

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YAŞLI KANSER HASTALARINDA KEMOTERAPİ ÖNCESİ
KIRILGANLIK VE DİĞER KLİNİK ETKENLERİN ERKEN
DÖNEM KEMOTERAPİ TOKSİSİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Ilgın AKBIYIK

İÇ HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2018

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YAŞLI KANSER HASTALARINDA KEMOTERAPİ ÖNCESİ
KIRILGANLIK VE DİĞER KLİNİK ETKENLERİN ERKEN
DÖNEM KEMOTERAPİ TOKSİSİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Iğın AKBIYIK

**İÇ HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Saime Ayşe KARS**

ANKARA

2018



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

27.03.2018

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.İlgın Akbıyık, 27.03.2018 tarihinde jürimiz huzurunda savunmasını yaptığı **“Yaşlı Kanser Hastalarında Kemoterapi Öncesi Kırılgenlik ve Diğer Klinik Etkenlerin Erken Dönem Kemoterapi Toksisitesi ile İlişkisi”** başlıklı tez çalışması Jürimiz tarafından İç Hastalıkları Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla arz ederim.

Jüri Başkanı / Danışman

Prof.Dr.S.Ayşe Kars

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Üye

Prof.Dr.Meltem Halil

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Üye

Prof.Dr.Ahmet Demirkazık

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Medikal Onkoloji Bilim Dalı

ONAYLI POSTA Bu tez Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki Jüri Üyeleri tarafından görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Dekanlığı tarafından kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Bülent Altun

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanması sürecinde değerli bilgileri ve tecrübesi ile bana her aşamada yardımcı olan ve kıymetli vaktini ayıran saygıdeğer hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Saime Ayşe Kars'a teşekkürlerimi sunarım.

Tüm süreçlerde kapısını rahatlıkla çalabildiğim, yoğun programına rağmen bana fikir ve deneyimleriyle yol gösteren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Meltem Halil'e teşekkürü borç bilirim.

Bu çalışmanın hazırlığı boyunca tecrübesiyle bana rehberlik eden saygıdeğer hocam Prof. Dr. Alev Türker'e teşekkür ederim.

İstatistiksel analiz aşamasındaki yardımı, çabası ve gösterdiği nezaket için Dr. Deniz Yüce'ye teşekkür ederim.

Veri toplama sürecinde çalıştığım Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde bana huzurlu, keyifli ve eğitici bir çalışma ortamı sağlayan Tıbbi Onkoloji ve Prevanatif Onkoloji bölümlerindeki sayın hocalarımıza, uzmanlarımıza, başta sekreter arkadaşlar olmak üzere tüm Tıbbi Onkoloji Polikliniği personeline teşekkür ederim.

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği olan tüm hocalarıma ve birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca benden sevgi, destek ve emeklerini bir an olsun esirgemeyen sevgili annem, babam ve kardeşime çok teşekkür ederim.

Dr. Ilgın Akbıyık

ANKARA-2018

ÖZET

Dr. Iğın AKBIYIK. Yaşlı Kanser Hastalarında Kemoterapi Öncesi Kırılganlık ve Diğer Klinik Etkenlerin Erken Dönem Kemoterapi Toksisitesi ile İlişkisi.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık

Tezi olarak hazırlanmıştır. Ankara, 2018. Tüm dünyada giderek artan yaşlı

popülasyona bağlı olarak, onkoloji kliniklerinde her geçen gün daha çok yaşlı hasta ile karşılaşilmektedir. Yaşlı kanser hastaları tedavilerden diğer hastalar kadar fayda görmekle birlikte, özellikle hematolojik toksisite başta olmak üzere ciddi yan etkiler yaşlı hastalarda daha sık görülmektedir. Kırılganlık, geriatrik yaş grubunda; azalmış kuvvet, fizyolojik işlev ve homeostatik rezervle birlikte, stresörlere karşı artmış hassasiyet ile karakterize, bağımlılık ve mortalite ile sonuçlanabilen medikal bir sendromdur. Literatürde kırılganlığın, kemoterapi toksisitesinde artış ile ilişkili olduğuna dair bulgular mevcuttur. Bu çalışmada, sitotoksik kemoterapi planlanan ≥ 65 yaş hastalar Edmonton Kırılganlık Ölçeği (Edmonton Frail Scale-EFS) kullanılarak kırılganlık açısından değerlendirilmiş, aynı zamanda sosyodemografik özellikleri ve tedavileriyle ilgili ayrıntılar kayıt altına alınmıştır. Takipte, hastalar ilk iki kemoterapi siklusunda görülen yan etkiler açısından değerlendirilmiştir.

Kırılganlıkla ciddi toksisite olasılığı arasında tek değişkenli analizlerde istatistikel olarak anlamlı bir ilişki saptanmazken; lojistik regresyon analizinde kırılganlığın, kadın cinsiyetin ve kreatinin düzeyinde artışın derece 3 ve üzeri toksisite riski yönünden bağımsız prediktörler olduğu saptanmıştır. Düşük düzeyli toksisitelerin yaşlı hastalarda tedavi modifikasyonuna neden olabileceği hipotezini destekleyen ve sigara kullanımının yan etki profilini etkileyebileceğini gösteren bulgular gözlemlenmiştir. EFS tek başına yaşlı hastalarda kemoterapi toksisitesi riskini öngörmek için yeterli değildir, ancak kırılgan hastaların saptanması, bu hastalarda toksisite riski açısından daha dikkatli olunması ve bu hastalara literatürde önerildiği şekilde kapsamlı geriatrik değerlendirme yapılması açısından yönlendirici olabilir. Günlük onkoloji pratiğinde toksisite riski altındaki hastaların belirlenmesine yönelik pratik değerlendirme yöntemlerinin geliştirilmesi için, daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Kemoterapi, Toksisite, Yaşlı, Kırılganlık, Edmonton Frail Scale

ABSTRACT

İlgin AKBIYIK, MD. Pre-Chemotherapy Frailty and Other Clinical Factors and Their Relationship with Early Chemotherapy Toxicity in Elderly Patients. Hacettepe University Medical Faculty Department of Internal Medicine, Residency Thesis, Ankara, 2018.

In parallel with the increasing elderly population, each day more elderly patients are encountered in oncology clinics. Elderly cancer patients equally benefit from the treatment as other patients, while serious side effects, especially hematologic toxicity is more commonly seen in elderly patients. Frailty is a medical syndrome in geriatric age group, characterized by reduced strength, decreased physiologic function and homeostatic reserve, increased vulnerability to the stressors and it might result in dependance and mortality. There is evidence in literature that frailty is associated with increased chemotherapy toxicity. In this study, patients aged ≥ 65 are enrolled and evaluated in terms of frailty using Edmonton Frail Scale, concurrently their sociodemographic features and treatment details are recorded. The adverse events occurred during the first and second cycle of the chemotherapy are assessed during follow-up. Univariate analysis does not infer any statistically significant association between frailty and serious toxicity, while frailty, female sex and increase in creatinine level identified as independent predictors of grade 3 and more severe toxicity using logistic regression analysis. In addition, evidence exists supporting the hypothesis that low-grade toxicity results in treatment modifications in elderly patients and suggesting that smoking affects the toxicity profile of chemotherapeutics. Although EFS alone is not sufficient to predict chemotherapy toxicity, it might lead to the detection of frail patients, alertness to adverse events during treatment of these patients and performing comprehensive geriatric assessment in these patients. More studies are needed to develop practical tools for detection of the patients with high toxicity risk in daily clinical oncology practice.

Key words: Chemotherapy, Toxicity, Elderly, Frailty, Edmonton Frail Scale

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Kanser Epidemiyolojisi, Tedavi Prensipleri ve Toksisite	3
2.1.1 Kanser Epidemiyolojisi	3
2.1.2 Kanser Tedavisi	7
2.1.3 Tedavi Toksisitesi ve Değerlendirilmesi	7
2.1.4 Kanser Tedavisinde Yaşlılara Özgü Durumlar	9
2.2 Kırılabilirlik	14
2.2.1 Kırılabilirlik Epidemiyolojisi	14
2.2.2 Kırılabilirlik Patofizyolojisi	16
2.2.3 Kırılabilirliğin Değerlendirilmesi	17
2.2.4 Kırılabilirlik Tedavisi	18
2.3 Kanser ve Kırılabilirlik İlişkisi	19
2.3.1 Kemoterapi Toksisitesi ve Kırılabilirlik İlişkisi	21
3. BİREYLER ve YÖNTEM	23
3.1 Araştırmanın Yapıldığı Yer	23
3.2 Araştırmanın Evreni, Örneklemi, Araştırma Grubu	23
3.2.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	23
3.2.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	23
3.3 Yapılan Değerlendirme ve Testler	23
3.4 Kırılabilirlik Değerlendirilmesi	24
3.5 Laboratuvar İncelemeleri	24
3.6 Yan Etkilerin Takibi	24

3.7 İstatistiksel Yöntemler	25
3.8 Etik Kurul Onayı	25
4. BULGULAR	26
4.1 Tanımlayıcı İstatistikler	26
4.2 Tek Değişkenli Analizler	35
4.3 Lojistik Regresyon Analizi	44
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	58
EKLER	
Ek-1: Edmonton Kırılganlık Ölçeği	
Ek-2: Yaşa Göre Düzeltilmiş Charlson Komorbidite İndeksi	
Ek-3: ECOG Performans Skoru	
Ek-4: Etik Kurul Onayı	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADNKS	Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi
aMDRD	abbreviated modification of diet in renal disease
ASCO	American Society of Oncology
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
CACI	Charlson Age-Comorbidity Index
CARG	Cancer and Aging Research Group
CCI	Charlson Comorbidity Index
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration
CRASH	The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DHEA-S	Dihidroepiandrosteron sülfat
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Edmonton Frail Scale (Edmonton Kırılganlık Ölçeği)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GA	Güven aralığı
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor (granülosit koloni stimüle edici faktör)
GFI	Groningen Frailty Indicator
GFR	Glomerular filtration rate (glomerüler filtrasyon hızı)
HIV	Human immunodeficiency virus
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
IQR	İnterquartile range (çeyrekler arası aralık)
LDH	Laktat dehidrogenaz
MMS	Mini–Mental State (Mini-Mental Durum)
MNA	Mini nutritional assessment

NCI	National Cancer Institute
RDI	Rölatif doz intensitesi
RR	Rölatif risk
SASP	Senescence-associated secretory phenotype
SD	Standart deviasyon
SIOG	Société Internationale d'Oncologie Gériatrique (Uluslararası Geriatrik Onkoloji Derneği)
UDP	Üridin difosfat
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
VES-13	The Vulnerable Elders Survey-13



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1 2012 yılında gelişmiş bölgelerdeki erkeklerde tahmin edilen yeni kanser olguları (insidans) ve kansere bağlı ölümler (mortalite)	4
Şekil 2.2 2012 yılında az gelişmiş bölgelerdeki erkeklerde tahmin edilen yeni kanser olguları (insidans) ve kansere bağlı ölümler (mortalite)	5
Şekil 2.3 2012 yılında gelişmiş bölgelerdeki kadınlarda tahmin edilen yeni kanser olguları (insidans) ve kansere bağlı ölümler (mortalite)	5
Şekil 2.4 2012 yılında az gelişmiş bölgelerdeki kadınlarda tahmin edilen yeni kanser olguları (insidans) ve kansere bağlı ölümler (mortalite)	6



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1 CTCAE v4.0'a göre yan etki derecelendirmesi	8
Tablo 4.1 Çalışma hastalarının sosyodemografik ve antropometrik özellikleri-1	26
Tablo 4.2 Çalışma hastalarının sosyodemografik ve antropometrik özellikleri-2	27
Tablo 4.3 Çalışma hastalarının komorbiditeleri ve düzenli kullandıkları ilaçların tanımlayıcı istatistikleri	28
Tablo 4.4 Çalışma hastalarının tedavi öncesi laboratuvar değerleri	29
Tablo 4.5 Çalışma hastalarının kanser evrelerine göre dağılımı	29
Tablo 4.6 Çalışma hastalarının kanser türlerine göre dağılımı	30
Tablo 4.7 Çalışma hastalarının onkolojik tedavilerinin özellikleri	31
Tablo 4.8 Çalışma hastalarının ECOG ve EFS dağılımları	32
Tablo 4.9 Çalışma hastalarının CACI ve EFS skorları	32
Tablo 4.10 Çalışma hastalarında ortaya çıkan toksisitenin tanımlayıcı istatistikleri	33
Tablo 4.11 Çalışma hastalarında görülen en ciddi toksisite düzeyleri	33
Tablo 4.12 Çalışmaya dahil edilen ve hematolojik toksisite görülen hastalarda görülen en ciddi hematolojik toksisite düzeyleri	34
Tablo 4.13 Çalışma boyunca gözlenen yan etkiler ve sıklıkları	34
Tablo 4.14 Cinsiyete göre fark saptanan bulgular-1	35
Tablo 4.15 Cinsiyete göre fark saptanan bulgular-2	36
Tablo 4.16 Hastaların eğitim durumuna göre fark saptanan bulgular	37
Tablo 4.17 Hematolojik toksisite gözlenen ve gözlenmeyen hastaların sigara ve radyoterapi öyküsü durumları	37
Tablo 4.18 Tedavinin küratif ya da palyatif amaçlı olmasına göre hasta, tedavi ve toksisite özelliklerinin karşılaştırılması	38
Tablo 4.19 Tedavinin standart doz veya azaltılmış doz olmasına göre hasta, tedavi ve toksisite özelliklerinin karşılaştırılması	41

Tablo	Sayfa
Tablo 4.20 Edmonton Kırılganlık Ölçeği'ne göre kırılgan olup olmama durumuna göre hasta, tedavi ve toksisite özelliklerinin karşılaştırılması	42
Tablo 4.21 Karşılaştıkları en ciddi toksisitenin Derece 1-2 ya da Derece 3 ve üzeri olması durumuna göre hastaların özelliklerinin karşılaştırılması	43
Tablo 4.22 Derece 3 ve üzeri toksisite gelişme riskini belirleyen bağımsız risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi	44



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, insidansı yaşla artan bir hastalık olup, yeni tanı kanser hastalarının %50'si 65 yaş üzerindedir (1). 2016 Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre 60-80 yaş arasında birinci, 80 yaş üstünde ise ikinci en sık görülen ölüm nedenidir (2). Yaşlanan popülasyonla birlikte, onkoloji kliniklerinde her geçen gün daha çok geriatrik (>65 yaş) hasta ile karşılaşmaktadır. Yaşlı hastalarda üçüncü ve dördüncü derece hematolojik yan etkilerin arttığı gösterilmiş olmakla birlikte, daha düşük dereceli toksisite durumlarında da tedavi modifikasyonu ve tedavinin bırakılması durumu gözlenmiştir (3, 4). İki geniş kohortlu prospektif çalışma ile, geriatrik değerlendirme ile kemoterapiye bağlı toksisitenin öngörülebileceği gösterilmiştir (5, 6). Uluslararası Geriatrik Onkoloji Derneği (SIOG) tarafından, yaşlı kanser hastalarına tedavi öncesi geriatrik değerlendirme yapılması önerilmektedir (7). Ancak hasta yoğunluğu ve zaman kısıtlılığı nedeniyle geniş kapsamlı geriatrik değerlendirmenin onkoloji pratiğindeki yeri halen kısıtlıdır. Günlük onkoloji pratiğinde, risk altındaki hastaların belirlenmesine yönelik pratik değerlendirme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Kırılganlık (*Frailty*), geriatrik yaş grubunda, azalmış kuvvet ve dayanıklılık ile azalmış fizyolojik işlevle karakterize, bağımlılık ve mortalite ile sonuçlanabilen medikal bir sendromdur. Kırılganlık; geçerliliği gösterilmiş tarama testleriyle saptanabilir ve egzersiz, polifarmasinin azaltılması, vitamin D, protein, kalori desteği ile önlenabilir ve tedavi edilebilir (8). Geriatrik değerlendirme açısından çeşitli kırılganlık indekslerinin kullanılarak toksisitenin öngörülmesi açısından yapılmış az sayıda çalışma literatürde mevcut olup, kırılganlık ile kemoterapi toleransının ilişkisi açısından çelişkili sonuçlar saptanmıştır (9, 10). Bu çalışmalarda 3. derece ve üzeri yan etkiler incelenmiştir. Kırılganlık ve kemoterapi toksisitesi ilişkisinin ele alınması, hastaların onkoloji pratiğinde rutin şekilde değerlendirilerek toksisite riski yüksek olan hastaların değerlendirilmesine ve toksisitenin önlenmesine katkıda bulunacaktır.

Bu noktadan yola çıkarak planlanan bu çalışma ile merkezimize başvuran 65 yaş ve üzeri hastalarda kemoterapi öncesi kırılganlık durumunun ve diğer bazı klinik etkenlerin değerlendirilerek, bunun birinci ve ikinci siklus kemoterapi sonrası gelişebilecek olan yan etki sıklığı ve derecesi ile ilişkisinin belirlenmesi

amaçlanmıştır. Türkçe güvenilirlik ve geçerliliği de gösterilmiş olan Edmonton Kırılganlık Ölçeği (*Edmonton Frail Scale*) kırılganlık değerlendirilmesi amacıyla kullanılmış, aynı zamanda katılımcıların demografik özellikleri ve tedavi başlangıcı öncesi biyokimyasal değerleri kayıt altına alınmıştır (11, 12). Takiben, kemoterapi sırasında gelişen yan etkiler gözlemlenmiş ve *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) kriterlerine göre derecelendirilmiştir (13). Bu çalışma ile kırılganlık ve kemoterapi toksisitesi arasındaki ilişkinin aydınlatılması ve klinik pratikte geriatrik hastalarda kemoterapi toksisitesinin öngörülebilmesi açısından klinisyenlere yol gösterebilecek araçlar saptanması hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kanser Epidemiyolojisi, Tedavi Prensipleri ve Toksikite

Tıp bilimindeki ilerlemeler ve sosyoekonomik gelişmeler, enfeksiyon hastalıkları ve bir kısım bulaşıcı olmayan hastalıkların morbidite ve mortalitesinin azalmasını ve beklenen yaşam süresinin artmasını beraberinde getirmektedir. Avrupa’da, popülasyonun %25’i altmış yaşın üzerinde olup, bu oranın 2050’de %35’e ulaşması beklenmektedir. Diğer bölgelerde de önümüzdeki on yıllarda popülasyonların benzeri şekilde yaşlanması beklenmektedir (14).

Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi (ADNKS) verilerine göre 2017 yılı itibariyle Türkiye nüfusunun %8,5’u altmış beş yaş ve üzerinde olup, bu oran erkeklerde %7,5, kadınlarda %9,6 olarak görülmüştür (15). Bu oranın 2025 yılında %11, 2040 yılında %16,3’e ulaşması beklenmektedir (16)(17).

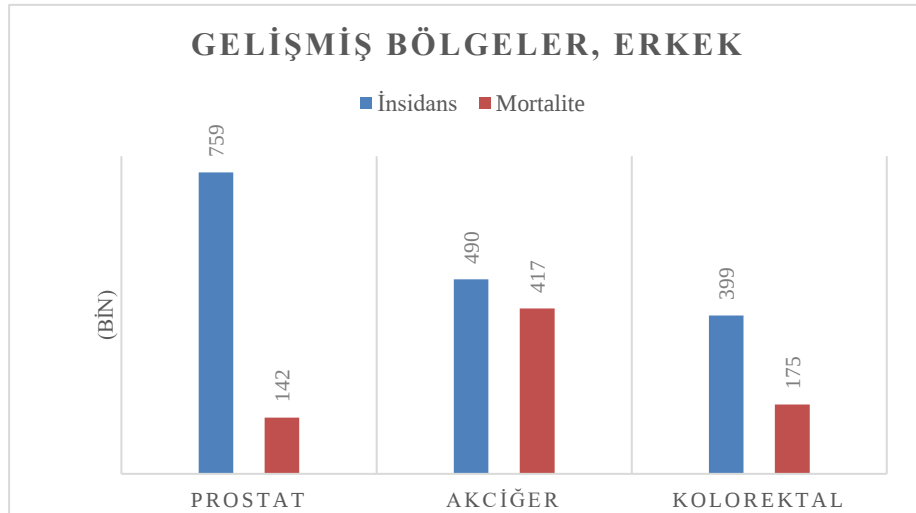
Bu gelişmeler sonucunda, toplumun yaşlanmasının önümüzdeki önemli halk sağlığı sorunlarından biri olacağı öngörülmektedir. Artan yaşam süresi; demans, inme, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik durumların artmasına ve daha fazla disabiliteye neden olacaktır (18). Kanseler söz konusu olduğunda ise; istatistiklere göre ABD’de altmış beş yaş üzeri kişilerin, altmış beş altındakilere göre kanser geliştirme riskinin on kat, kanser nedeniyle ölüm riskinin ise on altı kat arttığı görülmektedir (19). Yaşlı popülasyonda görülen azalmış fizyolojik rezerv, diğer komorbidite ve disabiliteler göz önüne alındığında; yaşlılarda kanser tedavisinin daha karmaşık bir hale gelmesi söz konusudur. Literatürde, yaşlılarda kemoterapi etkinliğinin genç hastalarla benzer olduğu ancak yan etkilerin daha sık görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (3, 20). Bu nedenle, yaşlılarda kanserin önlenmesi, erken tanısı ve tedavisinin öneminin sağlık hizmeti verenler arasında kavranmasının gerekliliği ve bu gerekliliğin giderek artacağı anlaşılmaktadır (21).

