi (Var/Yok), Tarihi (Gün/Ay/Yıl).....:

Kemoterapi (Var/Yok), Süresi.....:

Radyoterapi (Var/Yok), Süresi:

Hormonoterapi Adı ve Süresi.....:

Düzenli Egzersiz (Var/Yok).....:

Beslenme Alışkanlığı (Normal/Özel diyet)....:

EK-3. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

BECK DEPRESYON ENVANTERİ

AÇIKLAMA:

Sayın cevaplayıcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, BUGÜN DÂHİL GEÇEN HAFTA içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz.

Soruları vereceğiniz samimi ve dürüst cevaplar araştırmanın bilimsel niteliği açısından son derece önemlidir. Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

- 1- 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
 1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
 2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
 3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.
- 2- 0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.
 1. Gelecek hakkında karamsarım.
 2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
 3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3- 0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
 1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
 2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
 3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.
- 4- 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
 1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
 2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
 3. Her şeyden sıkılıyorum.
- 5- 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
 1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
 2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
 3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6- 0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.
 1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
 2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
 3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.
- 7- 0. Kendimden memnunum.
 1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
 2. Kendime çok kızıyorum.
 3. Kendimden nefret ediyorum.
- 8- 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
 1. Zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.

2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.
- 9- 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
 1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
 2. Kendimi öldürmek isterdim.
 3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
- 10- 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.
 1. Zaman zaman içinden ağlamak geliyor.
 2. Çoğu zaman ağlıyorum.
 3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 11- 0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.
 1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
 2. Şimdi hep sinirliyim.
 3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
- 12- 0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.
 1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
 2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.
 3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.
- 13- 0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.
 1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
 2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
 3. Artık hiç karar veremiyorum.
- 14- 0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.
 1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
 2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
 3. Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 15- 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
 1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
 2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
 3. Hiçbir şey yapamıyorum.
- 16- 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.
 1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
 2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
 3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
- 17- 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
 1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
 2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
 3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
- 18- 0. İştahım her zamanki gibi.
 1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.

2. İştahım çok azaldı.
3. Artık hiç iştahım yok.
- 19-0. Son zamanlarda kilo vermedim.
 1. İki kilodan fazla kilo verdim.
 2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
 3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.
- 20-0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
 1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.
 2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
 3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 21-0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.
 1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
 2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
 3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.

Depresyon derecesi	Toplam
• Minimal depresyon	0-9
• Hafif depresyon	10-16
• Orta depresyon	17-29
• Şiddetli depresyon	30-63

EK-4 PITTSBURGH UYKU KALİTE İNDEKSİ (PUKİ)



Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) Hesaplama Yönergesi Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, Buysse ve ark. tarafından 1989 yılında geliştirilmiş iyi ve kötü uykunun tanımlanması amacıyla uyku kalitesinin niceliksel ölçümünü verne bir ölçektir. Toplam 24 soru içerir. Bu soruların 19'u kendini değerlendirme sorusudur, eşli bireyin eş veya bir oda arkadaşı tarafından yanıtlanır. İndeksin puanı hesaplanırken bireyin eş veya oda arkadaşı tarafından anıtlanan sorular hesaplamaya dahil edilmez. Kendini değerlendirme soruları, uyku kalitesi ile ilgili değişik maddeleri içerir. Bunlar uyku süresini, uyku latansını (gecikmesini) ve uyku ile ilgili özel problemlerin sıklık ve şiddetini saptamak içindir. Uyanılan 18 madde yedi bileşen puanı şeklinde gruplandırılmıştır. Bileşenlerin bazıları tek bir maddeden oluşmakta, bazıları ise birkaç maddenin gruplandırılması ile elde edilmektedir. Her madde 0-3 arasında puanla değerlendirilir. Bu bileşenler;

- | | | | |
|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 1. Özel uyku kalitesi | 3. Uyku süresi | 5. Uyku bozukluğu | 7. Gündüz İşlev bozukluğu |
| 2. Uyku latansı (gecikmesi) | 4. Alışılmış uyku etkinliği | 6. Uyku ilacı kullanımı | |

U yedi bileşen puanının toplamı, toplam indeks puanını verir. Toplam puan 0-21 arasındadır. Toplam puanın yüksek oluşu uyku kalitesinin kötü olduğunu gösterir. İndeks, uyku bozukluğu olup olmadığını ya da uyku bozukluklarının yaygınlığını göstermez. Ancak PUKİ toplam puanının beş ve üzerinde olması kötü uyku kalitesini göstermektedir. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Türkiye'deki geçerlilik ve güvenirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır.