2.1.1 Kanser Epidemiyolojisi

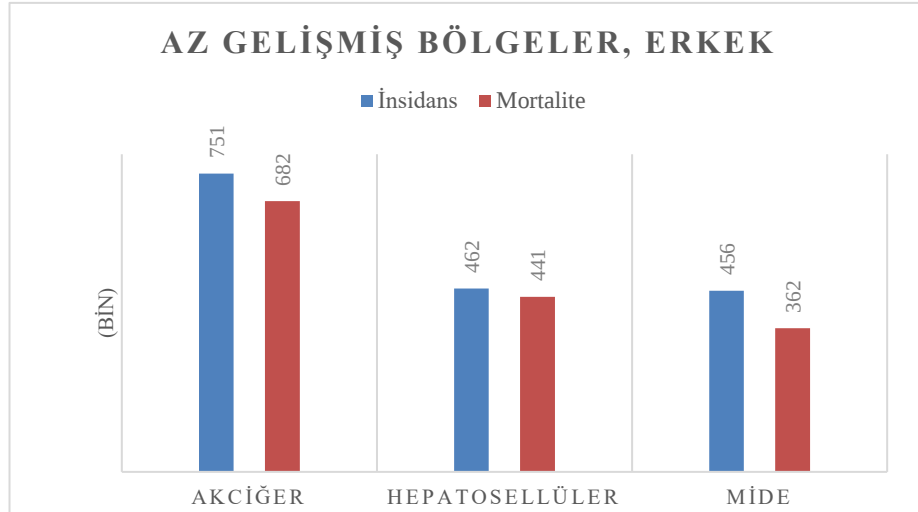
2012 GLOBOCAN tahminlerine göre, tüm dünyada yaklaşık 14,1 milyon yeni kanser olgusu tespit edilmiş ve kansere bağlı 8,2 milyon ölüm gözlenmiştir. Az gelişmiş bölgelerdeki kanser olguları tüm olguların %57’sini ve kansere bağlı ölümler tüm dünyadaki kansere bağlı ölümlerin %65’ini oluşturmaktadır. Bu

sıklıklar nüfusa oranla göreceli olarak gelişmiş bölgelere göre düşük olmakla birlikte, kanser insidansı az gelişmiş bölgelerde de, yaşlanan topluma ve risk faktörlerinin yaygınlığının artmasına bağlı olarak giderek artmaktadır (22).

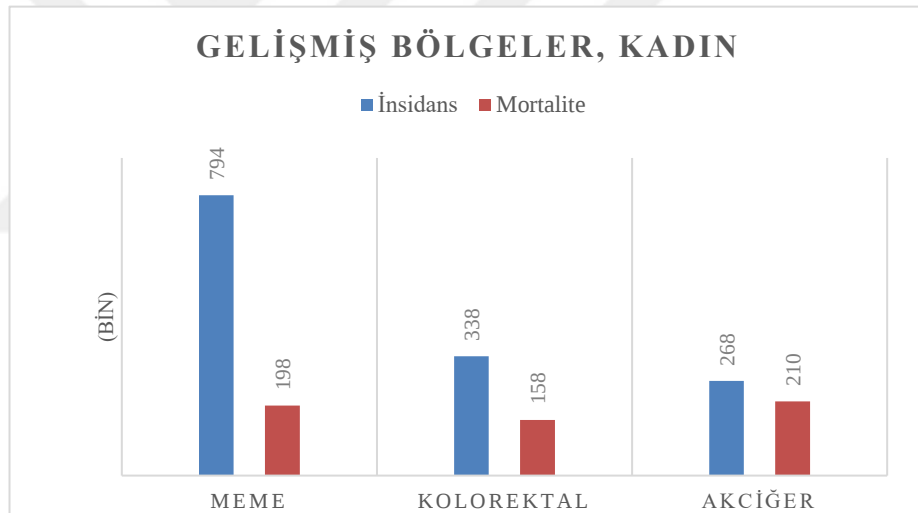
Yeni olgular ve kansere bağlı ölümler kanser türlerine göre ayrıldığında, gelişmiş bölgeler ve az gelişmiş bölgeler arasında çeşitli farklar ortaya çıkmaktadır. Gelişmiş bölgelerde erkeklerde en sık görülen üç kanser türü sırasıyla prostat, akciğer ve kolorektal kanserler olmakla birlikte; kansere bağlı ölümlerin en sık üç nedeni akciğer, kolorektal ve prostat kanserleridir (Şekil 2.1). Az gelişmiş bölgelerde ise erkeklerde sıralama hem insidans hem de mortalite açısından akciğer kanseri, hepatosellüler kanser ve mide kanseri şeklinde ortaya çıkmaktadır (Şekil 2.2). Tüm bölgelerde kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir. Gelişmiş bölgelerde kadınlarda ikinci sıklıkta kolorektal kanserler, üçüncü sıklıkta ise akciğer kanseri görülmekte, mortalite nedenleri ise akciğer, meme ve kolorektal kanserler şeklinde sıralanmaktadır (Şekil 2.3). Az gelişmiş bölgelerde ise kadınlarda insidans bakımından serviks kanseri ikinci, akciğer kanseri ise üçüncü sırayı almaktadır. Az gelişmiş bölgelerdeki kadınların kansere bağlı ölümleri ise meme, akciğer ve serviks kanseri şeklinde sıralanmaktadır (Şekil 2.4). Az gelişmiş bölgelerde, enfeksiyöz nedenli kanserlerin öne çıkması nedeniyle, bu etkenlere karşı aşılama ve tedavi stratejileri önem kazanmaktadır (23).



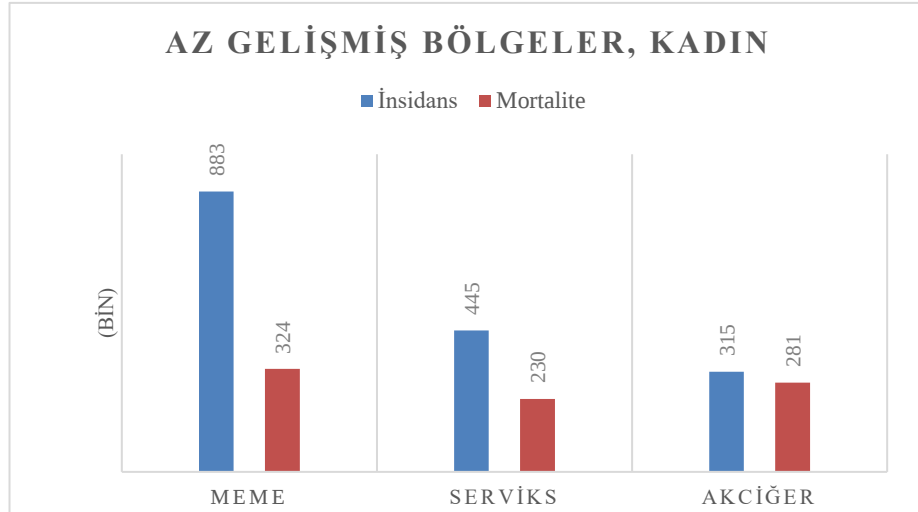
Şekil 2.1- 2012 yılında gelişmiş bölgelerdeki erkeklerde tahmin edilen yeni kanser olguları (insidans) ve kansere bağlı ölümler (mortalite) (23)



Şekil 2.2- 2012 yılında az gelişmiş bölgelerdeki erkeklerde tahmin edilen yeni kanser olguları (insidans) ve kansere bağlı ölümler (mortalite) (23)



Şekil 2.3- 2012 yılında gelişmiş bölgelerdeki kadınlarda tahmin edilen yeni kanser olguları (insidans) ve kansere bağlı ölümler (mortalite) (23)



Şekil 2.4- 2012 yılında az gelişmiş bölgelerdeki kadınlarda tahmin edilen yeni kanser olguları (insidans) ve kansere bağlı ölümler (mortalite) (23)

2015 yılı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tahminlerine göre, 60 yaş üzeri popülasyonda ölümlerin %17,6'sı malign hastalıklar nedeniyle gerçekleşmiştir (24).

Kanser olguları içinde yaşlıların oranına bakıldığında ise, ABD verilerine göre yeni tanı kanserlerin %55,9'u, kansere bağlı ölümlerin ise %70,4'ü 65 yaş üzerinde görülmektedir (25).

Türkiye'de 2014 yılı verilerine göre yaşa standardize kanser hızı erkeklerde yüz binde 246,8 kadınlarda ise yüz binde 173,6'dır. Toplam kanser insidansı ise yüz binde 210,2'dir. Bu insidans erkeklerde dünya insidansının üzerinde olmakla birlikte, kadınlarda daha düşüktür. Gelişmişlik düzeyi yüksek ülkelerle karşılaştırıldığında ise, ülkemizde kanser insidansının daha düşük olduğu görülmektedir. Türkiye'de erkeklerde trakea, akciğer ve bronş kanseri, kadınlarda ise meme kanseri en sık görülen kanser türü olup; bu bulgu dünyadaki istatistiklerle benzerlik göstermektedir (26). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre, 2009-2016 yılları arasında Türkiye'deki ölüm nedenleri arasında benign ve malign neoplazmlar tüm ölüm nedenlerinin %21,1'ini oluşturmuştur. Bu oran altmış beş yaş üzerinde %17,5 olarak hesaplanmıştır. Benign ve malign neoplazm kaynaklı ölümlerin %53,5'ini ise 65 yaş ve üzeri kişiler oluşturmuştur (27).

Tüm dünyada kanser mortalitesi azalmakla birlikte, yeni olgu başına ölüm oranı, düşük ve orta gelirli ülkelerde, yüksek gelirli ülkelere göre daha fazladır (28, 29).

2.1.2 Kanser Tedavisi

Kanser tedavisi, temel olarak lokalize ve sistemik tedaviler olarak ikiye ayrılır. Lokal tedaviler cerrahi ve radyasyon tedavisi; sistemik tedaviler ise konvansiyonel sitotoksik kemoterapi, hormonal tedavileri de içeren hedefe yönelik tedaviler ve antikör, sitokin ve gen tedavilerini içeren biyolojik tedaviler, sistemik radyoterapi ve radyoizotoplarla uygulanan tedavilerdir. Aynı zamanda tümörün etkileri ve tedavi yan etkilerine karşı yapılan destek tedavileri de kanser tedavisinin parçası olarak değerlendirilebilir. Küratif, adjuvan, neoadjuvan ve palyatif amaçlarla kullanılan kemoterapi rejimleri, halen onkolojik tedavilerin en önemli ayaklarından birini oluşturmaktadır. Sistemik kemoterapilerin en sık görülen ve destek tedavisine en sık ihtiyaç duyulan yan etkileri myelosupresyon, bulantı, kusma, ishal, mukozit ve alopesi olarak sayılabilir. Aynı zamanda gonadal disfonksiyon göz önünde bulundurulması gereken bir yan etkidir. Hedefe yönelik ve biyolojik tedavilerin yan etki profilleri ise klasik yan etkilerden genellikle farklı olarak akneiform döküntü, hipertansiyon, proteinüri, pankreatit, otoimmün pnömonit, kolit ve hipofizitin örnek olarak verilebileceği geniş bir klinik çeşitlilik göstermektedir (30).

2.1.3 Tedavi Toksisitesi ve Değerlendirilmesi

Konvansiyonel sitotoksik kemoterapi ilaçları, hücredeki DNA (deoksiribonükleik asit) sentezi, DNA onarımı ve mitoz gibi süreçlere etki ederek işlev görürler, bu nedenle de hemen hepsi hücrelere toksiktir. Normal hücrelere karşı da toksik olan bu ilaçların kullanımı, malign hücrelerin bu toksisiteye karşı daha hassas olmasıyla mümkün olmaktadır. Ancak yine de terapötik indeksleri dar olan bu ilaçların kullanımı sırasında sıklıkla yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Myelosupresyon, enfeksiyonlar, bulantı, kusma, halsizlik, ishal, alopesi, nöropati gibi sık görülen yan etkilerin yanı sıra; antrasiklinlerle görülen kardiyotoksikite, platinlerle görülen nefrotoksikite gibi ilaç gruplarına özgü yan etkiler de mevcuttur (31).

Kanser tedavisine bağlı yan etkilerin izlenmesi, ciddiyetinin belirlenmesi ve kayıt altına alınması için 1982 yılından beri ABD Ulusal Kanser Enstitüsü (*National*

Cancer Institute-NCI) tarafından yayınlanan *Common Toxicity Criteria (CTC)* tüm dünyada klinikte ve yapılan çalışmalarda yaygın şekilde kullanılmaktadır. *NCI* Haziran 2014'ten beri *Common Toxicity Criteria for Adverse Events Version 4.0* (CTCAE v4.0) kullanılmasını önermektedir. CTCAE v5.0 da tamamlanmıştır ve 1 Nisan 2018'de kullanıma girmesi planlanmıştır (32).

CTCAE v4.0'e göre yan etki "zamansal olarak bir tıbbi tedavi ya da işlemle ilişki gösteren, bu işlemle ilişkili olarak nitelendirilen ya da nitelendirilmeyen herhangi bir belirti, bulgu (anormal bir laboratuvar bulgusunu da içeren) ya da hastalıktır." Derece (*Grade*), yan etkinin ciddiyetini belirtir. CTCAE v4.0'te her yan etki için ayrı ayrı tanımlanan Derece 1'den 5'e kadar derecelendirme, aşağıdaki tabloda görülen ana hatlara dayanmaktadır (Tablo 2.1):

Tablo 2.1- CTCAE v4.0'a göre yan etki derecelendirmesi

Derece	Yan etki
1	Hafif; asemptomatik ya da hafif semptomlar, girişim gerektirmeyen klinik ya da tanısal gözlemler.
2	Orta; minimal, lokal ya da invaziv olmayan girişim gerektiren; yaşla uyumlu enstrümantal günlük yaşam aktivitelerini (yemek hazırlama, alışveriş, telefon kullanma, para idaresi vs.) sınırlayan
3	Ağır ya da ciddi ancak acil olarak hayatı tehdit etmeyen; hospitalizasyon ya da hospitalizasyonun uzamasını gerektiren, engelleyici, günlük yaşam aktivitelerini (banyo, giyinme, yemek yeme, tuvaleti kullanma, ilaçlarını alma, yatak dışında zaman geçirme) sınırlayan
4	Hayatı tehdit eden sonuçlar; acil girişim gerektiren durumlar
5	Ölüm

NCI'ya göre, yan etkinin kayıt altına alınması mutlaka nedensel ilişkiyi ya da uygulamadaki hatayı göstermez. Hekimlerin her yan etkiyi bildirirken, bu etkinin tedaviye ya da girişime atfedilme derecesini; ilişkisiz, muhtemel olmayan, olası, muhtemel, kesin şeklinde belirtmesi gerekmektedir (33).

2.1.4 Kanser Tedavisinde Yaşlılara Özgü Durumlar

Yaşlanma, beraberinde birçok organ ve sistemde fonksiyonel rezervde azalmayı ve komorbiditelerin sayısında artışı getirmektedir. Bu değişiklikler, strese karşı olan direnci azaltabileceği ve antineoplastik ilaçların farmakokinetiğini değiştirebileceği için, yaşlılarda kanser tedavisi komplikasyonlarının artmasından endişe duyulmaktadır. Ancak kronolojik yaş doğrudan fonksiyonel kapasite ile ters orantılı olmadığından, yaşlılarda kanser tedavisi planlanırken hastanın fizyolojik durumunu ve komorbiditelerini iyi değerlendirmek hayati önem taşımaktadır.

İlerleyen yaşla birlikte, böbrek boyutunun küçülmesi ve renal kan akımının azalmasıyla renal fonksiyon azalmaktadır. Böbrek fonksiyonun pratikte en sık kullanılan göstergesi olan serum kreatinin düzeyi azalan fonksiyonla beraber yükselmekte ve bundan yola çıkılarak hesaplanmakta olan glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşmektedir. Ancak yaşlılarda azalan kas kütlesi nedeniyle, bu etki maskelenebilmektedir (34). Bununla birlikte, 2003 yılında Swedko ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, yaşlı hastalarda GFR değeri her hasta için yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığına göre Cockcroft-Gault formülü kullanılarak hesaplanmış ve yapılan değerlendirmede serum kreatinin $\geq 1,7$ mg/dL sınırının sensitivitesinin böbrek yetmezliğini ($GFR \leq 50$ mL/dk) göstermede %12,7 olduğunu gösterilmiştir. Aynı çalışmada kadınların muhtemelen kas kütlesinin azlığına bağlı olarak ortalama serum kreatinin değerinin benzer böbrek fonksiyonuna rağmen erkeklerden daha düşük olduğu ve serum kreatinin değerinin kadınlarda sensitivitesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (35). Bununla birlikte, Lichtmann ve arkadaşlarının 2016'da yayınlanan çalışmasına göre; Kapesitabin, Adriamisin-Siklofosfamid ve Siklofosfamid-Metotreksat-Florourasil rejimleri alan hastaların tedavi öncesi Cockcroft-Gault formülüne göre hesaplanan kreatinin klirensi, hastaların tedavi tamamlanması, tedavi sırasında doz değişikliği yapılması ve hematolojik toksisiteleri üzerinde etkili olmamıştır. Non-hematolojik toksisite ise Adriamisin-Siklofosfamid

alan hastalarda kreatinin azalmasıyla artmış, kapesitabin alan hastalarda ise kreatinin klerensinin azalmasıyla azalmıştır. Kapesitabin alanlarda görülen bu olağandışı bulgu ise böbrek fonksiyonu daha iyi olan hastalarda daha ciddi ‘el-ayak sendromu’ görülmesi ile ortaya çıkmıştır (36).

Bu bilgiler ışığında *International Society of Geriatric Oncology* (SIOG), yaşlılarda tedavi öncesi renal fonksiyonun serum kreatinin dışında aMDRD (*abbreviated modification of diet in renal disease*) formülü veya benzeri bir formülle hesaplanmasını, obez ve kaşektik hastalarda ise direkt yöntemlerle değerlendirilmesini, gereken ilaçlarda uygun doz ayarlaması yapılmasını, mümkünse renal klirensten daha az etkilenen ve nefrotoksitesi daha az olan ilaçların tercih edilmesini, nefrotoksik kemoterapötiklerin ve non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar gibi ajanların birlikte kullanılmasından kaçınılmasını, genitoüriner sistem kanserleri ve sisplatin kullanımında renal fonksiyonların bozulma riskinin arttığına dikkat edilmesini, tedavi öncesi hidrasyon durumunun optimize edilmesini önermektedir (34, 37).

Gastrointestinal sistemdeki değişimler incelendiğinde; yaşla birlikte mukozal defans sistemlerindeki değişiklikler nedeniyle yaşlı hastaların mukozit açısından yüksek risk altında olduğu ve gelişen mukozitin, morbidite ve mortaliteyi artıracığı akılda tutulmalıdır (38, 39). İntestinal mukoza atrofisi, gastrointestinal sistem motilitesinin ve sindirim enzimlerinin salgılanmasının azalması ve azalmış splanknik kan akımı ile oral yoldan kullanımı olan ilaçlarının biyoyararlanımının azalabileceği düşünülmekle birlikte, bunun ilaç etkinliği üzerindeki etkisi üzerinde kesin bir bulgu yoktur (38, 40).

Yaşla birlikte hepatik kan akımı ve karaciğer volümü azalır (41). Hepatik fonksiyonda, sitokrom P450 enzimlerinde (Faz-1; oksidasyon) ve dolayısıyla ilk-geçiş etkisindeki değişiklikler birçok ilacın eliminasyonunu etkileyebileceği gibi, polifarmasinin sık görüldüğü yaşlı hasta grubunda ilaç etkileşimlerine de neden olabilir. Faz-2 (konjugasyon) reaksiyonların ise yaşla değişmediği gösterilmiştir (39-41).

İleri yaş, antrasiklinlere, sisplatine, siklofosfamide, trastuzumaba bağlı kalp yetmezliği, bevasizumaba bağlı arteriyel tromboz ve çeşitli kematerapötik ajanlara bağlı QT uzaması ve bradikardi için risk faktörüdür (39, 42). Bununla birlikte yaşlı

hastalarda kardiyovasküler hastalıkların sıklığının fazla olması nedeniyle, bu hastalar akut koroner sendrom ve diğer kardiyak yan etkiler açısından da daha fazla risk altındadır.

Yaşla birlikte kemik iliği sellülaritesinde %30'a varan düşme, kemik iliği mikroçevresinde değişiklik, sitokinlerin salınımında disregülasyon ve öncül hücrelerin koloni stimüle edici faktörlere yanıtında azalmayla birlikte anemi ve myelosupresif ajanların neden olduğu toksisitede artış görülür (43, 44). Çeşitli kemoterapi rejimleri ile yapılan farklı çalışmalarda, yaşlılarda derece 3 ve derece 4 hematolojik toksisitenin daha sık olduğu gösterilmiştir (45-47). *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) tarafından 65 yaş üstü hastalara %10'dan fazla nötropeni riski içeren tüm rejimlerle primer granülosit stimüle edici faktör (G-CSF) profilaksisi verilmesi önerilirken; *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) tarafından ise 65 yaş üzeri hastalarda daha genç hastalardan farklı olarak sadece küratif kemoterapi alan diffüz agresif lenfoma hastaları ve doktor tarafından başka komorbiditeleri dolayısıyla yüksek riskli kabul edilen hastalara primer G-CSF profilaksisi verilmesi önerilmiştir (48, 49).

Anemi insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir (50, 51). Balducci tarafından yayınlanan epidemiyolojik bir çalışmaya göre, yaşlıların %17-36'sında aneminin etiyolojisi saptanamamıştır (51). Yaşla birlikte artan eritropoietin düzeyleri, kemik iliğindeki öncül hücrelerde eritropoietine karşı direnç gelişimi ya da yanıtızlığı düşündürmektedir (52). Anemi kanser hastalarında %60'a kadar görülmekte olup, kronik kan kaybı, kronik hastalık anemisi, kemoterapi ya da radyoterapiye bağlı myelotoksisite, kemik iliği infiltrasyonu, hemoliz gibi nedenlere bağlı olabilir (53). Yaşlı kanser hastalarında anemi, fonksiyonel disabilite ile ilişkilidir (54). Son olarak 2010'da yenilenen *American Society of Hematology/ American Society of Clinical Oncology* ortak rehberine göre eritropez stimüle edici ajanlar, non-hematolojik kanserlerle takipli hastalarda kemoterapiye bağlı anemide, non-myeloid hematolojik malignitelerde ise tedaviye dirençli anemide, transfüzyon sıklığını azaltmak için kullanılabilir. Ancak tromboembolik riski artırması ve tümör progresyonuyla ilgili çelişkili bulgular göz önüne alındığında, özellikle küratif amaçla tedavi edilen hastalarda bu ajanların kullanımı açısından dikkatli olunması önerilmektedir (55). Abraham ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma, eritropoez

stimüle edici ajanların kullanımı sonucunda, 70 yaş üzerindeki kanser hastalarının hemoglobin artışı ve performans durumundaki düzelmenin 70 yaş altındaki kanser hastaları ile benzer olduğunu göstermiştir (56).

Osteoporoz, kanser hastalarında daha sıktır (57). 2017 yılında Edwards ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, altmış beş yaş üzeri kanser hastalarında osteoporoz insidansının ve kırık riskinin toplum çalışmalarından daha fazla olduğu ve en önemli risk faktörlerinin yaş ve kırılabilirlik olduğu belirtilmiştir (58). Özellikle androjen deprivasyon tedavisi uygulanan prostat kanseri hastaları ile selektif östrojen modölatörleri ve aromataz inhibitörleri tedavisi altında izlenen meme kanseri hastaları osteoporoz açısından daha yüksek risk altındadır. Bu nedenle bu hastaların bifosfonatlar ya da denosumabla tedavisi önerilmektedir (59, 60).

Sarkopeni, kas kitlesinin, kas gücü ya da fiziksel performans azalmasıyla birlikte olmak kaydıyla, progresif ve yaygın bir şekilde azalmasıdır. Kas kitlesinde azalma ve bununla eş zamanlı olarak yağ kitlesinde görülen artış, vücut kompozisyonunda değişikliğe neden olur (43). Beaudart ve arkadaşları tarafından yapılan prevalans çalışmasında, sarkopeni prevalansı çeşitli tanı yöntemleriyle değerlendirilmiş ve tanısız yöntemle göre %8,4 ile %27,6 arasında değiştiği görülmüştür (61). Kanser hastalarındaki sarkopeni sıklığı incelendiğinde, saptanan değerlerin çeşitli derlemelerde %15-80 arasında geniş bir aralıkta yer aldığı görülmüştür (62-64). Sarkopeninin sağkalım ve prognoz üzerine etkisi gastrointestinal sistem maligniteleri başta olmak üzere birçok kanserde değerlendirilmiş ancak prognoz açısından çelişkili sonuçlar saptanmıştır (62, 65-68). Ancak literatürde sarkopenik kanser hastalarında kemoterapi toksisitesinin daha sık olduğu gösterilmiştir (69, 70). Ayrıca Rier ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yayımlanan bir çalışmaya göre, ağır sarkopeni yaşlı hastalarda kemoterapi sürecinde fiziksel bağımsızlıkta azalmayla ilişkilendirilmiştir (71).

Yaşlı popülasyonun önemli sorunlardan biri de polifarmasidir. Polifarmasi, hastaya klinik durumuna göre uygun olandan daha fazla ilaç reçete edilmesidir (72). 2002 yılında ABD’de yapılan bir çalışmaya göre 65 yaş üzeri kadınların %23’ü, erkeklerin ise %19’u beş ve üzerinde reçeteli ilaç kullanmaktadır (73). Kanser hastalarında yapılan çalışmalarda ise aldıkları ortalama ilaç sayısının 5 ile 9,1 arasında değiştiği gözlenmiştir (74). Kullanılan ilaç sayısının artması ise, beraberinde advers

ilaç reaksiyonlarının ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin artmasını getirmektedir. Bu konuda az sayıda çalışma bulunmakla birlikte, oral yoldan kullanılan kemoterapötiklerde, ilaç uyumu da dikkat edilmesi gereken bir faktördür (75).

Yaşla birlikte gastrointestinal sistemde gerçekleşen değişimler nedeniyle ilaç emiliminin değişebileceği düşünülmekle birlikte, bu değişimin klinik olarak önemli sonuçlara neden olabileceği az sayıda örnek mevcuttur. Yaşlılarda değişen vücut kompozisyonu nedeniyle, hidrofilik ve lipofilik ilaçların dağılımında ve yarı ömründe farklılıklar görülebilir. Aynı zamanda yaşlı kanser hastalarında sıklıkla görülen hipoalbuminemi nedeniyle serbest ilaç konsantrasyonu artabilir ve bu durum albümine bağlanan ilaçlarda artmış toksisiteye neden olabilir (76). Azalmış emilimle birlikte, yukarıda bahsedildiği gibi azalmış hepatik ve renal eliminasyon da yaşlı hastalarda ilaçların farmokinetiğini etkilemektedir.

Yaşlı popülasyonda ilaçların farmakokinetiğindeki olası varyasyonlarla birlikte; end-organ yanıtlarındaki değişim ve bozulmuş homeostatik kontrol nedeniyle farmakodinamik değişimler de ortaya çıkmaktadır. Bu değişimler, antineoplastik ajanların etkinliğini ve toksisite profilini etkileyebilir (41, 76).

Onkoloji kliniklerinde giderek artmakta olan yaşlı popülasyona rağmen, kanserle ilgili yapılan çalışmalarda yaşlı hastalar oldukça kısıtlı olarak temsil edilmekte, temsil edilen kısım ise daha çok iyi performans durumunda olan yaşlılardan oluşmaktadır (77). Ancak 345 çalışmanın değerlendirildiği bir derlemeye göre, bu çalışmalarda deneysel tedavi grubunda olan altmış beş yaş üzeri hastalarda tedaviye bağlı mortalitede ve olaysız sağkalımda fark saptanmamıştır (78).

Yaşlılarda kemoterapi etkilerinin değerlendirilmesiyle ilgili yapılan çalışmalarda, özellikle hematolojik toksisite başta olmak üzere, yan etkilerin daha sık izlendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (3, 20, 79, 80)

Yaşlı kanser hastalarının kanser tedavisi ve tedavi kararı, bu popülasyonun yukarıda bahsedilen kısıtlılıklarından dolayı oldukça karmaşıktır ve multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Ayrıca yaşlılarda genellikle hastalık semptomlarının daha sessiz olması nedeniyle; tanı ve komplikasyonların değerlendirilmesi sürecinde klinisyenlerin uyanık olması gerekmektedir. Yaşlı hastalarda onkolojik cerrahi ve medikal tedavilerin etkinlikleri, uzun ve kısa dönem sonuçları ile yan etkileri ve

kanserden primer ve sekonder korunmaları üzerinde daha çok çalışmaya ve daha derin bir anlayışa ihtiyaç vardır(21).

2.2 Kırılğanlık

Kırılğanlık, kişinin bir stresörle karşı karşıya kalması durumunda olumsuz sağlık sonuçları ya da ölüm açısından artmış risk altında olduğu bir savunmasızlık durumu olarak tanımlanabilir (81). Başka bir deyişle, kırılğanlık, azalmış kuvvet ve dayanıklılık, fizyolojik işlev ve homeostatik rezervle karakterize, geriatrik bir sendromdur (82). Kırılğan kişilerin sağlık hizmetlerini ve toplum kaynaklarını en yüksek oranda kullandıkları göz önüne alındığında, bu kişileri hedef alan erken tanı ve önleme yaklaşımları yaşam kalitesini artıracak ve sağlık masraflarını düşürecektir. Fried ve arkadaşlarına göre sağlık hizmetleri, yaşlı popülasyonda kırılğanlığın değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi ile, bireyin en azından mevcut günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlık düzeyini korumayı amaçlamalıdır (83).

Kırılğanlık, fiziksel veya psikolojik olabilir, ya da bu iki etmenin bir arada bulunmasıyla ortaya çıkabilir; zaman içinde düzelme veya kötüleşme gösterebilen dinamik bir süreçtir. Fiziksel kırılğanlığı açıklayan ve diğer tanımlara esas oluşturan iki temel yaklaşım mevcuttur: Birincisi, Rockwood ve arkadaşları tarafından önerilen, her bireyin kendisine özgü yaş ile ilişkili durum ve komorbiditelerini üst üste koyarak bir ‘kırılğanlık indeksi’ hesaplanmasına dayalı olan ‘defisit birikim’ (*deficit accumulation*) modelidir (84). İkincisi ise Fried ve arkadaşları tarafından geliştirilen ‘kırılğanlık fenotipi’ (*frailty phenotype*) modelidir. Bu modelde bireyler istemsiz kilo kaybı, yürüme hızında yavaşlama, düşük enerji kullanımı, kas güçsüzlüğü ve tükenmişlikten oluşan beş kriter ile değerlendirilir (85).

24 çalışmanın dahil edildiği bir derlemede, tanımlama yönteminden bağımsız olarak kırılğanlığın artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu görülmüştür(86).

2.2.1 Kırılğanlık Epidemiyolojisi

Kırılğanlık için belirli bir tanım ve ortak tanı kriterlerinin henüz mevcut olmaması nedeniyle, prevalans çalışmalarda kullanılan tanıma ve tanı yöntemlerine bağlı olarak ortaya çıkan sonuçlar farklılık göstermektedir. Collard ve arkadaşları tarafından yayımlanan ve 21 çalışmayı içeren bir derlemede, bu çalışmalarda

kırılgnlık prevalansının %4 ile %59,1 arasında olduğu, yalnızca ‘kırılgnlık fenotipi (*frailty phenotype*)’nin kullanıldığı çalışmalarda aralığın %4-17, daha geniş kırılgnlık indekslerinin kullanıldığı çalışmalarda ise %4,2-59,1 arasında değiştiği ifade edilmiştir. Aynı derlemede hesaplanan ağırlıklı kırılgnlık prevalansı %10,7, kırılgnlık öncesi durum (*pre-frailty*) prevalansı ise %47,1 olarak görölmüştür (87). Bir başka derlemede ise kırılgnlık prevalansının 65-70, 70-80, 80-85 ve >85 yaş gruplarında giderek arttığı gösterilmiş, toplu prevalans ise ‘kırılgnlık fenotipi’ modeline göre %14, ‘defisit birikim’ modeline göre %24 olarak hesaplanmıştır (86). Yapılan çalışmalarda kadınlarda, Hispanik kökenli ve Afrikalı-Amerikalılarda kırılgnlık prevalansı daha yüksek saptanmış olup (86, 88), etnik kökenden kaynaklanan prevalans farkının bu ölçeklerde kriterler etnik spesifik olarak düzenlendiğinde azaldığı öne sürölmüştür (89). Üç farklı kırılgnlık modelini karşılaştıran bir çalışmada, katılımcıların %30,2’si bir modele göre kırılgn olarak sınıflandırılırken, her üç modele göre kırılgn olarak sınıflandırılanların oranı %3,1 olmuştur. Bu bulgu, değişik kırılgnlık modellerinin, farklı sosyodemografik ve kronik hastalık profillerinden farklı grup yaşlıları kırılgn olarak nitelediğini düşöndürmüştür (88).

Eyigör ve arkadaşları tarafından yapılan ve 1126 katılımcının dahil edildiği, Fried kriterleri kullanılarak yapılan çok merkezli çalışmada, Türkiye’de kırılgnlık prevalansı %39,2, ‘kırılgnlık öncesi durum (*pre-frailite*)’ prevalansı %43,3 bulunmuştur. Yaş gruplarına göre oluşturulan alt gruplarda; 65-74 yaş grubunda kırılgnlık prevalansı %31,2, 75-84 yaş grubunda %53,4 ve 85 yaş üzerinde ise %61,5’tir. Yapılan regresyon analizinde yaş, kadın cinsiyet, düşük eğitim düzeyi, ev hanımı olmak, aile ile yaşamak, sedanter yaşam tarzı, ek hastalık varlığı, 4 veya daha fazla sayıda ilaç kullanımı, dışarı çıkmama, non-fonksiyonel ambulasyon ve malnütrisyon kırılgnlık ile ilişkili bulunmuştur (90). Varan ve arkadaşları tarafından yapılan ve 1001 geriatrik poliklinik hastasının değerlendirildiği çalışmada ise frailite sıklığı Fried kriterlerine göre %15,4, Edmonton Kırılgnlık Ölçeği’ne göre ise %11,8 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ileri yaş, eğitim düzeyinin üniversiteden daha düşük olması, malnütrisyon risk skorunun yüksek olması, günlük yaşam aktiviteleri skorunun düşük olması, düşük el kavrama kuvveti ile demans, depresyon, diyabetes

mellitus, koroner arter hastalığı varlığı ve hiperlipidemi yokluğunun bağımsız olarak frailite ile ilişkili faktörler olduğu saptanmıştır (91).

2.2.2 Kırılgnlık Patofizyolojisi

Yaşlanma, hayat boyu süregelen moleküler ve hücrel hasarların neden olduğu bozulma, hiperproliferasyon ve kronik, düşük dereceli steril inflamasyonun (*'inflammaging'*) sonucudur. DNA replikasyonu nedeniyle ortaya çıkan yaşlanma ile birlikte, telomer erozyonu, DNA hasarları, reaktif oksijen türevleri ve diğer metabolik ve mitojenik stresörlerin de sürece katkı sağladığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (92). Bu sendroma yol açan değişikliklerin proinflamatuvar çevre, hipotalamik-hipofizer aksındaki değişimler, artmış sempatik sistem aktivitesi ve artmış renin-angiotensin sistem aktivasyonu olabileceğine dair hipotezler mevcuttur. Bu sistemik değişiklikler sonucunda otofaji, apoptozis, mitokondriyal disfonksiyon ve epigenetik modifikasyonlarla ilişkili hücre-içi düzenleme mekanizmalarının etkilendiği düşünülmektedir (93).

Hücrel yaşlanmadan, yaşla ilişkili doku ve fonksiyonlarda bozukluğuna varan mekanizmada birden fazla yolak yer almaktadır. Kromatin organizasyonunda, protein içeriğinde, organel ve hücre biçimlerinde değişiklikler görülen yaşlı hücrelerin sayıca artması ve birikmesi, dokunun fonksiyonunu bozan bir noktaya varabilir. İkinci olarak, hücre yaşlanması kök ve öncül hücrelerin rejeneratif kapasitesinde ve dolayısıyla doku yenilenmesinde azalmaya yol açar. Son olarak, yaşlanan hücrelerden salgılanan proinflamatuvar sitokinler, kemokinler, matriks remodelingi yapan proteazlar ve büyüme faktörleri (*Senescence-associated secretory phenotype-SASP*), hücrel yaşlanmanın kronik hastalıklar ve kırılgnlıkla ilişkisindeki en önemli ve dikkate değer basamaklardandır (92, 93). SASP faktörleri, farklı stresörlerin etkisi altında ve farklı hücrelerde değişiklik gösterir. Bu esneklik, çeşitli biyolojik süreçlerin ortaya çıkmasına yol açar. Ayrıca bu faktörlerin komşu hücrelere etkisi ile, yaş nedeniyle ortaya çıkan bu doku bozulması şiddetlenir (92).

İnflamasyon, yaşla ilişkili kronik hastalıkların ve kırılgnlığın ayırt edici özelliğidir. İnterlökin-6, tümör nekrozis faktör α , C-reaktif protein gibi faktörler; tıpkı kırılgnlık gibi, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser, depresyon ve demans gibi hastalıkların gelişiminde patogenetik faktör olarak gösterilmeye

başlanmıştır. Bu inflamasyonun nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte, hücresel yaşlanma ve SASP faktörlerinin bu inflamasyonun temel kaynaklarından biri olabileceği düşünülmektedir (92).

Kas kitlesinin devamlılığında etkisi olan adrenal androjen dihidroepiandrosteron-sülfatın (DHEA-S) ve *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) düzeylerinin yaşla birlikte düşmesi; kuvvet, dayanıklılık, yürüme hızı, fiziksel aktivite azalma ve kilo kaybı ile karakterize bir sendrom olan kırılganlıkla yakından ilişkilidir. Artmış interlökin-6 düzeylerinin kemik ve kas kitlesinde kayıp, anemi, insülin direnci, IGF-1 düzeylerinde ya da aktivitesinde düşüş, hipotalamik-hipofizer-adrenal aks stimülasyonu ve immün sistem modülasyonu üzerinde etkileri olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (82).

2.2.3 Kırılganlığın Değerlendirilmesi

Kırılganlığın patofizyolojisi, kliniği ve olası kötü sonuçları açısından etkileri yapılan çalışmalarla her geçen gün daha iyi anlaşılacakla birlikte, henüz kırılganlık ile ilgili evrensel olarak kabul gören bir tanım ve tanı aracı ortaya konamamıştır. Kırılganlığın belirlenmesi için birçok araç bulunmakla birlikte, bunların her biriyle kırılganlık prevalansı ve kırılgan olarak sınıflandırılan hasta popülasyonu değişmektedir (88). Buta ve arkadaşları tarafından yayımlanan bir derlemeye göre, 2016 yılı itibarıyla, kırılganlık tanısından kullanılan 67 araç saptanmış ve bunların dokuz tanesinin 200 ve üzerine atıf aldığı görülmüştür. En sık kullanılan araç ise Fried ve arkadaşları tarafından önerilen ‘kırılganlık fenotipi’dir (*frailty phenotype*) (94).

Fried ve arkadaşları tarafından ‘Kardiyovasküler Sağlık Çalışması’ndan elde edilen veriler kullanılarak geliştirilen ‘kırılganlık fenotipi’; bireylerin istemsiz kilo kaybı, tükenmişlik, yürüme hızında yavaşlama, kas güçsüzlüğü ve düşük enerji kullanımından oluşan beş kriter açısından değerlendirilmesini içerir. Bu kriterlerden üç ya da daha fazlasının olması durumunda birey ‘kırılgan’ olarak değerlendirilir (85).

Kırılganlığın değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan diğer bir yöntem ise Rockwood ve arkadaşları tarafından geliştirilen kırılganlık indeksi (*frailty index*) olup, bireyin yaş ile ilişkili durum ve komorbiditelerini değerlendirerek bir ‘kırılganlık indeksi’ hesaplanmasına dayalı olan ‘defisit birikim’ (*deficit*

accumulation) modelidir. Değerlendirilen popülasyon için belirlenen minimum 20 olası defisitten (semptom, bulgu, hastalık, maluliyet), her bir birey için kaç tanesinin mevcut olduğu belirlenerek hesaplanır ve 0 ile 1 arasında bir değer elde edilir (95).

2006 yılında Kanada’da Rolfson ve arkadaşları tarafından geliştirilerek geçerlik ve güvenilirliği gösterilen Edmonton Kırılgnlık Ölçeği (*Edmonton Frail Scale-EFS*), dokuz alanda testler ve sorular içerir. Kognitif bozulmayı ölçmek için ‘Saat Çizme’ testi, denge ve mobilitayı ölçmek için ‘Kalk ve Yürü’ testi ile fonksiyonel bağımsızlık, ruhsal durum, ilaç kullanımı, sosyal destek, beslenme, kontinans, komorbidite yükü, yaşam kalitesi ve sağlık algısı ile ilgili sorular içerir. 2017 yılında Perna ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, EFS’nin tüm alanlarda, geriatrik değerlendirmede kullanılan spesifik tarama yöntemleri ile kuvvetli ilişki gösterdiği saptanmıştır (96). 0 ve 17 arasında bir puanlama yapılan ölçekte, 17 puan en ileri derecede kırılgnlığı göstermektedir. EFS 5 dakikadan daha kısa bir sürede uygulanabilmesiyle diğer yöntemler arasında öne çıkmaktadır (11). Literatürde EFS’nin yüksek skorlarının; tüm nedenlere bağlı mortalite, hastanede yatış süresinde artış, olumsuz post-operatif sonuçlar, taburculuk sonrası deliryum sıklığında artış, akut koroner sendrom sonrası hospitalizasyon ve morbiditede artış, kalça kırığı cerrahisi sonrası post-operatif komplikasyonlar ve 6 ay takipte temel yaşam aktivitelerindeki olumsuz sonuçları predikte etmede başarılı olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (97-102). Edmonton Kırılgnlık Ölçeği’nin Türkçe versiyonunun ülkemizdeki geçerlik ve güvenilirlik çalışması Aygör ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılmıştır (12) (Ek-1).

2.2.4 Kırılgnlık Tedavisi

Kırılgnlık dinamik bir süreç olup, kırılgnlık düzeyleri arasında geçiş sıklıkla gözlenmektedir. 2006 yılında Gill ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 754 katılımcı 54 ay boyunca izlenerek Fried kriterlerine göre değerlendirilmiş, 434 (%57,6) katılımcının kırılgnlık durumları arasında en az bir geçiş yaptığı saptanmıştır. Daha ciddi bir kırılgnlık seviyesine geçiş daha sık olmakla birlikte, %23’ü daha düşük bir kırılgnlık seviyesine doğru olmuştur (103). Bu geçişler, kırılgnlığın geri döndürülemez bir süreç olmadığını ve önlenebileceğini ya da progresyonunun yavaşlatılabileceğini düşündürmektedir.

2013 yılında 6 uluslararası derneğin (*International Association of Gerontology and Geriatrics; Society on Sarcopenia, Cachexia, and Wasting Diseases; and the International Academy of Nutrition and Aging, European Union Geriatric Medicine Society American Medical Directors Association, American Federation for Aging Research*) bir araya gelerek yayınladığı konsensüs raporunda, tüm kırılğan yaşlılar için direnç egzersizleri ve aerobik egzersizler, kalori ve protein desteği, Vitamin D replasmanı ve kullanılan ilaçların gözden geçirilerek polifarmasinin azaltılması önerilmiştir. Ayrıca her hastaya spesifik olarak komorbiditelerin uygun tedavisi, görme ve duyma sorunlarının tedavisi, depresyon tedavisi gibi girişimler önerilmektedir (81).

2.3 Kanser ve Kırılğanlık İlişkisi

Kronolojik yaş, yalnız başına yaşlı hastalarda tedavi toleransını öngörmek için yeterli olmamaktadır. Yaşlı hastaların klinik çalışmalarda yeterince temsil edilmemesiyle birlikte, bu alandaki tedavi zorluklarını aşmak için, onkologların yaşla ilgili değişiklikleri ve risk altındaki hasta grubunu göz önünde bulundurması gerekmektedir. Hastanın komorbiditelerini, fonksiyonel durumunu, beslenme durumunu, kognitif bozulması olup olmadığını ve sosyal desteğini bir bütün halinde değerlendirmek amacıyla yapılan kapsamlı geriatrik değerlendirmeler, yaşlılar arasındaki farklılıkların anlaşılması ve tedavi yaklaşımının kişiselleştirilmesi açısından faydalı olacaktır (8). Uluslararası Geriatrik Onkoloji Derneği (*International Society of Geriatric Oncology-SIOG*) 2014 yılında yayımladığı konsensüs raporunda, yaşlı hastalarda geriatrik değerlendirme içinde fonksiyonel durum, komorbidite, kognisyon, ruhsal sağlık durumu, yorgunluk, sosyal durum ve destek, beslenme ve geriatrik sendrom varlığının değerlendirilmesini önermektedir (7).