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Puanlaması

Bileşen 1: Özel Uyku Kalitesi, soru 6'nın puanlaması ile elde edilir.

Bileşen 2: Uyku Latansı, soru 2 ve 5a'nın puanlaması ile elde edilir.

Soru 2 ve 5a'nın toplamı	Bileşen puanı
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Bileşen 3: Uyku Süresi soru 4'ün puanlaması ile elde edilir.

Bileşen 4: Alışılmış Uyku Etkinliği soru 1, soru 3 ve soru 4 ile hesaplanır. Yatma saati (soru 1) ile kalkma saati (soru 3) arasındaki süre hesaplanarak yatakta geçirilen süre bulunur. Daha sonra soru 4 ile uyuma saatlerinin süresi saplanır ve aşağıdaki gibi alışılmış uyku etkinliği hesaplanır.

Alışılmış Uyku Etkinliği (%)

$$= \frac{\text{Uyuma saatlerinin süresi} \times 100}{\text{Yatakta geçen saatlerin süresi}}$$

Alışılmış Uyku Etkinliği	Bileşen 4 puanı
Uyku etkinliği $\geq$ %85	0
$\%75 \leq$ Uyku etkinliği $<$ %84	1
$\%65 \leq$ Uyku etkinliği $<$ %74	2
Uyku etkinliği $<$ %65	3

Bu değerlendirme sonucunda bileşen 4 elde edilir.

Bileşen 5: Uyku Bozukluğu soru 5b-j'nin hesaplanması ile elde edilir. Soru 5b,c,d,e,f,g,h,i,j sorulara alt skor toplamı aşağıdaki gibi hesaplanır.

Soru 5b-5j toplamı	Bileşen 5 puanı
0	0
1-9	1
10-18	2
19-21	3

Bu değerlendirme sonucu bileşen 5 puanı elde edilir.

Bileşen 6: Uyku İlacı Kullanımı soru 7'nin puanlaması ile elde edilir.

Bileşen 7: Gündüz İşlev Bozukluğu soru 8 ve 9'un puanlaması ile elde edilir

Soru 8 ve 9 toplamı	Bileşen 7 puanı
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Bu değerlendirme sonucunda bileşen 7 puanı elde edilir.

Tüm bu bileşenlerin puanları toplanarak PUKİ puanı elde edilir.

Byssse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH (1989) Psychiatry Res. 33:203-213

Hastanın Toplam PUKİ Skoru: _____

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKi)

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.

Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

- 1 Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _____
- 2 Geçen ay geceleri uykuya dalmamız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? _____ dakika
- 3 Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _____
- 4 Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) _____ saat
- 5 Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

	Haftada	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'den Çok
a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	☐	☐	☐	☐
b	Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız	☐	☐	☐	☐
c	Tuvalete gittiniz	☐	☐	☐	☐
d	Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz	☐	☐	☐	☐
e	Aşırı derecede üşüdünüz	☐	☐	☐	☐
f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	☐	☐	☐	☐
g	Kötü rüyalar gördünüz	☐	☐	☐	☐
h	Ağrı duyduunuz	☐	☐	☐	☐
i	Diğer nedenler	☐	☐	☐	☐
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	☐	☐	☐	☐
- 6 Geçen hafta uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.

☐	Çok iyi	☐	Oldukça iyi	☐	Oldukça kötü	☐	Çok kötü
--------------------------	---------	--------------------------	-------------	--------------------------	--------------	--------------------------	----------
- 7 Geçen hafta uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

☐	Hiç	☐	1'den az	☐	1 - 2 kez	☐	3'den Çok
--------------------------	-----	--------------------------	----------	--------------------------	-----------	--------------------------	-----------
- 8 Geçen hafta araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

☐	Hiç	☐	1'den az	☐	1 - 2 kez	☐	3'den Çok
--------------------------	-----	--------------------------	----------	--------------------------	-----------	--------------------------	-----------
- 9 Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

☐	Hiç problem oluşturmadı	☐	Bir dereceye kadar problem oluşturdu
☐	Yalnızca çok az bir problem oluşturdu	☐	Çok büyük bir problem oluşturdu
- 10 Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

☐	Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok	☐	Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
☐	Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var	☐	Partner aynı yatakta
- 11 Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa ona aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun.