Yaşlı bir kanser hastasında öncelik yaşam beklentisini ortaya koymak olmalıdır. Hastanın yaşı ve komorbiditeleri hesaba katılarak tahmin edilen yaşam süresi içerisinde kanser nedeniyle ölüm veya yaşam kalitesini düşürecek semptomlarla karşılaşması bekleniyorsa, tedavi planlanmalıdır (8, 104). Charlson Komorbidite İndeksi (*Charlson Comorbidity Index-CCI*) 1 yıllık sağkalımı, Yaşa Göre Düzeltilmiş Charlson Komorbidite İndeksi (*Charlson Age-Comorbidity Index-CACI*) ise 10 yıllık sağkalımı predikte etmek amacıyla kullanılan ölçeklerdir. 1987

yılında Charlson ve arkadaşları tarafından önerilen, daha sonra birden çok çalışma ile validasyonu yapılan ölçek, hastanın komorbiditelerinin ciddiyetine ve yaş olarak içinde bulunduğu dekada göre ağırlıklı olarak verilen puanlara dayanmaktadır (105-107) (Ek-2). Klinikte sıklıkla kullanılan bu ölçek, yol gösterici olmak bakımından faydalı olabilir.

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru hastaları performans durumuna göre 0-4 arasında puanlayarak gruplandıran bir ölçektir (108) (Ek-3). Onkoloji pratiğinde ve klinik çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Medikal onkologlar arasında genel eğilim özellikle küçük hücreli akciğer kanseri, yüksek dereceli lenfoma gibi kemosensitif tümörler dışında ECOG performans skoru 3 ve üzerindeki hastalara yoğun kemoterapi rejimleri vermemek şeklindedir. Yaşlı hastalar da tedavi planlanması öncesi performans açısından değerlendirilmelidir.

Yaşlı kanser hastalarında yapılacak kapsamlı geriatrik değerlendirme ile, standart öykü ve fizik muayene ile fark edilemeyecek defisitler saptanabilir. 1967 hastalık bir kohortu içeren bir çalışmada, %51,2 hastada kapsamlı geriatrik değerlendirme ile önceden bilinmeyen geriatrik problemler saptanmıştır. Bu çalışmada doktorların karar aşamasında değerlendirme sonuçlarını bildiği 1115 hastanın %25,7'sinde geriatrik sorunlara yönelik girişimler planlanmış, %25,3 hastada ise tedavi kararı geriatrik değerlendirmeden etkilenmiştir (109). 2012 yılında yayımlanan bir derlemede, gözden geçirilen çalışmaların kalitesinin çok yüksek olmadığı belirtilmekle birlikte; kırılabilirlik, beslenme durumu ve komorbiditelerin tüm nedenlere bağlı ölüm açısından, kırılabilirliğin kemoterapi toksisitesi açısından, kognitif bozulma ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulmanın tedavi tamamlanması açısından ve enstrümantal günlük yaşam aktivitelerinde bozulmanın ise perioperatif komplikasyonlar açısından prediktif olduğu gözlenmiştir (110).

Yaşlı popülasyonda bu değerlendirmelerin yanı sıra, hastaların tedaviden beklentileri, tercihleri ve yaşam kalitesinin göz önünde bulundurulması da önem taşımaktadır. 70 yaş üzeri yeni tanı akciğer kanseri hastalarda yapılan bir çalışmaya göre, hastaların %38,6'sı ciddi toksisiteye neden olabilecek yoğun kemoterapi rejimlerini, %18'i ise daha az yoğun olmak üzere yine aktif tedaviyi tercih etmiştir (111). Başka bir çalışmada ise yeni tanı 112 kanser hastasının %15,2'si tedaviyi

reddetmiştir. Tedaviyi reddetme yalnız yaşama, günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve erken hastalıkla ilişkilendirilmiştir (112).

2.3.1 Kemoterapi Toksisitesi ve Kırılabilirlik İlişkisi

Yaşlı kanser hastalarının kemoterapiden gençlerle benzer fayda gördüğü bilinmekle birlikte, özellikle hematolojik toksisite olmak üzere toksisitenin yaşlı popülasyonda daha sık olduğu görülmüştür (3, 20, 79, 80). Tedavi planlanması öncesi kapsamlı geriatrik değerlendirme önerilmekle birlikte, her onkoloji kliniğinde bu değerlendirmenin yapılması; gerek bu konuda özelleşmiş personel yetersizliği, gerek zaman kısıtlılığı nedeniyle mümkün olmamaktadır. Geriatriist sayısının yetersizliği de tabloya eklendiğinde, tedavi komplikasyonlarını ve toksisiteyi öngörmek için daha kolay uygulanan araçların gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Yaşlılarda kapsamlı geriatrik değerlendirme alanları ve kırılabilirlikle toksisite ilişkisini araştıran çalışmalar gözden geçirildiğinde; depresyon ve bağımlılığı (113), düşük kavrama gücünü (*grip strength*) (10), ruh sağlığı, sosyal destek ve komorbidite varlığını (114), hayat kalitesi ve depresyonu (115), komorbidite varlığı ve 3'ten fazla ilaç kullanımını (116) toksisite ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda ise kırılabilirlik ve geriatrik değerlendirme alanları toksisite ile ilişkilendirilememiştir (9, 117).

Literatürde yaşlılarda kemoterapi toksisitesini öngörmek amacıyla ortaya konan modeller mevcuttur. Bunlardan ilki, 2011 yılında Hurria ve arkadaşları tarafından yayımlanan, 500 hastalık CARG (*Cancer and Aging Research Group*) kohortu ile yapılan çalışmaya dayanan çalışmadır. Burada yaş $\geq$ 72 olması, gastrointestinal ya da genitoüriner kanser, standart doz kemoterapi, birden fazla kemoterapi ilacı kullanılması, hemoglobün değerinin erkeklerde 11 g/dL, kadınlarda 10 g/dL'nin altında olması, kreatinin klirensinin 34 mL/dk'nın altında olması, işitme bozukluğu, son 6 ay içinde bir ya da daha fazla düşme öyküsü, ilaçlarını yardımla alabilme/alamama, bir blok yürümede sınırlılık, fiziksel/emosyonel sağlık nedeniyle azalmış sosyal aktivite parametrelerinden alınan puanlara göre derece 3-5 toksisitenin tahmin edilebileceği gösterilmiş ve modelin validasyonu yapılmıştır (6, 118).

Bu konuda öne sürülen ikinci model, 2012 yılında Extermann ve arkadaşları tarafından yayımlanan çalışmada öne sürülen CRASH (*The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients*) skorudur. Bu modelde hematolojik ve non-hematolojik toksisite açısından risk göstergesi olan etmenler ayrı ayrı ifade edilmiştir. Diyastolik kan basıncının 72 mm-Hg üzerinde olması, enstrümantal günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılık, LDH (laktat dehidrogenaz) düzeyinin 459 U/L üzerinde olması ve kemoterapötiklere göre hesaplanan *Chemotox* değerinin yüksek olması hematolojik toksisite açısından prediktif olarak bulunmuştur. Non-hematolojik toksisite açısından ise ECOG performans skorunun yüksek olması, Mini-Mental Test skorunun (MMS) 30'un altında olması, *Mini Nutritional Assesment* (MNA) skorunun 28'in altında olması ve yine *Chemotox* değerinin yüksek olması prediktif olan faktörler olarak saptanmıştır (5).

2015 yılında Palumbo ve arkadaşları tarafından *International Myeloma Working Group* adına yayımlanan çalışmada ise multipl myelom hastalarının yaşı 75 ve altı, 76-80 ve 80 üzeri olarak gruplanmış, Charlson Komorbidite İndeksi, Günlük Yaşam Aktiviteleri ve Enstrümantal Günlük Yaşam Aktivitelerine göre oluşturulan skarlama sistemine göre hastalar '*fit*', '*intermediate fitness*' ve '*frail*' gruplarına ayrılmıştır. Kırılgan hastalarda derece 3 ve üzeri non-hematolojik toksisite ve tedavi kesilmesinin kümülatif insidansları daha yüksek olarak saptanmıştır (119).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Yapıldığı Yer

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Polikliniğinde yapılmıştır.

3.2 Araştırmanın Evreni, Örneklemi, Araştırma Grubu

Çalışmaya, 1 Eylül 2017 ile 15 Ocak 2018 tarihleri arasında Tıbbi Onkoloji polikliniğinde değerlendirilerek kanser tanısı konulmuş ve sitotoksik kemoterapi planlanarak Gündüz Tedavi Ünitesi'nde kemoterapi eğitimi almış olan, 65 yaş ve üzeri hastalardan çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve katılımcı olmayı aydınlatılmış onam ile kabul eden toplam 44 hasta dahil edilmiştir. Hastalarla ikinci ve üçüncü kemoterapi sikluslarını almaya geldiklerinde, ilk iki kemoterapi siklusunda görülen yan etkiler açısından tekrar görüşme yapılmış, görüşmeler 23 Şubat 2018'de tamamlanmıştır.

3.2.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 65 yaş ve üzeri
- Çalışmaya katılmayı kabul eden
- Sitotoksik kemoterapi protokolü başlanacak olan

3.2.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapi alacak olan hastalar
- Anket sorularına yanıt veremeyecek kognitif bozukluğu olan hastalar
- Edmonton Kırılganlık Ölçeği içeriğindeki fonksiyonel performansı değerlendirmek üzere yapılan yürüme testini gerçekleştiremeyecek fiziksel engeli olan hastalar

3.3 Yapılan Değerlendirme ve Testler

Hastalar bölümümüz Gündüz Tedavi Ünitesi'nde kemoterapi eğitimi aldıktan sonra kendilerine çalışma hakkında bilgi verilmiş, aydınlatılmış onam alınmış ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar ile polikliniğimizde görüşme yapılmıştır. Hastaların demografik bilgileri, medikal geçmişleri, ECOG performans skorları (Ek-

3), onkolojik tanı ve tedavi planları ile ilgili bilgiler kaydedilmiştir. Hastaların öykü ve komorbiditeleri dikkate alınarak Yaşa Göre Düzeltilmiş Charlson Komorbidite İndeksi (*Charlson Age-Comorbidity Index-CACI*) (Ek-2) skorları hesaplanmıştır.

3.4 Kırılganlık Değerlendirilmesi

Tüm hastalara Edmonton Kırılganlık Ölçeği (*Edmonton Frail Scale-EFS*) uygulanmıştır. Bu test geriatik değerlendirmenin alt başlıklarından yola çıkılarak oluşturulmuş, kırılganlık değerlendirilmesi için kullanılan, poliklinik koşullarında yaklaşık 5 dakika içinde uygulanabilen bir ölçektir. 17 puan üzerinden değerlendirilen katılımcılar aldıkları puana göre “Kırılgan Değil” (0-4), “Görünüşte İncinebilir” (5-6), “Hafif Kırılgan” (7-8), “Orta Kırılgan” (9-10) ve “Şiddetli Kırılgan” (11 puan ve üstü) olarak gruplanmıştır (Ek-1).

3.5 Laboratuvar İncelemeleri

Hastalardan kemoterapi öncesi rutin değerlendirme açısından daha önceden istenmiş olan hemoglobin, lökosit, trombosit, kreatinin, kan üre azotu, albümin, alanin aminotransferaz (ALT), LDH, total bilirubin ve direkt bilirubin değerleri kayıt edilmiştir.

3.6 Yan Etkilerin Takibi

Hastalar ikinci ve üçüncü kemoterapi kürlerini almak amacıyla Gündüz Tedavi Ünitesi'ne başvurduklarında kendileri ile tekrar görüşülerek, birinci ve ikinci siklustaki yan etkileri değerlendirilmiş ve CTCAE kriterlerine göre derecelendirilmiştir. Tedavileri bölümümüzde planlanan ancak kemoterapi uygulamaları başka bir hastanede yapılacak olan hastalara planlanan ikinci ve üçüncü kür öncesi, veri toplama sırasında kendilerinden alınmış olan telefon numaraları aracılığıyla ulaşılmış ve yan etkiler sorgulanmıştır. Hastaların ikinci ve üçüncü kür öncesi rutin olarak değerlendirilen hemoglobin, lökosit, nötrofil, trombosit ve kreatinin değerleri; yan etkilerin derecelendirilmesi amacıyla incelenmiştir.

3.7 İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics 24.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Öncelikle tanımlayıcı istatistikleri verilecek olan sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma ($\text{ortalama} \pm \text{SD}$) kullanılarak, normal dağılmayan değişkenler için ortanca, çeyrekler arası aralık (interquartile range: IQR) veya minimum ve maksimum değerleri kullanılarak verilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir.

Sayısal verilerin karşılaştırmaları normal dağılmayan bağımsız örneklerde Mann – Whitney U-testi ile, nominal ve ordinal verilerin karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapılmıştır. Normal dağılmayan EFS puanı, ordinal olan ECOG performans skoru ve CACI skorları arasındaki ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplanmıştır. Analizlerde p değerinin <0.05 olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tek değişkenli analizlerde belirlenen olası faktörler, yaş, cinsiyet, ECOG performans skoru gibi temel değişkenler ve literatürde toksisite açısından etkili olduğu gösterilmiş olan etkenler göz önüne alınarak derece 3 ve üzeri toksisitenin ortaya çıkmasındaki bağımsız prediktörleri incelemek için lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Model uyumu için Hosmer-Lemeshov Testi kullanılmıştır. Tip-1 hata düzeyi %5'in altında olan durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlanmıştır.

3.8 Etik Kurul Onayı

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 12 Eylül 2017 tarihinde (16969557 – 1283 Sayı ve GO 17/750 – 35 Karar No) etik açıdan uygun bulunmuştur (Ek-4).

4. BULGULAR

4.1 Tanımlayıcı İstatistikler

Çalışmaya, ilk defa sitotoksik kemoterapi alacak olan 44 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 24'ü erkek (%54,5), 20'si kadın (%45,5) ve ortalama yaş 70 olarak bulunmuştur (Tablo 4.1). Hastaların diğer sosyodemografik ve antropometrik özellikleri Tablo 4.1 ve Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Sigara içmeyi bir aydan uzun süredir bırakan hastalar 'bırakmış' olarak nitelendirilmiştir.

Tablo 4.1- Çalışma hastalarının sosyodemografik ve antropometrik özellikleri-1

	(n=44)
Yaş	70 (65-83)
Boy (cm)	163±12
Vücut ağırlığı (kg)	70±13
Vücut yüzey alanı (m²)	1,76±0,19
Beden kitle indeksi (kg/m²)	26,5±4,2
Cinsiyet	
Erkek	24 (%54,5)
Kadın	20 (%45,5)
Eğitim Durumu	
Okuryazar Değil	8 (%18,2)
İlkokul mezunu	12 (%27,3)
Ortaokul mezunu	7 (%15,9)
Lise mezunu	7 (%15,9)
Üniversite ve üstü	10 (%22,7)
Medeni Hali	
Evli	34 (%77,3)
Bekar	2 (%4,5)
Boşanmış/Dul	8 (%18,2)
Kategorik değişkenler sayı (%) olarak, normal dağılan sayısal değişkenler ortalama±SD olarak verilmiştir, normal dağılmayan sayısal değerler ortalama (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.	

Tablo 4.2- Çalışma hastalarının sosyodemografik ve antropometrik özellikleri-2

	(n=44)
Çalışma durumu	
Aktif çalışıyor	2 (%4,5)
Emekli	33 (%75)
Hiç çalışmamış	9 (%20,5)
Yaşadığı ortam	
Yalnız	2 (%4,5)
Eşiyle	33 (%75)
Akrabalarıyla	9 (%20,5)
Sigara öyküsü	
Var	27 (%61,4)
Aktif içiyor	10 (%22,7)
Bırakmış	17 (%38,6)
Yok	17 (%38,6)
Sigara paket-yıl	40 (28)
Alkol kullanım öyküsü	
Var	4 (%9,1)
Yok	40 (%90,9)
Kategorik değişkenler sayı (%) olarak, normal dağılan sayısal değişkenler ortalama±SD olarak verilmiştir, normal dağılmayan sayısal değerler ortanca (çeyrekler arası aralık-IQR) olarak verilmiştir.	

Hastaların komorbidite sayıları ortanca 2 (çeyrekler arası aralık-IQR:2), düzenli kullandıkları ilaç sayıları ise ortanca 3 (IQR:2) olarak saptanmıştır. Hastaların 27'sinde (%61,4) hipertansiyon, 11'inde (%25) diyabet, 7'sinde (%15,9) koroner arter hastalığı, 6'sında (%13,6) inkontinans olduğu görülmüştür. Diğer komorbiditelerin sıklığı Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3- Çalışma hastalarının komorbiditeleri ve düzenli kullandıkları ilaçların tanımlayıcı istatistikleri

Komorbidite sayısı	2 (2)
Düzenli kullanılan ilaç sayısı	2 (3)
Komorbiditeler	
Diabetes Mellitus	11 (%25)
Hipertansiyon	27 (%61,4)
Koroner arter hastalığı	7 (%15,9)
İnkontinans	6 (%13,6)
Depresyon	4 (%9,1)
Hipotiroidi	4 (%9,1)
Benign prostat hiperplazisi	4 (%9,1)
Hiperlipidemi	3 (%6,8)
Osteoporoz	2 (%4,5)
Kronik böbrek hastalığı	2 (%4,5)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	2 (%4,5)
Kategorik değişkenler sayı (%) olarak, normal dağılan sayısal değişkenler ortalama±SD olarak verilmiştir, normal dağılmayan sayısal değerler ortanca (çeyrekler arası aralık-IQR) olarak verilmiştir.	

Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi öncesi laboratuvar değerleri kan üre azotu haricinde normal dağılım göstermediğinden tablo 4.4'te ortanca (çeyrekler arası aralık) şeklinde gösterilmiştir. Kan üre azotu değeri ise normal dağılım gösterdiğinden ortalama±standart deviasyon şeklinde gösterilmiştir. Çalışmadaki hastalardan beşinin (%11,4) CKD-EPI formülüne göre hesaplanan GFR değerleri 60 mL/dk/1.73m² altında olarak saptanmıştır.

Tablo 4.4- Çalışma hastalarının tedavi öncesi laboratuvar değerleri

Hemoglobin (g/dL)	12,45 (2)
Lökosit ($\times 10^3 \mu\text{L}$)	8,4 (2,9)
Trombosit ($\times 10^3 \mu\text{L}$)	282 (127)
Kreatinin (mg/dL)	0,81 (0,39)
Kan üre azotu (mg/dL)	16,8 $\pm$ 6,1
Albümin (g/dL)	3,88 (0,47)
Alanin aminotransferaz (U/L)	16,5 (13)
Laktat dehidrogenaz (U/L)*	213 (55)
Total bilirubin (mg/dL)**	0,53 (0,28)
Direkt bilirubin (mg/dL)**	0,10 (0,06)
Normal dağılan sayısal değişkenler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir, normal dağılmayan sayısal değerler ortanca (çeyrekler arası aralık-IQR) olarak verilmiştir.	
*Laktat dehidrogenaz testi 30 hastadan gönderilmiştir.	
**Total ve direkt bilirubin testleri 42 hastadan gönderilmiştir.	

Hastaların kanser evrelerine göre dağılımı, 1 (%2,3) hasta evre I, 7 hasta (%15,9) evre II, 14 hasta (%31,8) evre III, 22 hasta (%50) evre IV şeklinde olmuştur (Tablo 4.5).

Tablo 4.5- Çalışma hastalarının kanser evrelerine göre dağılımı

Kanser Evre	(n=44)
I	1 (%2,3)
II	7 (%15,9)
III	14 (%31,8)
IV	2 (%50)

Çalışmaya dahil edilen hastaların 14'ünde (%31,8) akciğer kanseri, 6'sında (%13,6) kolorektal kanser, 4'ünde (%9,1) meme kanseri, 4'ünde (%9,1) mide kanseri görülmüştür. Daha nadir görülen diğer kanserler Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6- Çalışma hastalarının kanser türlerine göre dağılımı

Kanser Türü	(n=44)
Akciğer	14 (%31,8)
Kolorektal	7 (%15,9)
Meme	4 (%9,1)
Mide	4 (%9,1)
Endometrium	2 (%4,5)
Leiomyosarkom	2 (%4,5)
Lenfoma	2 (%4,5)
Mesane	2 (%4,5)
Mezotelyoma	1 (%2,3)
Özofagus	1 (%2,3)
Pankreas	1 (%2,3)
Prostat	1 (%2,3)
Safra kesesi	1 (%2,3)
Hepatosellüler	1 (%2,3)
Kolanjiyosellüler	1 (%2,3)

Hastaların 21'ine (%47,7) kemoterapi öncesi primer hastalığı nedeniyle cerrahi rezeksiyon yapıldığı öğrenilmiştir. Kemoterapi öncesi biri hastalık bölgesine, üçü ise metastazlarına yönelik palyatif radyoterapi olmak üzere 4 hastaya radyoterapi uygulanmıştır. Hastaların 22'sine (%50) küratif, adjuvan ya da neoadjuvan; 22'sine ise palyatif amaçlı tedavi planlanmıştır. 21 hastaya (%47,4) kemoterapi rejimleri standart dozda uygulanırken, 23 hastada (%52,3) çeşitli düzeylerde doz azaltıldığı saptanmıştır. Altı hastaya (%13,6) kemoterapi rejimi ile birlikte primer granülosit stimüle edici faktör (G-CSF) profilaksisi planlanmıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7- Çalışma hastalarının onkolojik tedavilerinin özellikleri

	(n=44)
Cerrahi rezeksiyon	21 (%47,7)
Radyoterapi öyküsü	4 (%9,1)
Tedavi amacı	
Küratif/Adjuvan/Neoadjuvan	22 (%50)
Palyatif	22 (%50)
Standart rejim/Azaltılmış doz	
Standart doz	21 (%47,7)
Azaltılmış doz	23 (%52,3)
Primer G-CSF profilaksisi planlanması	6 (%13,6)

Hastaların ECOG performans skoruna göre dağılımlarında; 21 (%47,7) hastanın performans skoru 0, 16 (%36,4) hastanın performans skoru 1, 4 (%9,1) hastanın performans skoru 2 ve 3 (%6,8) hastanın performans skoru 3 olarak gözlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında ECOG performans skoru 4 olan hasta yoktur (Tablo 4.8). Kırılganlık açısından yapılan değerlendirmelere göre, Edmonton Kırılganlık Ölçeği (*Edmonton Frail Scale-EFS*) alınan puanın ortancası 5 olmuştur. Hastaların EFS düzeylerine göre dağılımı Tablo 4.8’de gösterilmiştir. Hastaların daha önceden bilinen komorbiditeleri kullanılarak hesaplanan Yaşa Göre Düzeltilmiş Charlson Komorbidite İndeksi’ne göre (CACI) değerlendirmelerinde ise ortanca skor 3 olarak saptanmıştır (Tablo 4.9).

İlk iki kemoterapi siklusunda tüm hastalarda (%100) herhangi bir düzeyde olmak üzere yan etki ortaya çıkmıştır. Hastaların 22’sinde (%50) derece 3 ve üzerinde toksisite gözlenmiştir. Hastaların 8’inde (%18,2) yalnızca ilk siklusta, 1’inde (%2,3) yalnızca ikinci siklusta, 35’inde (%79,5) ise her iki siklusta toksisite izlenmiştir. Bir hastada (%2,3) yalnızca hematolojik toksisite, 13 hastada (%29,5) hem hematolojik hem non-hematolojik toksisite, 30 hastada (%68,2) ise yalnızca non-hematolojik toksisite ortaya çıkmıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.8- Çalışma hastalarının ECOG ve EFS dağılımları

	(n=44)
ECOG Performans Skoru	
0	21 (%47,7)
1	16 (%36,4)
2	4 (%9,1)
3	3 (%6,8)
4	-
EFS Düzeyi	
Kırılğan değil	17 (%38,6)
Görünüşte İncinebilir	15 (%34,1)
Hafif kırılğan	6 (%13,6)
Orta Kırılğan	6 (%13,6)
Şiddetli Kırılğan	-
Kategorik değişkenler sayı (%) olarak verilmiştir.	

Tablo 4.9- Çalışma hastalarının CACI ve EFS skorları

Charlson Komorbidite İndeksi (CACI) Skoru	3 (2-5)
EFS Puanı	5 (2-10)
Normal dağılmayan sayısal değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.	

On dört hastada (%31,8) tedavi ertelenmesine, 7 hastada (%15,9) doz azaltılmasına, 5 hastada ise (%11,4) kemoterapi rejiminde değişiklik yapılmasına gerek duyulmuştur. İki hasta ilk siklus, bir hasta ise ikinci siklus sonrası kaybedilmiştir (Derece 5 toksisite). Bir hastanın ise ikinci siklus sonrası tedavisi kesilmiştir (Tablo 4.9). Tedavisi kesilen ve kaybedilen hastalar; ertelenme, doz değişikliği ve ilaç değişikliği analizlerinden çıkarılmıştır. Hastalarda meydana gelen en ciddi hematolojik ve non-hematolojik toksisitelerinin derecelerine göre dağılımı Tablo 4.11 ve Tablo 4.12’de gösterilmiştir.

44 hastada iki siklуста toplam 170 yan etki kayıt altına alınmıştır. En sık görülen yan etki alopesi olmuştur. Bunu nötrofil sayısının düşmesi, enfeksiyon, nöropati, diyare, halsizlik ve bulantı izlemiştir. Bir hastada akut koroner sendrom, bir hastada ise serebrovasküler olay gelişmiştir (Tablo 4.13)

Tablo 4.10- Çalışma hastalarında ortaya çıkan toksisite verileri

	(n=44)
Toksisite gelişen hastalar	44 (%100)
≥ Derece 3 toksisite gelişen hastalar	22 (%50)
Toksisitenin geliştiği siklus	
Siklus 1 ve 2	35 (%79,5)
Siklus 1	8 (%18,2)
Siklus 2	1 (%2,3)
Hematolojik/Non-hematolojik toksisite	
Yalnızca non-hematolojik	30 (%68,2)
Non-hematolojik+Hematolojik	13 (%29,5)
Yalnızca hematolojik	1 (%2,3)
Tedavi ertelenmesi	14 (%31,8)
İlaç Değişikliği	5 (%11,4)
Doz Değişikliği	7 (%15,9)
Tedavi Kesilmesi/Ölüm	4 (%9,1)

Tablo 4.11- Çalışma hastalarında görülen en ciddi toksisite düzeyleri

Her hastada görülen en ciddi toksisite düzeyleri	(n=44)
Derece 1	5 (%11,4)
Derece 2	17 (%38,6)
Derece 3	13 (%29,5)
Derece 4	6 (%13,6)
Derece 5	3 (%6,8)

Tablo 4.12- Çalışmaya dahil edilen ve hematolojik toksisite görülen hastalarda görülen en ciddi hematolojik toksisite düzeyleri

Görülen en ciddi hematolojik toksisite düzeyleri	(n=14)
Derece 2	4 (%28,6)
Derece 3	4 (%28,6)
Derece 4	4 (%28,6)
Derece 5	2 (%14,3)

Tablo 4.13- Çalışma boyunca gözlenen yan etkiler ve sıklıkları

	(n=170)		(n=170)
Alopesi	21 (%12,4)	Trombositopeni	3 (%1,8)
Nötrofil sayısının düşmesi	15 (%8,8)	Baş dönmesi	3 (%1,8)
Enfeksiyon	15 (%8,8)	Larinks ödemi	2 (%1,2)
Nöropati	14 (%8,2)	Ekstravazasyon	2 (%1,2)
Diare	12 (%7,1)	Düşme	1 (%0,6)
Halsizlik	12 (%7,1)	Hematüri	1 (%0,6)
Bulantı	9 (%5,3)	Ölüm (Nedeni bilinmeyen)	1 (%0,6)
Kusma	8 (%4,7)	İdrar retansiyonu	1 (%0,6)
Akut böbrek hasarı	7 (%4,1)	Patolojik fraktür	1 (%0,6)
Mukozit	7 (%4,1)	Üriner obstrüksiyon	1 (%0,6)
İştahsızlık	7 (%4,1)	Hipokalemi	1 (%0,6)
Ağrı/Artralji	6 (%3,5)	Serebrovasküler olay	1 (%0,6)
Konstipasyon	4 (%2,4)	Arteriyal emboli	1 (%0,6)
Döküntü	4 (%2,4)	Akut koroner sendrom	1 (%0,6)
Anemi	4 (%2,4)	İdrar retansiyonu	1 (%0,6)
Hiponatremi	3 (%1,8)		

4.2 Tek Değişkenli Analizler

Erkek ve kadın hastalar arasında; bazı sosyodemografik-antropometrik özellikler ve laboratuvar değerlerinde iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Her iki cinsiyet arasında görülen kanser türleri arasında anlamlı fark saptanmış, bu fark on dört akciğer kanseri tanılı hastanın on ikisinin erkek olmasına bağlanmıştır ($p=0,026$). Kırılgenlik, ECOG skoru ve toksisite gelişimi açısından iki cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. İstatistiksel olarak fark görülen özellikler Tablo 4.14 ve Tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.14- Cinsiyete göre fark saptanan bulgular-1

	Erkek (n=24)	Kadın (n=20)	p
Medeni Hali			0,005*
Evli	23 (%95,8)	11 (%55)	
Bekar	-	2 (%10)	
Boşanmış/Dul	1 (%4,2)	7 (%35)	
Çalışma Durumu			0,001*
Aktif çalışıyor	2 (%8,3)	-	
Emekli	22 (%91,7)	11 (%55)	
Hiç çalışmamış	-	9 (%45)	
Yaşadığı ortam			0,017*
Yalnız	-	2 (%10)	
Eşiyle	22 (%91,7)	11 (%55)	
Akrabalarıyla	2 (%8,3)	7 (%35)	
Sigara kullanım öyküsü	21 (%87,5)	6 (%30)	<0,001*
Hipertansiyon	11 (%45,8)	16 (%80)	0,030*¹
Koroner arter hastalığı	7 (%29,2)	-	0,011*¹
*İstatistiksel olarak anlamlı ¹ Fisher testi kullanılmıştır			

Tablo 4.15- Cinsiyete göre fark saptanan bulgular-2

	Erkek (n=24)	Kadın (n=20)	
Boy (cm)	171±7	153±10	<0,001*
Vücut ağırlığı (kg)	74±13	65±11	0,016*
Vücut yüzey alanı (m²)	1,86±0,15	1,63±0,16	<0,001*
Lökosit (x10³µL)	9,2 (3)	7,5 (3)	0,048*
Kreatinin (mg/dL)	0,94 (0,28)	0,66 (0,18)	0,001*
Kan üre azotu (mg/dL)	19,2 (8,3)	13,5 (7,7)	0,016*
Kanser Evresi			0,017*
1	-	1 (%5,6)	
2	2 (%8,3)	4 (%22,2)	
3	5 (%20,8)	9 (%50)	
4	17 (%70,8)	4 (%22,2)	
Tedavi amacı			0,002*
Küratif	7 (%29,2)	15 (%75)	
Palyatif	17 (%70,8)	5 (%25)	
*İstatistiksel olarak anlamlı			

Hastaları eğitim durumuna göre; okuryazar olmayanlar, ilkokul ve ortaokul mezunları bir grupta (<Lise), lise ve üzeri eğitim alanlar (≥Lise) diğer grupta olacak şekilde iki gruba ayrıldığında, eğitilmiş grupta ortalama yaşın (p=0,019) ve EFS puanının (p=0,04) daha düşük olduğu saptanmıştır. İki grubun çalışma durumları (p=0,028) ve ECOG performans skorları (p=0,048) arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 4.16).

Hastalar hematolojik toksisite gelişip gelişmemesi açısından gruplandırıldığında, değerlendirdiğimiz değişkenler arasında yalnızca sigara kullanım öyküsü ile hematolojik toksisite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,032). Alt gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, farkı yaratan grubun sigara öyküsü olmayanlar olduğu görülmüştür. Radyoterapi öyküsü açısından ise fark saptanmamıştır. (Tablo 4.17).

Tablo 4.16- Hastaların eğitim durumuna göre fark saptanan bulgular

	<Lise (n=27)	≥Lise (n=17)	p
Yaş	71 (4)	68 (4)	0,019*
EFS Puanı	5 (3)	4 (2)	0,040*
Çalışma Durumu			0,028*
Aktif çalışıyor	1 (%3,7)	1 (%5,9)	
Emekli	17 (%63)	16 (%94,1)	
Hiç çalışmamış	9 (%33,3)	-	
ECOG Performans Skoru			0,048*
0	9 (%33,3)	12 (%70,6)	
1	14 (%51,9)	2 (%11,8)	
2	2 (%7,4)	2 (11,8)	
3	2 (%7,4)	1 (%5,9)	
Kategorik değişkenler sayı (%) olarak, normal dağılmayan sayısal değerler ortanca (çeyrekler arası aralık-IQR) olarak verilmiştir. *İstatistiksel olarak anlamlı			

Tablo 4.17- Hematolojik toksisite gözlenen ve gözlenmeyen hastaların sigara ve radyoterapi öyküsü durumları

	Hematolojik toksisite gelişen hastalar (n=14)	Hematolojik toksisite gelişmeyen hastalar (n=30)	p
Sigara öyküsü			0,032*
Aktif içen	6 (%42,9)	4 (%13,3)	
Bırakmış	6 (%42,9)	11 (%36,7)	
Yok	2 (%14,3)	15 (%50)	
Radyoterapi			0,880¹
Var	3 (%21,4)	1 (%3,3)	
Yok	11 (%78,6)	29 (%96,7)	
*İstatistiksel olarak anlamlı. ¹ Fisher testi kullanılmıştır			

Hastaları tedavi amacına göre (küratif/adjuvan/neoadjuvan veya palyatif) gruplandırdığımızda; palyatif grupta ağırlığın erkeklerde, sigara kullananlarda, hipertansiyonu olmayan, cerrahi yapılmayan, kanser evresi ileri ve ilaç değişikliği yapılmayanlarda olduğu gözlenmiştir. İki grup arasında kırılgenlik, ECOG performans skoru, en ciddi toksisite, en ciddi hematolojik toksisite, tedavi kesilmesi/ölüm, ilaç değişikliği yapılması ve tedavi ertelenmesi değişkenleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Kanser türlerine göre tedavinin küratif/adjuvan/neoadjuvan olma durumu değerlendirildiğinde, palyatif tedavi alanların ağırlıklı olarak akciğer kanseri hastaları olduğu görülmüştür ($p=0,040$). Bahsedilen sonuçların tanımlayıcı istatistikleri ve p değerleri Tablo 4.18’de gösterilmiştir.

Tablo 4.18- Tedavinin küratif ya da palyatif amaçlı olmasına göre hasta, tedavi ve toksisite özelliklerinin karşılaştırılması

	Küratif/Adjuvan/ Neoadjuvan (n=22)	Palyatif (n=22)	p
Cinsiyet			0,002*
Erkek	7 (%31,8)	17 (%77,3)	
Kadın	15 (%68,2)	5 (%22,7)	
Sigara öyküsü			0,030*
Var	10 (%45,5)	17 (%77,3)	
Yok	12 (%54,5)	5 (%22,7)	
Hipertansiyon			0,012*,1
Var	18 (%81,8)	9 (%40,9)	
Yok	4 (%18,2)	13 (%59,1)	
Kanser Evresi			<0,001*
I	1 (%4,5)	-	
II	7 (%31,8)	-	
III	11 (%50)	3 (%13,6)	
IV	3 (%13,6)	19 (%86,4)	
Cerrahi			<0,001*
Evet	16 (%72,7)	5 (%22,7)	
Hayır	6 (%27,3)	17 (%77,3)	
En ciddi toksisite			1,000
Derece <3	11 (%50)	11 (%50)	
Derece ≥3	11 (%50)	11 (%50)	

Tablo 4.18-Devam- Tedavinin küratif ya da palyatif olma durumuna göre hasta, tedavi ve toksisite özelliklerinin karşılaştırılması

	Küratif/Adjuvan/ Neoadjuvan (n=22)	Palyatif (n=22)	p
En ciddi hematolojik toksisite (n=14)			1,000 ¹
Derece <3	2 (%28,6)	2 (%28,6)	
Derece ≥3	5 (%71,4)	5 (%71,4)	
Ertelenme²			1,000
Var	7 (%35)	7 (%35)	
Yok	13 (%65)	13 (%65)	
İlaç Değişikliği²			0,047*,¹
Var	5 (%25)	-	
Yok	15 (%75)	20 (%100)	
Doz Değişikliği²			1,000 ¹
Var	4 (%20)	3 (%15)	
Yok	16 (%80)	17 (%85)	
Tedavi Kesilmesi/Ölüm			1,000 ¹
Var	2 (%4,5)	2 (%4,5)	
Yok	20 (%45,5)	20 (%45,5)	
Kanser Türü			0,040*
Akciğer	2 (%9,1)	12 (%54,5)	
Endometrium	2 (%9,1)	-	
Hepatosellüler	-	1 (%4,5)	
Kolanjiyosellüler	-	1 (%4,5)	
Kolorektal	4 (%18,2)	3 (%13,6)	
Leiomyosarkom	1 (%4,5)	1 (%4,5)	
Lenfoma	2 (%9,1)	-	
Meme	4 (%18,2)	-	
Mesane	2 (%9,1)	-	
Mezotelyoma	1 (%4,5)	-	
Mide	2 (%9,1)	2 (%9,1)	
Özofagus	1 (%4,5)	-	
Pankreas	-	1 (%4,5)	
Prostat	-	1 (%4,5)	
Safra kesesi	1 (%4,5)	-	
*İstatistiksel olarak anlamlı			
¹ Fisher testi kullanılmıştır.			
² Tedavisi kesilen veya ölen 4 hasta analize dahil edilmemiştir (n=40)			

Kemoterapi rejiminin standart dozlarda ya da azaltılmış doz olarak uygulanması açısından hastaları gruplandırdığımızda, yalnızca Kapesitabin kullanan hastalarda daha sıklıkla doz azaltıldığı saptanmıştır ($p=0,023$). Doz azaltılmış tedavilerde, standart tedavilere göre toksisite profili açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.19).

Edmonton Kırılgnlık Ölçeği'ne göre 'kırılgn değil' ve 'görünüşte incinebilir' olanlar "dinç" (EFS:0-6), 'hafif kırılgn' ve 'orta kırılgn' olanlar "kırılgn" (EFS:7-10) olarak gruplandırıldığında, kırılgn olanların ortalnca yaşının kırılgn olmayanlara göre daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0,005$). Kırılgn olanların Yaş Göre Düzeltilmiş Charlson Komorbidite İndeksi skorlarının daha yüksek olduğu ($p=0,040$) ve iki grubun ECOG performans skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p=0,015$) saptanmıştır. İki grup arasında kemoterapi amacı, dozu ve toksisite profili açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur (Tablo 4.20).

Edmonton Kırılgnlık Ölçeği'nden alınan puan, ECOG performans skoru ve CACI skoru arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde, EFS puanıyla ECOG performans skoru arasında ($r=0,585$, $p<0,001$) ve EFS puanıyla CACI arasında ($r=0,383$, $p=0,010$) orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Hastalar görülen en ciddi toksisitenin derece 3'ün altında veya derece 3 ve üzerinde olmasına göre iki gruba ayrıldığında, derece 3 ve üzerinde toksisite gelişenlerde ortalnca sigara miktarının daha az ($p=0,008$) ve ortalnca CACI skorlarının daha düşük olduğu ($p=0,038$) gözlenmiştir. Bunun dışında derece 3 ve üzeri toksisite gelişimiyle yaş, cinsiyet, kemoterapi amacı, kemoterapi dozu, ECOG performans skoru, primer G-CSF profilaksisi veya diğr laboratuvar parametreleri arasında bir ilişki gösterilememiştir (Tablo 4.21).

Üç hastada tedavi ertelenmesi, iki hastada da doz azaltılması derece 2 toksisiteler nedeniyle gerçekleşmiştir. Bu nedenle tedavi ertelenmesi ve ilaç değışikliğı ile derece 3 ve üzeri toksisite arasında beklendiğı şekilde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmakla birlikte, aynı ilişki doz azaltılmasıyla toksisite ciddiyeti arasında gösterilememiştir ($p=0,211$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.19- Tedavinin standart doz veya azaltılmış doz olmasına göre hasta, tedavi ve toksisite özelliklerinin karşılaştırılması

	Standart Doz (n=21)	Azaltılmış doz (n=23)	p
Sigara paket-yıl	30 (25)	45 (45)	0,042*
ALT (U/L)	18 (11)	13 (10)	0,042*
Kemoterapi amacı			0,365
Küratif	12 (%57,1)	10 (%43,5)	
Palyatif	9 (%42,9)	13 (%56,5)	
Primer G-CSF profilaksisi			0,448
Planlanan	2 (%9,5)	4 (%17,4)	
Planlanmayan	19 (%90,5)	19 (%82,6)	
Kapesitabin			0,023*.¹
Kapesitabin alanlar	1 (%4,8)	8 (%34,8)	
Kapesitabin almayanlar	20 (%95,2)	15 (%65,2)	
Akut böbrek hasarı			1,000 ¹
Gelişen	3 (%14,3)	4 (%17,4)	
Gelişmeyen	18 (%85,7)	19 (%82,6)	
En ciddi toksisite			0,763
Derece <3	11 (%52,4)	11 (%47,8)	
Derece ≥3	10 (%47,6)	12 (%52,2)	
En ciddi hematolojik toksisite (n=14)			1,000 ¹
Derece <3	2 (%28,6)	2 (%28,6)	
Derece ≥3	5 (%71,4)	5 (%71,4)	
Ertelenme²			0,273
Var	5 (%26,3)	9 (%42,9)	
Yok	14 (%73,7)	12 (%57,1)	
İlaç Değişikliği²			0,654 ¹
Var	3 (%15,8)	2 (%9,5)	
Yok	16 (%84,2)	19 (%90,5)	
Doz Değişikliği²			0,412 ¹
Var	2 (%10,5)	5 (%23,8)	
Yok	17 (%89,5)	16 (%76,2)	
Tedavi Kesilmesi/Ölüm			1,000 ¹
Var	2 (%9,5)	2 (%8,7)	
Yok	19 (%90,5)	21 (%91,3)	
Kategorik değişkenler sayı (%) olarak normal dağılmayan sayısal değerler ortanca (çeyrekler arası aralık-IQR) olarak verilmiştir. *İstatiksel olarak anlamlı ¹ Fisher testi kullanılmıştır. ² Tedavisi kesilen veya ölen 4 hasta analize dahil edilmemiştir (n=40)			

Tablo 4.20- Edmonton Kırılgnlık Ölçeği'ne göre kırılgn olup olmama durumuna göre hasta, tedavi ve toksisite özelliklerinin karşılaştırılması

	Dinç (n=32)	Kırılgn (n=12)	p
Yaş	69 (4)	73 (6)	0,005*
ECOG performans skoru			0,015*
0	19 (%63,3)	2 (%16,7)	
1	11 (%36,7)	5 (%41,7)	
2	1 (%3,13)	3 (%25)	
3	1 (%3,13)	2 (%16,7)	
CACI	3 (2-4)	3 (2-5)	0,040*
Kemoterapi amacı			0,498
Küratif/Adjuvan/Neoadjuvan	17 (%53,1)	5 (%41,7)	
Palyatif	15 (%46,9)	7 (%58,3)	
Kemoterapi dozu			0,853
Standart doz	15 (%46,9)	6 (%50)	
Azaltılmış doz	17 (%53,1)	6 (%50)	
En ciddi toksisite			0,310 ¹
Derece <3	14 (%43,7)	8 (%66,7)	
Derece ≥3	18 (%56,3)	4 (%33,3)	
En ciddi hematolojik toksisite (n=14)			0,520 ¹
Derece <3	2 (%20)	2 (%50)	
Derece ≥3	8(%80)	2 (%50)	
Ertelenme²			1,000 ¹
Var	11 (%36,7)	3 (%30)	
Yok	19 (%63,3)	7 (%70)	
İlaç Değişikliği²			0,306 ¹
Var	5(%16,7)	-	
Yok	25 (%83,3)	10 (%100)	
Doz Değişikliği²			0,656 ¹
Var	6 (%20)	1 (%10)	
Yok	24 (%80)	9 (%90)	
Tedavi Kesilmesi/Ölüm			0,297 ¹
Var	2 (%6,3)	2 (%16,7)	
Yok	30 (%93,7)	10 (%83,3)	

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak normal dağılmayan sayısal değerler ortanca (çeyrekler arası aralık-IQR) ya da ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

*İstatiksel olarak anlamlı ¹Fisher testi kullanılmıştır.