	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'den Çok	
a	Gürültülü horlama	☐	☐	☐	☐
b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	☐	☐	☐	☐
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	☐	☐	☐	☐
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	☐	☐	☐	☐
e	Diğer huzursuzluklarınız:	☐	☐	☐	☐

EK-5. KADIN CİNSEL FONKSİYON İNDEKSİ (FSFI)

Kadın Cinsel İşlev Ölçeği

(Female Sexual Function Index [FSFI])

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Sayın katılımcı; son dört haftada süregelen cinsel işlevlerinizi belirlemeye yönelik olarak hazırlanan bu ölçekte 19 madde bulunmaktadır. Sizden istenen her bir maddede size uyan tek bir seçeneği işaretlemenizdir. Lütfen tüm sorulara cevap veriniz.

1. Son 4 hafta içinde, ne sıklıkta cinsel istek duyduunuz?

- ☐5 Hemen hemen her zaman
☐4 Çoğu zaman (15 günden fazla)
☐3 Bazen (15 günde)
☐2 Birkaç kez (15 günden az)
☐1 Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

2. Son 4 hafta içinde, cinsel istek veya ilgi düzeyinizi (derecenizi) nasıl değerlendirirsiniz?

- ☐5 Çok yüksek
☐4 Yüksek
☐3 Orta
☐2 Düşük
☐1 Çok düşük veya hiç

3. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite veya cinsel ilişki sırasında ne sıklıkta uyarıldığınızı hissettiniz?

- ☐0 Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
☐5 Hemen hemen her zaman
☐4 Çoğu zaman (15 günden fazla)
☐3 Bazen (15 günde)
☐2 Birkaç kez (15 günden az)
☐1 Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

4. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite veya cinsel ilişki sırasındaki uyarılma düzeyinizi nasıl derecelendirirsiniz?

- ☐0 Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
☐5 Çok yüksek
☐4 Yüksek
☐3 Orta
☐2 Düşük
☐1 Çok düşük veya hiç

5. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite veya cinsel ilişki sırasında cinsel bakımdan uyarılacağınızdan ne derecede emindiniz?

- ☐0 Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
☐5 Çok emindim
☐4 Emindim
☐3 Oldukça emindim
☐2 Az emindim
☐1 Çok az / hiç emin değildim

6. Son 4 hafta boyunca, cinsel aktivite veya cinsel birleşme sırasında tahrik olma/uyarılma durumunuzdan ne sıklıkla memnun oldunuz ?

- ☐0 Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
☐5 Hemen hemen her zaman
☐4 Çoğu zaman (15 günden fazla)
☐3 Bazen (15 günde)
☐2 Birkaç kez (15 günden az)
☐1 Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

7. Son 4 hafta boyunca, cinsel aktivite veya cinsel birleşme sırasında, lubrikasyon (kayganlaşma/ıslaklık) durumu ne sıklıkla gerçekleşti ?

- ☐0 Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
☐5 Hemen hemen her zaman
☐4 Çoğu zaman (15 günden fazla)
☐3 Bazen (15 günde)
☐2 Birkaç kez (15 günden az)
☐1 Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

8. Son 4 hafta boyunca, cinsel aktivite veya cinsel birleşme sırasında lubrikasyon (kayganlaşma/ıslaklık) durumu oluşması ne kadar zor oldu ?

- ☐0 Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
☐1 Çok çok zor veya imkansızdı
☐2 Çok zordu
☐3 Zordu
☐4 Biraz zordu
☐5 Hiç zorluk çekmedim

9. Son 4 hafta boyunca, lubrikasyon (kayganlaşma/ıslaklık) durumunuzu cinsel aktivite veya cinsel birleşme sonuna kadar ne sıklıkla sürdürebildiniz ?

- ☐0 Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
☐5 Hemen hemen her zaman
☐4 Çoğu zaman (15 günden fazla)
☐3 Bazen (15 günde)
☐2 Birkaç kez (15 günden az)
☐1 Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

Kadın Cinsel İşlev Ölçeği Sayfa-2

10. Son 4 hafta boyunca, lubrikasyon (kayganlaşma/ıslaklık) durumunuzu cinsel aktivite veya cinsel birleşme sonuna kadar korumanız ne kadar zor oldu ?