² Tedavisi kesilen veya ölen 4 hasta analize dahil edilmemiştir (n=40)

Tablo 4.21- Karşılaştıkları en ciddi toksisitenin Derece 1-2 ya da Derece 3 ve üzeri olması durumuna göre hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

	En ciddi toksisite <Derece 3 (n=22)	En ciddi toksisite ≥Derece 3 (n=22)	P
Yaş	70 (6)	69 (7)	0,465
Sigara öyküsü			0,610
Aktif içen	4 (%18,2)	6 (%27,3)	
Bırakmış	8 (%36,4)	9 (%40,9)	
Yok	10 (%45,4)	7 (%31,8)	
Sigara paket-yıl	50 (20-200)	30 (5-100)	0,008*
CACI	3 (2-5)	3 (2-4)	0,038*
Kreatinin (mg/dL)	0,74 (0,32)	0,88 (0,49)	0,205
Cinsiyet			0,545
Erkek	13 (%59,1)	11 (%50)	
Kadın	9 (%10,9)	11 (%50)	
Kemoterapi amacı			1,000
Küratif/Adjuvan/Neoadjuvan	11 (%50)	11 (%50)	
Palyatif	11 (%50)	11 (%50)	
Kemoterapi dozu			0,763
Standart doz	11 (%50)	10 (%45,5)	
Azaltılmış doz	11 (%50)	12 (%54,5)	
Primer G-CSF profilaksisi			0,185 ¹
Planlanan	1 (%4,6)	5 (%22,7)	
Planlanmayan	21 (%95,5)	17 (%77,3)	
ECOG			0,652
0	11 (%50)	10 (%45,5)	
1	9 (%10,9)	7 (%31,8)	
2	1 (%4,6)	3 (%13,6)	
3	1 (%4,6)	(%18,2)	
Ertelenme²			0,003*¹
Var	3 (%13,6)	11 (%61,1)	
Yok	19 (%86,4)	7 (%38,9)	
İlaç Değişikliği²			0,013*¹
Var	-	5 (%27,8)	
Yok	22 (%100)	13 (%72,2)	
Doz Değişikliği²			0,211 ¹
Var	2 (%9,1)	5 (%27,8)	
Yok	20 (%90,9)	13 (%72,2)	
Kategorik değişkenler sayı (%) olarak normal dağılmayan sayısal değerler ortanca (çeyrekler arası aralık-IQR) ya da ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.			
*İstatistiksel olarak anlamlı ¹ Fisher testi kullanılmıştır.			
² Tedavisi kesilen veya ölen 4 hasta analize dahil edilmemiştir (n=40)			

4.3 Lojistik Regresyon Analizi

Tek değişkenli analizlerde belirlenen olası faktörler, yaş, cinsiyet, ECOG performans skoru gibi temel değişkenler ve literatürde toksisite açısından etkili olduğu gösterilmiş olan etkenlerin göz önüne alındığı bir model oluşturuldu. Bu model ile, derece 3 ve üzeri toksisite olasılığını öngören bağımsız etkenleri incelemek için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde ortaya konulan p değerleri daha önce belirtilmiş olan (Bkz. Tablo 4.19) yaş, cinsiyet, komorbidite (0,1 ve ≥ 2 şeklinde oluşturulan gruplama), ECOG performans skoru, Edmonton Kırılgnlık Ölçeği'ne göre "dinç" (EFS:0-6) ve "kırılgn" (EFS:7-10) olarak belirlenen gruplama, kreatinin düzeyi ve kemoterapi rejiminin standart ya da azaltılmış doz olarak verilmesi modele dahil edildi. Sonuç olarak kadın cinsiyetin, Edmonton Kırılgnlık Ölçeği'ne göre "kırılgn" grupta olmanın ve kreatinin düzeyindeki artışın getirdiği rölatif riskler, %95 güven aralığı ile belirtildi (Tablo 4.22).

Tablo 4.22- Derece 3 ve üzeri toksisite gelişme riskini belirleyen bağımsız risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	RR	%95 GA	p
Kadın cinsiyet	6,5	1,0 - 42,4	0,051
EFS'ye göre "kırılgn" grupta olmak (EFS>6)	15,4	1,2 - 189,6	0,033
Kreatinindeki her 1 mg/dl artış	47,0	1,1 - 1980,9	0,044
RR: Rölatif risk GA: Güven aralığı			

5. TARTIŞMA

Kırılğanlığın ve kemoterapi öncesi klinik faktörlerin toksisitesiyle ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bu çalışmada, tüm hastalarla tedavi öncesi görüşme yapılarak medikal geçmiş ve tedavi planıyla ilgili özellikler kayıt altına alınmış, kırılğanlık değerlendirmesi Edmonton Kırılğanlık Ölçeği ile yapılmıştır. Hastalar iki kemoterapi siklusu boyunca takip edilerek gelişen toksisite gözlenmiş ve derecelendirilmiştir. Edmonton Kırılğanlık Ölçeği'nin toksisite öngörülmesi amacıyla kullanımı açısından yeterli kanıt elde edilememiştir. Bununla birlikte sigara öyküsü ve hematolojik yan etki sıklığı arasında ilişki görülmüştür. Yaşlı hastalarda düşük dereceli kemoterapi toksisitesi ile doz azaltımı arasında ilişki olabileceğine dair bulgular gözlenmiştir.

Giderek artan yaşlı popülasyonla birlikte, tıbbi onkoloji kliniğinde yaşlı hastaların kemoterapi toleranslarını ve toksisite gelişim risklerini öngörmenin önemi giderek artmaktadır. Aynı zamanda ülkemizde bu kliniklerin yoğunluğu ve hasta sayısının fazlalığı, kliniklerle entegre çalışan geriatri merkezlerinin bulunmaması nedeniyle, hastalara rutin olarak kapsamlı geriatrik değerlendirme yapılması mümkün olmamaktadır. Bu nedenle olası toksisiteyi öngörmek için kolay uygulanan ve geçerli bir araç bulma ihtiyacı mevcuttur.

Geriatrik değerlendirmenin çeşitli alt alanlarının kemoterapi toksisitesi ile ilişkisini gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte, klinikte kullanılmakta olan kırılğanlık ölçeklerini kemoterapi toksisitesi ile ilişkilendiren az sayıda çalışma mevcuttur.

Bu çalışmada Türkçe geçerlik ve güvenilirliği gösterilmiş olan, klinikte de pratik ve hızlı uygulanması nedeniyle sıklıkla kullanılan Edmonton Kırılğanlık Ölçeği'nin (EFS) kemoterapi toksisitesini öngörmek açısından kullanımı değerlendirilmiştir. Aynı zamanda hastaların sosyodemografik özellikleri ve kemoterapi doz ve amaçlarının toksisiteyle ilişkisi de gözden geçirilmiştir. Literatürde EFS ile kırılğanlık açısından değerlendirilen hastaların yan etki profillerini gözlemleyen başka çalışma bulunmamaktadır.

Literatürdeki çalışmalarda genellikle tedavi modifikasyonuna yol açması nedeniyle derece 3 ve üzerindeki toksisite kayıt altına alınmakta ve değerlendirilmektedir. 2014 yılında Kalsi ve arkadaşları tarafından yayımlanan bir

çalışmada ise, derece 1 ve 2 toksisitenin çalışmaya katılan 108 hastanın 21'inde (%19,4) tedavi modifikasyonuna, 8'inde ise tedavi kesilmesine (% 8,3) yol açtığı gözlenmiştir (4). Bizim çalışmamızda ise derece 1 ve 2 toksisite de kayıt altına alınmıştır. Kırk dört hastanın üçünde tedavi ertelenmesi, iki hastada da doz azaltılması derece 2 toksisite nedeniyle gerçekleşmiştir. Bu nedenle doz azaltılmasıyla toksisite ciddiyeti arasında beklendiği şekilde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilememiştir. Bu da düşük düzeyli toksisitenin de yaşlı hastalarda tedavi modifikasyonuna neden olduğu hipotezini desteklemektedir.

Bu çalışmada, katılan hastaların tamamında çeşitli düzeylerde toksisite saptanmış, hastaların %50'sinde ise derece 3 ve üzeri toksisite izlenmiştir. Düşük dereceli toksisitelerin de kaydedildiği Kalsi ve arkadaşlarının çalışmasında tüm derecelerde toksisite %93,5 , derece 3 ve üzeri toksisite ise %50,9 olarak gözlenmiştir (4). Geniş kohortlu diğer çalışmalarda ise derece 3 ve üzeri toksisite %58 (118), %53,2 (6, 120), %64 (5) olarak saptanmıştır.

Çalışmada hastaların gözlendiği iki siklus boyunca, bir hastada sadece ikinci siklusta toksisite görülmüştür. Diğer tüm hastalarda toksisite ilk siklusta veya her iki siklusta da ortaya çıkmıştır. Literatürde bu dağılımla ilişkili özellikle hematolojik toksisiteleri değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Crawford ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yayımlanan bir çalışmada; çeşitli kanser türleri nedeniyle kemoterapi alan, %37,1'i 65 yaş ve üzeri olan 2962 hastada, febril nötropenilerin %58,9'u, febril nötropeni (Mutlak nötrofil sayısı<1000/mm³ + ateş/enfeksiyon) ya da ciddi nötropenilerin (Mutlak nötrofil sayısı<500/mm³) %68,8'i ilk siklusta gerçekleşmiştir (121). 2003 yılında Lyman ve arkadaşları tarafından yayımlanan ve non-Hodgkin lenfoma hastaları ile yapılan çalışmaya göre, ortaya çıkan nötropenik ateş epizodlarının 65 yaş altındaki hastalarda %52'si, 65 yaş üzerindeki hastalarda ise %62'si ilk siklusta ortaya çıkmış; bu oran ilerleyen sikluslarda giderek azalmıştır (122). 2011 yılında yayımlanan ve CRASH skorunun ortaya konduğu çalışmanın kohortunda bulunan 223 hastanın dahil edildiği bir çalışmada da; ilk siklusta derece 4 nötropeni görülen hastaların %59'unda, görülmeyen hastaların ise yalnızca %10'unda ikinci ve daha sonraki sikluslarda derece 4 nötropeni ortaya çıktığı gözlenmiştir (123). 2007 yılında yayımlanan ve 70 yaş ve üzerindeki hastaların dahil edildiği bir çalışmada da benzer şekilde ciddi nötropeni ve febril nötropeni ataklarının çoğu ilk siklusta

görülmüştür (124). Bu çalışmadaki bulgular, toksisitenin ortaya çıktığı siklus açısından literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Cinsiyete göre yapılan analizlerde, palyatif amaçlı tedavi ve evre IV hastalık erkeklerde daha sık görülmüştür. Bunun nedeni erkeklerde sigara öyküsü ve akciğer kanserinin sık olması ile akciğer kanserinin daha ileri evrelerde tanı almasına bağlanmıştır. Çalışmadaki on dört akciğer kanseri hastasının on ikisi erkektir ve üçü evre III, dokuzu ise evre IV akciğer kanseridir. Sigara öyküsü ise erkeklerin %87,5'unda, kadınların ise %30'unda mevcuttur.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre, Avrupa'da erkeklerde akciğer kanseri tüm kanserlerin %15,9'unu oluşturmaktadır ve prostat kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanserdir. Kadınlarda ise %12,7'lik yüzdeyle, meme kanseri ve kolorektal kanserden sonra en sık görülen üçüncü kanserdir (125). Khakwani ve arkadaşları tarafından *National Lung Cancer Audit* verilerine dayanarak yapılan çalışmaya göre, 2004-2010 yılları arasında İngiltere'de akciğer kanseri tanısı alan 120.745 hastanın %58'i erkektir ve %32'si evre IV akciğer kanseridir (126). 2011 yılında yayınlanan ve ABD verilerine dayanan bir çalışmada ise akciğer kanseri hastalarının %52'sinin tanıda uzak metastazı olduğu belirtilmiştir (127).

2008 verilerine göre Türkiye'de kadınlarda aktif sigara içme oranı %15,2, geçmişte sigara içen kadınların oranı ise %10'dur. Erkeklerde ise aktif sigara içenlerin oranı %47,9, daha önceden içmiş olanların oranı ise %22,1'dir. Kadınların %74,8'i, erkeklerin ise %30'u hiç sigara içmemiştir (128).

Bu çalışmada gözlenen veriler sigara öyküsü ve akciğer kanserinin erkeklerde daha sık olması ile geç evrelerde tanı alması açısından literatürle uyum göstermektedir. Palyatif amaçlı tedavinin daha çok erkek hastalara uygulanması bu bulgularla açıklanmaktadır.

Çalışmaya katılan hastalar eğitim durumlarına göre okuryazar olmayanlar, ilkokul ve ortaokul mezunları bir grupta; lise ve üzeri eğitim alanlar diğer grupta olacak şekilde iki gruba ayrıldığında, eğitilmiş grupta EFS puanının daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgu, eğitim düzeyinin kognitif fonksiyonlarla ve kırılganlıkla olan ilişkisine bağlanmıştır.

Çeşitli çalışmalarda birbirinden farklı kesim noktaları belirlenmekle birlikte, eğitim düzeyi ile kırılganlığın kuvvetle ilişkilendirildiği birçok çalışma mevcuttur.

2015 yılında Brezilya’da yayımlanan bir çalışmada kırılğanlığın; 4 yıldan daha kısa süre eğitim alanlarda, daha fazla eğitim alanlardan sık olduğu gösterilmiştir (129). 2011 yılında Tayvan’da yayımlanan bir çalışmada Chang ve arkadaşları ise bu kesim noktalarını 0 yıl, 0-7 yıl, 7 yıl ve üzeri olarak ayırmış ve dinç, ‘pre-frail’, kırılğan grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu saptamıştır (130). Hoogendijk ve arkadaşları tarafından Hollanda’da yapılan ve on yıllık takip sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada ise, yaşlı erkeklerde düşük eğitim düzeyinin kırılğanlık riskini artırdığı görülmüştür. Düşük gelir durumunu içeren modellerde bu riskin azalması ise, eğitim düzeyinden kırılğanlığa giden yolda düşük gelirin rol aldığını düşündürmüştür (131). Çeşitli Avrupa ülkeleri, Kore ve ABD’de yapılan çalışmalarda da düşük eğitim ve düşük gelir düzeyi kırılğanlıkla ilişkilendirilmiştir (132-137). Bu çalışmadaki veriler de literatürle uyumlu olmakla birlikte, gelir düzeyi ile ilgili veriler bulunmadığından bu açıdan değerlendirme yapılamamıştır.

Hematolojik toksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasındaki farklar değerlendirildiğinde, sigara öyküsünün hematolojik toksisite ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ancak istatistiksel farkı yaratan grup aktif içenler veya sigarayı bırakmış olanlar değil, sigara öyküsü olmayanlardır. Tüm toksisitelere bakıldığında ise, sigara içme durumu ile toksisite arasında bir ilişki saptanmamıştır. Derece 3 üzeri toksisite gelişip sigara öyküsü olan hastalarda, sigara öyküsünün paket-yıl olarak değerlendirildiğinde daha düşük olduğu görülmüştür.

Sigara dumanındaki polisiklik aromatik hidrokarbonlar, ilaç metabolizmasında etkin olan sitokrom p450 enzimlerinden CYP1A1, CYP1A2 ve muhtemelen CYP2E1 ile UDP-glukuroniltransferaz (Üridin difosfat-glukuroniltransferaz) enziminin bazı izoformlarını indüklemektedir. Bu nedenle, ilaçların klirensi, konsantrasyonu, etkinliği ve toksisitesi üzerindeki etkili olabilecekleri düşünülmektedir. Aynı zamanda sigara ile bazı psikoaktif ve kardiyovasküler ilaçlar arasında farmakodinamik etkileşimler de bildirilmiştir (138). Gemsitabin alan hastalarda yapılan bir çalışmada, sigara içenlerde içmeyenlere göre bazal nötrofil sayısının daha yüksek olduğu; aktif olarak sigara kullananlarda ve sigarayı bırakmakla birlikte yirmi beş paket-yıldan fazla sigara öyküsü olanlarda nötropeni riskinin azaldığı saptanmıştır. Sigara öyküsünde her 5 paket-yıl artış, nötropeni riskini %6,3 azaltmıştır (139). İrinotekan ile tedavi edilen 190 hastada ilaç farmakokinetiğinin incelendiği bir çalışmada ise, sigara içenlerde

irinotekan maruziyetinin ve tedaviye bağılı nötropenin azaldığı gösterilmiş ve bu CYP3A ve UDP-glukuroniltransferaz izoform 1A1 aktivitesindeki değişikliğe bağlanmıştır (140). O'Malley ve arkadaşları tarafından yayımlanan, sigara içmekte olan ve içmeyen akciğer kanseri hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada; sigara içenlerde erlotinib ve irinotekan klirensinin arttığı, paklitaksel ve dosetaksel klirensinde bir değişiklik saptanmadığı, ancak kemoterapiye bağılı nötropenin her dört ilaçta da sigara içenlerde daha az olduğu gösterilmiştir (141). Başka bir çalışmada da benzer şekilde dosetaksel ve paklitakselin farmakokinetiğinin sigara içilmesi durumundan etkilenmediği, ancak sigara içenlerde daha az nötropeni ve lökopeni görüldüğü belirtilmiştir (142).

Literatürde sigara ve non-hematolojik toksisitelerin ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma olmamakla birlikte, Jongh ve arkadaşları tarafından 2003'te yayımlanan ve haftalık yüksek doz sisplatin tedavisinin yan etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, sigaranın nefrotoksisite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (143).

Bu çalışmada sigara öyküsü ile hematolojik toksisite arasında saptanan ilişki literatürdeki çalışmalarla uyumsuz olmakla birlikte, hasta sayısının azlığı ve uygulanan tedavilerin heterojenitesi nedeniyle kesin bir sonuca varmak mümkün değildir. Sigaranın ilaçların farmakokinetik profilleri üzerinde etki eden bir faktör olduğu düşünülürse, sigaranın tedavi üzerindeki etkilerini görmek için ilaçlara ve protokollere spesifik çalışmaların dizayn edilmesi yerinde olacaktır.

Çalışma hastaları tedavilerinin küratif/adjuvan/neoadjuvan ya da palyatif amaçlı olmasına göre gruplandığında, sigara öyküsü ve akciğer kanserinin erkeklerde daha sık olması nedeniyle, erkek hastaların daha sıklıkla palyatif amaçlı tedavi aldığı görülmüştür. Ayrıca beklendiği üzere erken evrelerdeki ve cerrahi yapılmış olan hastalara küratif amaçlı tedaviler uygulanmıştır. Toksisite profili ve tedavi modifikasyonları açısından bakıldığında ise; hematolojik ve non-hematolojik toksisitelerin ciddiyeti açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde doz değişikliği ve tedavi ertelenmesi sıklığı iki grupta benzer oranda olmuştur. Ancak küratif amaçlı tedavi verilen hastalarda ilaç değişikliği yapılırken, palyatif amaçla tedavi alan hastalarda yapılmadığı görülmüştür.

Literatürde tedavi amacı ile toksisite profili ve tedavi modifikasyonlarının ilişkisini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kalsi ve arkadaşları tarafından yaşlı hastalarda düşük düzeyli kemoterapi toksisitesinin tedavi üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla yapılan çalışmada; toksisite, tedavi modifikasyonu ve kemoterapi amacının küratif ya da palyatif olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (4).

Palyatif amaçla ve küratif amaçla tedavi alan hastalarda toksisitenin ciddiyetinin benzer olması; palyatif hastalarda kemoterapi protokollerinin dozlarına bağlı olabileceği gibi, ileri evredeki hastaların performans ve genel durumlarının daha kötü olmasına da bağlı olabilir. Bu çalışmada ECOG performans skoru ve EFS puanı ile kemoterapinin amacı arasında bir ilişki saptanamamıştır. Fakat bu bulguyu nedensel açıdan değerlendirmek için, daha geniş kohortlu çalışmalarda hastaların kemoterapi amacı açısından da değerlendirilmesi ve bunun yaşam kalitesi ile ilişkisinin ortaya konulması faydalı olabilir. Bu sayede, palyatif amaçla tedavi alan hastalarda, hastalığın semptomları nedeniyle yaşam kalitesinin bozulması ve toksisite nedeniyle yaşam kalitesinin bozulması arasındaki dengenin kurulması açısından faydalı bulgular elde edilebilir.

Hastalar tedavinin standart dozda ya da azaltılmış dozda başlanması açısından iki gruba ayrıldığında, standart dozda alan grupta sigara içenlerde sigara paket-yıl miktarının daha düşük olduğu ve ALT düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum çalışma hastası sayısının az olması nedeniyle, dağılımın yeterli homojenitede olmamasına bağlanmıştır. Ancak kapesitabin alanlarda doz azaltılmasının sık olması, kapesitabinin doz titrasyonunun kolay olmasına bağlı olabilir. Azaltılmış dozda tedavi başlanan hastalarda, toksisite ciddiyetinde ve tedavi modifikasyonlarında azalma saptanmamıştır.

Özellikle yaşlı hastalarda daha az toksik ilaçlar tercih edilmesi ve doktorun klinik kararına bağlı olarak standart dozun altında tedavi verilmesi oldukça sık karşılaşılan bir durum olup, literatürde bu tutumun toksisite ve tedavi etkinliği açısından değerlendirildiği çok sayıda çalışma mevcuttur.

Hurria ve arkadaşları tarafından yapılan, yaşlı hastalarda kemoterapi toksisitesinin araştırıldığı en büyük kohortlardan birine sahip olan (500 hasta) ve toksisite öngörülmesi açısından bir model oluşturulan “*Predicting Chemotherapy*

Toxicity in Older Adults With Cancer: A Prospective Multicenter Study” çalışmasında; başlangıçta hastaya standart ya da azaltılmış doz planlanması ile toksisite sıklığı arasında bir ilişki saptanmamıştır (6). Aynı kohortla yapılan başka bir çalışmada ise; ilk kürde doz azaltımının, küratif amaçla tedavi edilen hastalardan ziyade palyatif amaçla tedavi edilen hastalarda yapıldığı görülmüştür. Ancak küratif ve palyatif gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, azaltılmış doz ve standart doz tedavi alan hastalarda derece 3-5 toksisite, doz azaltılması ve tedavi ertelenmesi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (144). Yetmiş yaş üzeri 83 ileri evre over kanseri hastasında yapılan bir başka çalışmada, standart doz karboplatin ve siklofosfamid tedavisi alan hastaların %72’si ciddi toksisite ya da tümör progresyonu olmadan altı siklus tedaviyi tamamlamıştır (113). Diffüz büyük B-hücreli lenfoma tanısı almış olan 75 yaş ve üzeri 70 hastada yapılan bir çalışmada ise, 22 hastaya ilk kürde, 6 hastaya ise toksisite nedeniyle sonraki kürlerde doz azaltılması yapılmıştır. İlk kürde doz azaltılması yapılan 3 hastada daha sonra tam doza çıkmıştır. Ancak doz azaltılması kemoterapi tamamlanması olasılığını artırmamıştır. Bununla birlikte doz azaltılan ve azaltılmayan hastaların sağkalımlarında farklılık saptanmamıştır (145).