- ☐0 Cinsel aktivitem olmadı
☐1 Aşırı derecede zordu veya imkansızdı
☐2 Çok zordu
☐3 Zordu
☐4 Oldukça zordu
☐5 Zor değildi

11. Son 4 hafta içinde, cinsel uyarılma veya cinsel ilişkide ne sıklıkta orgazm oldunuz?

- ☐0 Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
☐5 Hemen hemen her zaman
☐2 Çoğu zaman (15 günden fazla)
☐3 Bazen (15 günde)
☐2 Birkaç kez (15 günden az)
☐1 Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

12. Son 4 hafta içinde, cinsel uyarılma veya cinsel ilişki sırasında orgazma ulaşmak sizin için ne kadar zordu?

- ☐0 Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
☐1 Çok çok zordu / imkansızdı
☐2 Çok zordu
☐3 Zordu
☐4 Biraz zordu
☐5 Hiç zor değildi

13. Son 4 hafta içinde, cinsel uyarılma veya cinsel ilişki sırasında orgazma ulaşmanız ne kadar tatminkardı?

- ☐0 Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
☐5 Çok tatminkardı
☐4 Genellikle tatminkardı
☐3 Yarılarında tatminkardı, yarılarında tatminkar değildi
☐2 Genellikle tatminkar değildi
☐1 Hiç tatminkar değildi

14. Son 4 hafta boyunca, cinsel aktivite sırasında siz ve partneriniz arasında yaşanan duygusalılık düzeyi konusunda ne kadar memnun oldunuz ?

- ☐0 Cinsel aktivitem olmadı
☐5 Çok memnun oldum
☐4 Orta derecede memnun oldum
☐3 Hemen hemen eşit olarak memnun oldum ve memnun olmadım
☐2 Orta derecede memnun olmadım
☐1 Hiç memnun olmadım

15. Son 4 hafta boyunca, partneriniz ile olan cinsel ilişkinizden ne kadar memnun oldunuz?

- ☐0 Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
☐5 Çok memnun oldum
☐4 Orta derecede memnun oldum
☐3 Hemen hemen eşit olarak memnun oldum ve memnun olmadım
☐2 Orta derecede memnun olmadım
☐1 Hiç memnun olmadım

16. Son 4 hafta boyunca, genel olarak tüm cinsel yaşamınızdan ne kadar memnun oldunuz?

- ☐0 Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
☐5 Çok memnun oldum
☐4 Orta derecede memnun oldum
☐3 Hemen hemen eşit olarak memnun oldum ve memnun olmadım
☐2 Orta derecede memnun olmadım
☐1 Hiç memnun olmadım

17. Son 4 hafta boyunca, vajinal birleşme sırasında ne sıklıkla rahatsızlık veya ağrı yaşadınız ?

- ☐0 Cinsel birleşme girişimim olmadı
☐1 Hemen hemen her zaman veya her zaman
☐2 Çoğu zaman (%50'den fazla)
☐3 Bazen (%50 kadar)
☐4 Bir kaç kez (%50'den az)
☐1 Hemen hemen hiçbir zaman veya hiçbir zaman

18. Son 4 hafta boyunca, vajinal birleşme sonrasında ne sıklıkla rahatsızlık veya ağrı yaşadınız?

- ☐0 Cinsel birleşme girişimim olmadı
☐1 Hemen hemen her zaman veya her zaman
☐4 Çoğu zaman (%50'den fazla)
☐3 Bazen (%50 kadar)
☐4 Bir kaç kez (%50'den az)
☐5 Hemen hemen hiçbir zaman veya hiçbir zaman

19. Son 4 hafta boyunca, rahatsızlık veya ağrı seviyeniz (dereceniz) nasıldı ?

- ☐0 Cinsel birleşme girişimim olmadı
☐1 Vajinal birleşme sırasında veya sonrasında çok yüksekti
☐4 Yüksek
☐3 Orta derecedeydi
☐4 Düşüktü
☐5 Çok düşüktü veya hiç yoktu

9. ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Yağmur KINACI GÜMÜŞÇUBUK

Doğum tarihi: 04.12.1990

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye A.B.D.

E-posta adresi: yagmurkinaci90@gmail.com

Telefon: 05068687102

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülteyi lütfen belirtiniz: Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihini lütfen yıl olarak belirtiniz: 2015

Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz:

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşları lütfen belirtiniz:

Eylül 2015-Aralık 2015 DHY Hitit Üniversitesi Çorum Devlet Hastanesi

Mart 2016- Halen: İç Hastalıkları Asistan Doktor Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, İç

Hastalıkları Anabilim Dalı