ABD’de 70 yaş ve üzeri 976 hastanın yer aldığı ve erken evre hastaların da bulunduğu bir kohortla yapılan çalışmaya göre, %50 hastanın aldığı tedavilerde rölatif doz intensitesi (RDI) <85% olarak görülmüştür ve bu oran 80 yaşın üzerindekilerde %60’a ulaşmıştır. Ciddi nötropeni ya da febril nötropeni gelişmesi açısından bağımsız risk faktörleri; planlanan RDI $\geq 85\%$ olması, vücut yüzey alanı $\leq 2m^2$ olması, antrasiklin ve platin bileşikleri içeren rejimler, daha önceden kemoterapi öyküsü olması, yüksek kan üre azotu ve yüksek ALP (alkalen fosfataz) olarak belirlenmiştir. G-CSF profilaksisi ile nötropenik komplikasyonlar azalmıştır. Evre I, II ve III hastalığı olan hastaların %37’si tedaviyi tamamlamamıştır. Bunun en sık görülen nedeni hastalık progresyonudur. Tedaviyi tamamlamayan erken evre hastaların %45’inin tedavi dozunun RDI <85% olduğu görülmüştür (124). İlk kez kemoterapi alan çeşitli kanser türü ve yaşlardan oluşan bir grup hastada yapılan bir çalışmada ise kemoterapi dozu RDI $\geq 85\%$ olanlarda nötropenik ateş ve febril nötropeni sıklığı küçük hücreli akciğer kanseri hastaları dışında RDI <85% olanlara göre daha fazla gözlenmiştir (121).

Evre III ve evre IV akciğer kanseri hastalarından oluşan 1371 hastalık bir kohortu değerlendiren bir çalışmada, kemoterapi alma oranının ilerleyen yaşla düştüğü ve platin bileşikleri içeren kemoterapi rejimlerinin daha az tercih edildiği görülmüştür. Toksisite sıklığı yaşla birlikte artmasına rağmen, ≥ 75 yaş grubunda, 65-74 yaş grubuna göre daha az sıklıkta izlenmiştir. Bu bulgu ileri yaştaki hastalara daha az agresif tedaviler verilmesine ve en iyi durumdaki yaşlıların seçilmesine bağlanmıştır (146). Japonya’da 70 yaş üzeri metastatik mide kanseri hastalarında, palyatif birinci sıra tedavi olarak tek ajan ve kombinasyon tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, beklendiği üzere tek ajan tedavilerinde hematolojik ve non-hematolojik toksisite daha az sıklıkta gözlenmiştir. Bununla birlikte iki grup arasında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (147).

Antonio ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; 75 yaş ve üzeri, evre II veya III hastalık nedeniyle adjuvan tedavi planlanan 193 kolorektal kanser hastasına kapsamlı geriatrik değerlendirme uygulanarak hastalar uygun, orta uygunlukta ve uygun olmayan şeklinde gruplandırılmıştır. Uygun olan hastalara standart doz, orta uygunlukta olanlara azaltılmış doz tedavi, uygun olmayanlara destek tedavisi planlanmıştır. Takipte tedavi alan 105 hastanın 73’ü standart dozda, 52’si azaltılmış dozda kemoterapi almıştır. Tedavi ertelenmeleri, doz değişiklikleri ve tedavi kesilmeleri göz önüne alındığında, uygun hastalardan %55’i, orta uygunlukta olan hastalardan ise %58’i, RDI $\geq$ %80 dozda tedavi almıştır ve bu iki grup arasında fark gözlenmemiştir. Bu çalışma ile, toksisite bakımından riskli olan ve doz azaltılması gereken hasta grubunu değerlendirmek açısından kapsamlı geriatrik değerlendirmenin yararlı olduğu görülmüştür (117).

Yaşlı hastaların kemoterapiden gördüğü faydanın gençlere benzer olduğu ve G-CSF profilaksisi ile nötroopenik komplikasyonların azaltılabileceği göz önüne alındığında, özellikle potansiyel olarak kür edilebilir hastalarda toksisiteden kaçınmak için ciddi doz azaltılmasının gözden geçirilmesi gerekmektedir (20, 79). Ancak hayatı tehdit eden toksisitelerden kaçınılması ve özellikle palyatif hastalarda yaşam kalitesinin korunması açısından, hangi hastalarda tedaviye daha düşük dozlarla başlanması gerektiğinin ayırt edilmesi önemlidir. Bu amaçla uygulanabilecek; toksisite öngörülmesi için öne sürülmüş modeller, kırılgenlik ve performans değerlendirilmesi için kullanılan araçlar mevcuttur ve aynı zamanda geriatrik kanser

hastalarına tedavi planlanması öncesi kapsamlı geriatrik değerlendirme önerilmektedir. Ancak literatürde hangi tarama araçlarının daha etkin olduğuna veya kapsamlı geriatrik değerlendirme alanlarından hangilerinin toksisite açısından daha önemli olduğuna dair konsensüs bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu alanda pratikte kullanılabilecek yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip yöntemlerin belirlenmesi için daha fazla çalışma yapılması gereklidir.

Hastalar Edmonton Kırılgnlık Ölçeği puanlarına göre dinç ('kırılgn değil' ve 'görünüşte incinebilir', EFS: 0-6) ve kırılgn ('hafif kırılgn' ve 'orta kırılgn', EFS:7-10) olarak iki gruba ayrıldığında, kırılgn olanların ortanca yaşının kırılgn olmayanlara göre daha yüksek olduğu, CACI skorlarının daha yüksek olduğu ve iki grubun ECOG performans skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. İki grup arasında kemoterapi amacı, dozu ve toksisite profili açısından tek değişkenli analizlerde fark saptanamamıştır.

Yaşlılarda geriatrik değerlendirme alanlarındaki defisitlerle, toksisite gelişme riskini ve sıklığını ilişkilendiren çalışmalar olmakla birlikte (10, 113-116), kırılgnlık ölçekleri ve geriatrik tarama ölçekleri ile toksisite gelişme sıklığının ilişkisini doğrudan araştıran az sayıda çalışma mevcuttur.

Luciani ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yayımlanan gözlemsel çalışmada, 287 (%44,3) hasta *The Vulnerable Elders Survey-13* (VES-13) ölçeğine göre 'vulnerable' (incinebilir) olarak sınıflandırılmıştır. Bu hastalarda derece 3-4 hematolojik ve non-hematolojik toksisitelerin daha sık olduğu ve çok değişkenli analizlerde VES-13 skoru ≥ 3 olan hastaların toksisite riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (148). Baitar ve arkadaşları tarafından yapılan, *G8 Screening Tool* ve *Groningen Frailty Indicator* (GFI) kullanılan ve kemoterapi ya da kemoradyoterapi uygulanan 85 hastanın değerlendirildiği çalışmada ise, bu ölçekler ile toksisite arasında doğrudan bir ilişki saptanmamış, bu ölçeklerin kapsamlı geriatrik değerlendirme öncesi tarama amaçlı kullanılması önerilmiştir (9). Alibhai ve arkadaşları tarafından yayımlanan çalışmada ise 46 metastatik prostat kanseri hastası, VES-13 ve Hurria ve arkadaşları tarafından önerilmiş olan *CARG tool* (6) ile değerlendirilmiştir. Burada da bu araçlar ile toksisite gelişme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (149).

Bu çalışmada kullanılan EFS skorunun da benzer şekilde tek değişkenli analizlerde derece 3 ve üzeri toksisite gelişim riskiyle ilişkisi saptanmamıştır. Ancak derece 3 ve üzeri toksisite gelişen hastaların, içmiş olduğu ortalama sigara miktarının daha az ve ortalama CACI skorlarının daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Literatürde komorbidite yükü ve toksisite sıklığı ilişkisini değerlendiren ve birbiriyle çelişkili sonuçlar ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır. Chao ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yayımlanan ve 60 yaş üzeri 19.160 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, HIV enfeksiyonu, peptik ülser, renal hastalık ve tiroid hastalığı artmış febril nötropeni riskiyle ilişkilendirilmiştir (150). Kardiyovasküler hastalıkların (151) ve orta-ağır komorbiditelerin (152) toksisite sıklığında artışla ilişkili olduğunu göstermiş olan çalışmalar da literatürde mevcuttur. Bununla birlikte akciğer ve meme kanseri nedeniyle kemoterapi almakta olan yaşlı hastalarda yapılan bazı çalışmalarda komorbidite sayısı ile kemoterapi toksisitesi arasında ilişki saptanmamıştır (153-155). Bu çalışmada beklenenin aksine CACI skoru yüksek olan hastalarda ciddi yan etki sıklığı daha az görülmüş, lojistik regresyon analizinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir etki saptanmamıştır.

Bu bulgular ışığında, derece 3 ve üzeri toksisite ortaya çıkmasındaki bağımsız etkenleri incelemek için yapılan lojistik regresyon analizinde; kadın cinsiyetin, Edmonton Kırılabilirlik Ölçeği'ne göre "kırılabilir" grupta olmanın ve kreatinin düzeyindeki artışın toksisite riskini artırdığı saptanmıştır. Ancak bu faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan rölatif risklerin çok yüksek olması, öncelikle çalışmadaki örneklem büyüklüğünün yetersiz olmasına, bununla birlikte çalışmada ele alınmamış olan başka faktörlerin bulunmasına bağlanmıştır.

Literatürde yaşlılarda kemoterapi toksisitesini öngörmek amacıyla ortaya konan iki önemli modelde, toksisite şu parametrelerle ilişkilendirilmiştir: Yaş $\geq$ 72 olması, gastrointestinal ya da genitoüriner kanser, standart doz kemoterapi, birden fazla kemoterapi ilacı kullanılması, hemoglobin değerinin erkeklerde 11 g/dL, kadınlarda 10 g/dL altında olması, kreatinin klirensinin 34 mL/dk altında olması, işitme bozukluğu, son 6 ay içinde bir ya da daha fazla düşme öyküsü, ilaçlarını yardımla alabilme/alamama, bir blok yürümede sınırlılık, fiziksel/emosyonel sağlık nedeniyle azalmış sosyal aktivite, diyastolik kan basıncının 72 mm-Hg üzerinde

olması, enstrümantal günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılık, LDH düzeyinin 459 U/L üzerinde olması ve kemoterapötiklere göre hesaplanan Chemotox değerinin yüksek olması, ECOG performans skorunun yüksek olması, Mini-Mental Test skorunun (MMS) 30'un altında olması, Mini Nutritional Assesmesment (MNA) skorunun 28'in altında olması (5, 6, 118).

Çalışmamızda temel olarak 65 yaş ve üzeri hastalarda toksisitenin öngörülebilmesi açısından Edmonton Kırılganlık Ölçeği'nin kullanımı, bunun yanında toksisite ile ilişkili olabilecek diğer faktörlerin gözden geçirilmesi hedeflenmiştir. Tek değişkenli analizde EFS'ye göre kırılgan olmakla, ciddi toksisite riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamış, ancak lojistik regresyon analizinde ilişki olabileceği ortaya konmuştur. Bu durum, çalışmadaki hasta sayısının azlığına bağlı olabilir. Bununla birlikte düşük düzeyli toksisitenin de yaşlı hastalarda tedavi modifikasyonuna neden olabileceği, sigara kullanımının yan etki profilini etkileyebileceği ile ilişkili bulgular gözlemlenmiştir. Yaşlı hastalarda sıklıkla uygulanmakta olan, klinik muhakeme ile doz azaltılmasının etkinliğine dair olumsuz sonuçlar saptanmıştır. Ancak çalışmamızın örnekleminin küçük olması, bu konularda daha net çıkarımlar yapılmasına engel olmuştur.

Onkoloji pratiğinde yaşlı hastalara tedavi öncesi kapsamlı geriatrik değerlendirme yapılması ve burada saptanabilecek defisitlerle ilgili önlemler alınması, tedavi güvenliği ve devamlılığı açısından önemlidir. Ancak gerekli altyapının sağlanamadığı kliniklerde, toksisite açısından riskli hastaları öngörebilmek ve gerekli tedavi modifikasyonlarını yapabilmek açısından daha pratik ve genel kabul gören yöntemlere duyulan gereklilik devam etmektedir. Bu nedenle yaşlı kanser hastalarının değerlendirilmesi açısından daha fazla ve ayrıntılı çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Dünyada ve Türkiye’de giderek artan yaşlı popülasyona bağlı olarak, her geçen gün onkoloji kliniklerinde daha çok yaşlı hasta ile karşılaşilmektedir. Yaşlı hastalar tedavilerden daha genç hastalar kadar fayda görmektedir. Ancak özellikle hematolojik toksisite başta olmak üzere ciddi yan etkilerin yaşlı hastalarda daha sık görülmesi, bu hastalarda tedavi planlanması ve uygulanmasını karmaşık bir hale getirmektedir.
2. Kırılganlık, geriatrik yaş grubunda; azalmış kuvvet, fizyolojik işlev ve homeostatik rezervle birlikte, stresörlere karşı artmış hassasiyet ile karakterize, bağımlılık ve mortalite ile sonuçlanabilen medikal bir sendromdur. Kırılganlık için geliştirilmiş birçok tanı aracı ve ölçek bulunmakla birlikte evrensel olarak kabul görmüş bir tanı aracı henüz bulunmamaktadır. Literatürde kırılganlığın, kemoterapi sırasında artmış toksisite ile ilişkili olduğuna dair veriler mevcuttur. Ancak kırılganlık tanı araçlarıyla, kemoterapi toksisitesi riski arasındaki ilişki net bir şekilde ortaya konamamıştır.
3. Yaşlı hasta grubunda kemoterapi toksisitesi açısından risk oluşturan etkenleri değerlendiren çalışmalar ve bu riski öngörmek amacıyla ortaya konan skorlamalar olmakla birlikte, bunlar da henüz genel olarak kabul görmüş değildir.
4. Bu çalışmaya, Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği’nde değerlendirilerek sitotoksik kemoterapi planlanmış, Gündüz Tedavi Ünitesi’nde kemoterapi eğitimi almış olan, altmış beş yaş ve üzeri 44 hasta dahil edilmiştir. İlk görüşmede hastalar Edmonton Kırılganlık Ölçeği kullanılarak kırılganlık açısından değerlendirilmiş, aynı zamanda sosyodemografik özellikleri ve onkolojik tedavileriyle ilgili ayrıntılar kayıt altına alınmıştır. Hastalar ikinci ve üçüncü kemoterapi sikluslarını almaya geldiklerinde, ilk iki kemoterapi siklusunda görülen yan etkiler açısından değerlendirilmiştir.
5. Kırılganlıkla ciddi toksisite olasılığı arasında tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmazken, lojistik regresyon analizi

ile kırılğan grupta olmanın derece 3 ve üzeri toksisite riskini artırabileceği gözlenmiştir.

6. Literatürde oldukça az değerlendirilen bir konu olan düşük düzeyli toksisitelerin de, yaşlı hastalarda tedavi modifikasyonuna neden olabileceği hipotezini destekleyen bulgular görülmüştür.
7. Bununla birlikte, sigara kullanımının yan etki profilini etkileyebileceği ile ilişkili bulgular gözlemlenmiştir.
8. Edmonton Kırılğanlık Ölçeği tek başına yaşlı hastalarda kemoterapi toksisitesi riskini öngörmek için yeterli değildir. Ancak beş dakikadan daha kısa sürede kolaylıkla uygulanabilen bu ölçekle kırılğan hastaların saptanması, bu hastalarda toksisite riski açısından daha dikkatli olunması ve hastaların geriatrik sendromlar açısından değerlendirilmesi için yönlendirici olabilir.
9. Literatürde, yaşlı kemoterapi hastalarının tamamına tedavi planlanması ve uygulanması öncesinde kapsamlı geriatrik değerlendirme yapılarak, bu hastalarda saptanan defisitlerle ilgili önlemlerin alınması ve kırılğanlığın tedavi edilmesi önerilmektedir.
10. Hasta yoğunluğu, zaman kısıtlılığı ve personel yetersizliği nedeniyle kapsamlı geriatrik değerlendirmenin onkoloji pratiğindeki yeri halen kısıtlıdır. Günlük onkoloji pratiğinde yüksek toksisite riski altındaki hastaların saptanmasına yönelik pratik değerlendirme yöntemlerinin belirlenmesi için, daha fazla sayıda ve ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse S, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010.[Based on the November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013.]. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2013;9.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA: a cancer journal for clinicians. 2016;66(1):7-30.
3. Muss HB, Berry DA, Cirincione C, Budman DR, Henderson IC, Citron ML, et al. Toxicity of older and younger patients treated with adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: the Cancer and Leukemia Group B Experience. Journal of Clinical Oncology. 2007;25(24):3699-704.
4. Kalsi T, Babic-Illman G, Fields P, Hughes S, Maisiey N, Ross P, et al. The impact of low-grade toxicity in older people with cancer undergoing chemotherapy. British journal of cancer. 2014;111(12):2224-8.
5. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the chemotherapy risk assessment scale for high-age patients (CRASH) score. Cancer. 2012;118(13):3377-86.
6. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. Journal of Clinical Oncology. 2011;29(25):3457-65.
7. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. Journal of clinical oncology. 2014;32(24):2595-603.
8. Baijal P, Periyakoil V. Understanding frailty in cancer patients. The Cancer Journal. 2014;20(5):358-66.
9. Baitar A, Van Fraeyenhove F, Vandebroek A, De Droogh E, Galdermans D, Mebis J, et al. Geriatric screening results and the association with severe treatment toxicity after the first cycle of (radio) chemotherapy. Journal of geriatric oncology. 2014;5(2):179-84.
10. Puts MT, Monette J, Girre V, Pepe C, Monette M, Assouline S, et al. Are frailty markers useful for predicting treatment toxicity and mortality in older newly diagnosed cancer patients? Results from a prospective pilot study. Critical reviews in oncology/hematology. 2011;78(2):138-49.
11. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. Age and ageing. 2006;35(5):526-9.

12. Ayg r HE, Fadiloğlu  , Aykar F , Ak  ek F. Testing the reliability and validity of the “Edmonton Frail Scale” in turkish population. European Geriatric Medicine. 2013;4:S76.
13. Program NCICTE. Common Terminology Criteria for Adverse Events:(CTCAE): Cancer Therapy Evaluation Program; 2003.
14. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division(2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, Key Findings and Advance Tables. Working Paper No. ESA/P/WP/248.
15. T   K. “Yıllara, ya  grubu ve cinsiyete göre n fus, 1935-2017” . Eri im Adresi: <http://www.tuik.gov.tr/UstMenu.do?metod=temelist> Erişim Tarihi: 24.02.2018
16. T   K. “Demografik göstergeler, 2000-2025” . Erişim Adresi: <http://www.tuik.gov.tr/UstMenu.do?metod=temelist> Erişim Tarihi: 24.02.2018
17. T   K. “Yaş grubu ve cinsiyete göre nüfus, 2018, 2023, 2040, 2060, 2080” . Erişim Adresi: <http://www.tuik.gov.tr/UstMenu.do?metod=temelist> Erişim Tarihi: 24.02.2018
18. Suzman R, Beard JR, Boerma T, Chatterji S. Health in an ageing world—what do we know? The Lancet. 2015;385(9967):484-6.
19. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Mariotto A, Fay MP, Feuer EJ, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2000, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000/, 2003.
20. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, de Gramont A, Tournigand C, Andre T, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. J Clin Oncol. 2006;24(25):4085-91.
21. Yancik R. Cancer in older persons: an international issue in an aging world. Seminars in Oncology. 2004;31(2):128-36.
22. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2015;65(2):87-108.
23. 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. International journal of cancer. 2015;136(5).
24. WHO. “Global Health Estimates 2015: Estimated deaths by age, sex, and cause” . Eri im Adresi: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html Erişim Tarihi: 25.02.2018

25. Ries LA, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2003. 2006.
26. Kanser Dairesi Başkanlığı. "2014 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri" Erişim Adresi: <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/2106-2014-yili-turkiye-kanser-istatistikleri.html> Erişim Tarihi: 24.02.2018
27. TÜİK. "Yaş grubu ve cinsiyete göre seçilmiş ölüm nedenlerinin dağılımı, 2009-2016" . Erişim Adresi: http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083 Erişim Tarihi: 25.02.2018
28. Hashim D, Boffetta P, La Vecchia C, Rota M, Bertuccio P, Malvezzi M, et al. The global decrease in cancer mortality: trends and disparities. *Annals of Oncology*. 2016;27(5):926-33.
29. Batouli A, Jahanshahi P, Gross CP, Makarov DV, James BY. The global cancer divide: Relationships between national healthcare resources and cancer outcomes in high-income vs. middle-and low-income countries. *Journal of epidemiology and global health*. 2014;4(2):115-24.
30. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine 19/E (Vol.1 & Vol.2) (ebook). 2015. In: [Internet]. McGraw-Hill Education 103e Principles of Cancer Treatment; [103e1-e26]. Available from: <https://books.google.com.tr/books?id=wNKVBgAAQBAJ>.
31. Cashen AF, Van Tine B. The Washington manual of hematology and oncology subspecialty consult: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
32. NCI Cancer Therapy Evaluation Program "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0" Erişim Adresi: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm Erişim Tarihi: 25.02.2018
33. NCI Cancer Therapy Evaluation Program "Responsible Adverse Event (AE) Reporting: Finding Appropriate AE Terms" Erişim Adresi: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm Erişim Tarihi: 25.02.2018
34. Launay-Vacher V, Chatelut E, Lichtman SM, Wildiers H, Steer C, Aapro M, et al. Renal insufficiency in elderly cancer patients: International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations. *Ann Oncol*. 2007;18(8):1314-21.
35. Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Archives of internal medicine*. 2003;163(3):356-60.
36. Lichtman SM, Cirrincione CT, Hurria A, Jatoi A, Theodoulou M, Wolff AC, et al. Effect of Pretreatment Renal Function on Treatment and Clinical Outcomes in

the Adjuvant Treatment of Older Women With Breast Cancer: Alliance A171201, an Ancillary Study of CALGB/CTSU 49907. *J Clin Oncol*. 2016;34(7):699-705.

37. Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, Steer C, Chatelut E, Aapro M. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer*. 2007;43(1):14-34.

38. Balducci L. Geriatric oncology. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2003;46(3):211-20.

39. Sawhney R, Sehl M, Naeim A. Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part I. *The Cancer Journal*. 2005;11(6):449-60.

40. Lichtman SM. Therapy insight: Therapeutic challenges in the treatment of elderly cancer patients. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006;3(2):86-93.

41. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*. 2004;56(2):163-84.

42. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2231-47.

43. Sehl M, Sawhney R, Naeim A. Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part II. *The Cancer Journal*. 2005;11(6):461-73.

44. Baraldi-Junkins CA, Beck AC, Rothstein G. Hematopoiesis and cytokines: relevance to cancer and aging. *Hematology/Oncology Clinics*. 2000;14(1):45-61.

45. Gomez H, Mas L, Casanova L, Pen D, Santillana S, Valdivia S, et al. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: identification of two age subgroups with differing hematologic toxicity. *Journal of clinical oncology*. 1998;16(7):2352-8.

46. Schild SE, Stella PJ, Geyer SM, Bonner JA, McGinnis WL, Mailliard JA, et al. The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(17):3201-6.

47. Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rudenstam C-M, Thürlimann B, et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breast Cancer Study Group Trial VII. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(7):1412-22.

48. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Lago LD, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients

with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European Journal of Cancer*.47(1):8-32.

49. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3199-212.

50. Ania BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, Rademacher DM. Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1997;45(7):825-31.

51. Balducci L. Epidemiology of anemia in the elderly: information on diagnostic evaluation. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(3s):2-9.

52. Ershler WB, Sheng S, McKelvey J, Artz AS, Denduluri N, Tecson J, et al. Serum erythropoietin and aging: a longitudinal analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(8):1360-5.

53. Gaspar BL, Sharma P, Das R. Anemia in malignancies: pathogenetic and diagnostic considerations. *Hematology*. 2015;20(1):18-25.

54. Owusu C, Cohen HJ, Feng T, Tew W, Mohile SG, Klepin HD, et al. Anemia and functional disability in older adults with cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2015;13(10):1233-9.

55. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, et al. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood*. 2010;116(20):4045-59.

56. Abraham I, MacDonald K, Tharmarajah S, Bokemeyer C, Ludwig H, Soubeyran P, et al. Modeling of treatment response to erythropoiesis-stimulating agents in older (age $\geq$ 70years) and younger (age $<$ 70years) patients with cancer and anemia: findings from the Anemia Cancer Treatment study. *J Geriatr Oncol*. 2013;4(2):196-201.

57. Mohile SG, Fan L, Reeve E, Jean-Pierre P, Mustian K, Peppone L, et al. Association of cancer with geriatric syndromes in older Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1458-64.

58. Edwards BJ, Sun M, Zhang X, Holmes HM, Song J, Khalil P, et al. Fractures frequently occur in older cancer patients: the MD Anderson Cancer Center experience. *Support Care Cancer*. 2017.

59. Luftner D, Niepel D, Steger GG. Therapeutic approaches for protecting bone health in patients with breast cancer. *Breast*. 2018;37:28-35.

60. Cianferotti L, Bertoldo F, Carini M, Kanis JA, Lapini A, Longo N, et al. The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: a

position statement by the international osteoporosis foundation. *Oncotarget*. 2017;8(43):75646.

61. Beaudart C, Reginster JY, Slomian J, Buckinx F, Dardenne N, Quabron A, et al. Estimation of sarcopenia prevalence using various assessment tools. *Exp Gerontol*. 2015;61:31-7.

62. Levolger S, van Vugt JL, de Bruin RW, JN IJ. Systematic review of sarcopenia in patients operated on for gastrointestinal and hepatopancreatobiliary malignancies. *Br J Surg*. 2015;102(12):1448-58.

63. Zhang G, Li X, Sui C, Zhao H, Zhao J, Hou Y, et al. Incidence and risk factor analysis for sarcopenia in patients with cancer. *Oncol Lett*. 2016;11(2):1230-4.

64. Gioia G. The Impact of Sarcopenia on Elderly Cancer Patients. *Peertechz J Gerontol Geriatr Res*. 2017;2(1):003-9.

65. Daly LE, Ni Bhuachalla EB, Power DG, Cushen SJ, James K, Ryan AM. Loss of skeletal muscle during systemic chemotherapy is prognostic of poor survival in patients with foregut cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018.

66. Joglekar S, Nau PN, Mezhir JJ. The impact of sarcopenia on survival and complications in surgical oncology: a review of the current literature. *Journal of surgical oncology*. 2015;112(5):503-9.

67. Grotenhuis BA, Shapiro J, van Adrichem S, de Vries M, Koek M, Wijnhoven BP, et al. Sarcopenia/Muscle Mass is not a Prognostic Factor for Short- and Long-Term Outcome After Esophagectomy for Cancer. *World J Surg*. 2016;40(11):2698-704.

68. Tegels JJ, van Vugt JL, Reisinger KW, Hulsewe KW, Hoofwijk AG, Derikx JP, et al. Sarcopenia is highly prevalent in patients undergoing surgery for gastric cancer but not associated with worse outcomes. *J Surg Oncol*. 2015;112(4):403-7.

69. Barret M, Antoun S, Dalban C, Malka D, Mansourbakht T, Zaanen A, et al. Sarcopenia is linked to treatment toxicity in patients with metastatic colorectal cancer. *Nutr Cancer*. 2014;66(4):583-9.

70. Tan BH, Brammer K, Randhawa N, Welch NT, Parsons SL, James EJ, et al. Sarcopenia is associated with toxicity in patients undergoing neo-adjuvant chemotherapy for oesophago-gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(3):333-8.

71. Rier HN, Jager A, Meinardi MC, van Rosmalen J, Kock M, Westerweel PE, et al. Severe sarcopenia might be associated with a decline of physical independence in older patients undergoing chemotherapeutic treatment. *Support Care Cancer*. 2017.

72. Rambhade S, Chakarborty A, Shrivastava A, Patil UK, Rambhade A. A Survey on Polypharmacy and Use of Inappropriate Medications. *Toxicology International*. 2012;19(1):68-73.

73. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: The Slone survey. *JAMA*. 2002;287(3):337-44.
74. Lees J, Chan A. Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management. *The Lancet Oncology*. 2011;12(13):1249-57.
75. Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(9):652-61.
76. He X, Clarke SJ, McLachlan AJ. Clinical pharmacology of chemotherapy agents in older people with cancer. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2011;2011:628670.
77. Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(22):4626-31.
78. Kumar A, Soares HP, Balducci L, Djulbegovic B, National Cancer I. Treatment tolerance and efficacy in geriatric oncology: a systematic review of phase III randomized trials conducted by five National Cancer Institute-sponsored cooperative groups. *J Clin Oncol*. 2007;25(10):1272-6.
79. Figier A, Perez-Staub N, Carola E, Tournigand C, Lledo G, Flesch M, et al. FOLFOX in patients aged between 76 and 80 years with metastatic colorectal cancer: an exploratory cohort of the OPTIMOX1 study. *Cancer*. 2007;110(12):2666-71.
80. Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby PJ, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol*. 2015;26(6):1091-101.
81. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):392-7.
82. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(6):991-1001.
83. Fried TR, Bradley EH, Williams CS, Tinetti ME. Functional disability and health care expenditures for older persons. *Archives of Internal Medicine*. 2001;161(21):2602-7.
84. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(1):17-26.
85. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001;56(3):M146-M57.

86. Shamlıyan T, Talley KM, Ramakrishnan R, Kane RL. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res Rev.* 2013;12(2):719-36.
87. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: A systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2012;60(8):1487-92.
88. Cigolle CT, Ofstedal MB, Tian Z, Blaum CS. Comparing models of frailty: the Health and Retirement Study. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(5):830-9.
89. Espinoza SE, Hazuda HP. Frailty in Older Mexican-American and European-American Adults: Is There an Ethnic Disparity? *Journal of the American Geriatrics Society.* 2008;56(9):1744-9.
90. Eyigor S, Kutsal Y, Duran E, Huner B, Paker N, Durmus B, et al. Frailty prevalence and related factors in the older adult—FrailTURK Project. *Age.* 2015;37(3):50.
91. Doğan Varan H, Kılıç MK, Kızılarıslanoğlu MC, Tuna Doğrul R, Arık G, Sümer F, Kara Ö, Güner G, Şengül Ayçiçek G, Canbaz B, Kuyumcu ME, Yeşil Y, Yavuz BB, Halil M, Cankurtaran M. Geriatri Polikliniğine Başvuran Hastalarda Kırılganlık Prevalansı ve İlişkili Faktörlerin İncelenmesi. 9. Akademik Geriatri Kongresi, 13-17 Nisan 2016. Sözel bildiri SS-013, Bildiri kitapçığı sayfa 23
92. LeBrasseur NK, Tchkonian T, Kirkland JL. Cellular Senescence and the Biology of Aging, Disease, and Frailty. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2015;83:11-8.
93. Fielding RA. A Summary of the Biological Basis of Frailty. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2015;83:41-4.
94. Buta BJ, Walston JD, Godino JG, Park M, Kalyani RR, Xue QL, et al. Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev.* 2016;26:53-61.
95. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *The Scientific World Journal.* 2001;1:323-36.
96. Perna S, Francis MD, Bologna C, Moncaglieri F, Riva A, Morazzoni P, et al. Performance of Edmonton Frail Scale on frailty assessment: its association with multi-dimensional geriatric conditions assessed with specific screening tools. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):2.
97. Theou O, Brothers TD, Mitnitski A, Rockwood K. Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(9):1537-51.
98. Nguyen TN, Cumming RG, Hilmer SN. The Impact of Frailty on Mortality, Length of Stay and Re-hospitalisation in Older Patients with Atrial Fibrillation. *Heart Lung Circ.* 2016;25(6):551-7.

99. Partridge JS, Fuller M, Harari D, Taylor PR, Martin FC, Dhesi JK. Frailty and poor functional status are common in arterial vascular surgical patients and affect postoperative outcomes. *Int J Surg*. 2015;18:57-63.
100. Verloo H, Goulet C, Morin D, von Gunten A. Association between frailty and delirium in older adult patients discharged from hospital. *Clin Interv Aging*. 2016;11:55-63.
101. Graham MM, Galbraith PD, O'Neill D, Rolfson DB, Dando C, Norris CM. Frailty and outcome in elderly patients with acute coronary syndrome. *Can J Cardiol*. 2013;29(12):1610-5.
102. Kua J, Ramason R, Rajamoney G, Chong MS. Which frailty measure is a good predictor of early post-operative complications in elderly hip fracture patients? *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2016;136(5):639-47.
103. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(4):418-23.
104. Balducci L, Stanta G. Cancer in the frail patient: a coming epidemic. *Hematology/Oncology Clinics*. 2000;14(1):235-50.
105. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83.
106. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *Journal of clinical epidemiology*. 1994;47(11):1245-51.
107. Radovanovic D, Seifert B, Urban P, Eberli FR, Rickli H, Bertel O, et al. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalised with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002–2012. *Heart*. 2013;heartjnl-2013-304588.
108. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, Mcfadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1982;5(6):649-56.
109. Kenis C, Bron D, Libert Y, Decoster L, Van Puyvelde K, Scalliet P, et al. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1306-12.
110. Hamaker ME, Vos AG, Smorenburg CH, de Rooij SE, van Munster BC. The value of geriatric assessments in predicting treatment tolerance and all-cause mortality in older patients with cancer. *Oncologist*. 2012;17(11):1439-49.
111. Girones R, Torregrosa D, Gomez-Codina J, Maestu I, Tenias JM, Rosell R. Lung cancer chemotherapy decisions in older patients: the role of patient preference and interactions with physicians. *Clin Transl Oncol*. 2012;14(3):183-9.

112. Puts MT, Monette J, Girre V, Wolfson C, Monette M, Batist G, et al. Characteristics of older newly diagnosed cancer patients refusing cancer treatments. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):969-74.
113. Freyer G, Geay JF, Touzet S, Provencal J, Weber B, Jacquin JP, et al. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. *Ann Oncol*. 2005;16(11):1795-800.
114. Clough-Gorr KM, Stuck AE, Thwin SS, Silliman RA. Older breast cancer survivors: geriatric assessment domains are associated with poor tolerance of treatment adverse effects and predict mortality over 7 years of follow-up. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):380-6.
115. Biesma B, Wymenga AN, Vincent A, Dalesio O, Smit HJ, Stigt JA, et al. Quality of life, geriatric assessment and survival in elderly patients with non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-gemcitabine or carboplatin-paclitaxel: NVALT-3 a phase III study. *Ann Oncol*. 2011;22(7):1520-7.
116. Pilnik N, Ibero M M, Carri D, Mareca O. Influence of some clinical parameters in the tolerance to treatment in elderly patients with advanced lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15_suppl):e19600-e.
117. Antonio M, Carmona-Bayonas A, Saldana J, Navarro V, Tebe C, Salazar R, et al. Factors Predicting Adherence to a Tailored-Dose Adjuvant Treatment on the Basis of Geriatric Assessment in Elderly People With Colorectal Cancer: A Prospective Study. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(1):e59-e68.
118. Hurria A, Mohile S, Gajra A, Klepin H, Muss H, Chapman A, et al. Validation of a Prediction Tool for Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2366-71.
119. Palumbo A, Bringhen S, Mateos M-V, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015;125(13):2068-74.
120. Cohen HJ, Smith D, Sun CL, Tew W, Mohile SG, Owusu C, et al. Frailty as determined by a comprehensive geriatric assessment-derived deficit-accumulation index in older patients with cancer who receive chemotherapy. *Cancer*. 2016;122(24):3865-72.
121. Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, Culakova E, Poniewierski MS, Wolff D, et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2008;6(2):109-18.
122. Lyman GH, Morrison VA, Dale DC, Crawford J, Delgado DJ, Fridman M. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's

lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leukemia & lymphoma*. 2003;44(12):2069-76.

123. Janssen-Heijnen ML, Extermann M, Boler IE. Can first cycle CBCs predict older patients at very low risk of neutropenia during further chemotherapy? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;79(1):43-50.

124. Shayne M, Culakova E, Poniewierski MS, Wolff D, Dale DC, Crawford J, et al. Dose intensity and hematologic toxicity in older cancer patients receiving systemic chemotherapy. *Cancer*. 2007;110(7):1611-20.

125. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-403.

126. Khakwani A, Rich AL, Powell HA, Tata LJ, Stanley RA, Baldwin DR, et al. Lung cancer survival in England: trends in non-small-cell lung cancer survival over the duration of the National Lung Cancer Audit. *Br J Cancer*. 2013;109(8):2058-65.

127. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med*. 2011;32(4):605-44.

128. CDC Global Tobacco Surveillance System Data (GTSSData) "Global Adult Tobacco Survey Turkey Country Report-2010" Erişim Adresi: http://www.who.int/tobacco/surveillance/en_tfi_gats_turkey_2009.pdf Erişim Tarihi: 11.03.2018

129. Carneiro JA, Ramos GC, Barbosa AT, Mendonca JM, Costa FM, Caldeira AP. Prevalence and factors associated with frailty in non-institutionalized older adults. *Rev Bras Enferm*. 2016;69(3):435-42.

130. Chang C-I, Chan D-C, Kuo K-N, Hsiung CA, Chen C-Y. Prevalence and Correlates of Geriatric Frailty in a Northern Taiwan Community. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2011;110(4):247-57.

131. Hoogendijk EO, Heymans MW, Deeg DJH, Huisman M. Socioeconomic Inequalities in Frailty among Older Adults: Results from a 10-Year Longitudinal Study in the Netherlands. *Gerontology*. 2018;64(2):157-64.

132. Herr M, Robine JM, Aegerter P, Arvieu JJ, Ankri J. Contribution of socioeconomic position over life to frailty differences in old age: comparison of life-course models in a French sample of 2350 old people. *Ann Epidemiol*. 2015;25(9):674-80 e1.

133. Szanton SL, Seplaki CL, Thorpe RJ, Jr., Allen JK, Fried LP. Socioeconomic status is associated with frailty: the Women's Health and Aging Studies. *J Epidemiol Community Health*. 2010;64(1):63-7.

134. Tyrovolas S, Escriva NG, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Koyanagi A, Miret M, et al. Frailty and health status of older individuals in three European countries: The COURAGE cross-sectional study. *Exp Gerontol*. 2018.
135. Dury S, De Roeck E, Duppen D, Fret B, Hoeyberghs L, Lambotte D, et al. Identifying frailty risk profiles of home-dwelling older people: focus on sociodemographic and socioeconomic characteristics. *Aging Ment Health*. 2017;21(10):1031-9.
136. Miettinen M, Tiihonen M, Hartikainen S, Nykanen I. Prevalence and risk factors of frailty among home care clients. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):266.
137. Kim HJ, Park S, Park SH, Heo YW, Chang BS, Lee CK, et al. The significance of frailty in the relationship between socioeconomic status and health-related quality of life in the Korean community-dwelling elderly population: mediation analysis with bootstrapping. *Qual Life Res*. 2017;26(12):3323-30.
138. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. *Clinical pharmacokinetics*. 1999;36(6):425-38.
139. O'Malley M, Healy P, Daignault S, Ramnath N. Cigarette smoking and gemcitabine-induced neutropenia in advanced solid tumors. *Oncology*. 2013;85(4):216-22.
140. van der Bol JM, Mathijssen RH, Loos WJ, Friberg LE, van Schaik RH, de Jonge MJ, et al. Cigarette smoking and irinotecan treatment: pharmacokinetic interaction and effects on neutropenia. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2719-26.
141. O'Malley M, King AN, Conte M, Ellingrod VL, Ramnath N. Effects of cigarette smoking on metabolism and effectiveness of systemic therapy for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9(7):917-26.
142. de Graan AJ, Loos WJ, Friberg LE, Baker SD, van der Bol JM, van Doorn L, et al. Influence of smoking on the pharmacokinetics and toxicity profiles of taxane therapy. *Clin Cancer Res*. 2012;18(16):4425-32.
143. de Jongh FE, van Veen RN, Veltman SJ, de Wit R, van der Burg ME, van den Bent MJ, et al. Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients. *Br J Cancer*. 2003;88(8):1199-206.
144. Gajra A, Klepin HD, Feng T, Tew WP, Mohile SG, Owusu C, et al. Predictors of chemotherapy dose reduction at first cycle in patients age 65 years and older with solid tumors. *J Geriatr Oncol*. 2015;6(2):133-40.
145. Boslooper K, Kibbelaar R, Storm H, Veeger NJ, Hovenga S, Woolthuis G, et al. Treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone is beneficial but toxic in very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a population-based cohort study on treatment, toxicity and outcome. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(3):526-32.

146. Chrischilles EA, Pendergast JF, Kahn KL, Wallace RB, Moga DC, Harrington DP, et al. Adverse events among the elderly receiving chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):620-7.
147. Sun DS, Jeon EK, Won HS, Park JC, Shim BY, Park SY, et al. Outcomes in elderly patients treated with a single-agent or combination regimen as first-line chemotherapy for recurrent or metastatic gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2015;18(3):644-52.
148. Luciani A, Biganzoli L, Colloca G, Falci C, Castagneto B, Floriani I, et al. Estimating the risk of chemotherapy toxicity in older patients with cancer: The role of the Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13). *J Geriatr Oncol*. 2015;6(4):272-9.
149. Alibhai SM, Aziz S, Manokumar T, Timilshina N, Breunis H. A comparison of the CARG tool, the VES-13, and oncologist judgment in predicting grade 3+ toxicities in men undergoing chemotherapy for metastatic prostate cancer. *J Geriatr Oncol*. 2017;8(1):31-6.
150. Chao C, Page JH, Yang SJ, Rodriguez R, Huynh J, Chia VM. History of chronic comorbidity and risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia in cancer patients not receiving G-CSF prophylaxis. *Ann Oncol*. 2014;25(9):1821-9.
151. Woopen H, Richter R, Chekerov R, Siepmann T, Ismaeel F, Sehoul J. The influence of comorbidity and comedication on grade III/IV toxicity and prior discontinuation of chemotherapy in recurrent ovarian cancer patients: An individual participant data meta-analysis of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology (NOGGO). *Gynecol Oncol*. 2015;138(3):735-40.
152. Wildes TM, Ruwe AP, Fournier C, Gao F, Carson KR, Piccirillo JF, et al. Geriatric assessment is associated with completion of chemotherapy, toxicity, and survival in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2013;4(3):227-34.
153. Singh N, Singh PS, Aggarwal AN, Behera D. Comorbidity Assessment Using Charlson Comorbidity Index and Simplified Comorbidity Score and Its Association With Clinical Outcomes During First-Line Chemotherapy for Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2016;17(3):205-13 e1.
154. Irida K, Masago K, Togashi Y, Fujita S, Hatachi Y, Fukuhara A, et al. Significance of pretreatment comorbidities in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy or epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor. *Med Oncol*. 2012;29(1):185-92.
155. Klepin HD, Pitcher BN, Ballman KV, Kornblith AB, Hurria A, Winer EP, et al. Comorbidity, chemotherapy toxicity, and outcomes among older women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer on a clinical trial: CALGB 49907 and CALGB 361004 (alliance). *Journal of oncology practice*. 2014;10(5):e285-e92.

Ek-1: Edmonton Kırılgnlık Ölçeği

Alan	Madde	0 Puan	1 Puan	2 Puan
Bilişsel Durum	Lütfen bu çizili dairenin bir saat olduğunu düşünün. Sizden sayıları doğru yerlerine koymanızı ve sonra elinizle 11'i 10 geçeyi göstermenizi istiyorum.	Hata yok	Küçük yerleştirme hataları	Diğer hatalar
Genel Sağlık Durumu	Geçen yıl kaç defa hastaneye yattınız?	0 defa	1-2 defa	>2
	Genel olarak sağlığınızı nasıl tanımlarsınız?	Mükemmel, çok iyi, iyi	Orta	Kötü
Fonksiyonel Bağımsızlık	Aşağıdaki maddelerin kaçında yardıma ihtiyacınız olur: Yemek hazırlama, Alışveriş yapma, Ulaşım, Telefon, Ev temizliği, Çamaşır yıkama, Para idaresi, İlaç almak	0-1	2-4	5-8
Sosyal Destek	Yardıma ihtiyacınız olduğunda size yardım edebilecek ve istekli herhangi birine güvenebiliyor musunuz?	Her zaman	Bazen	Hiç
İlaç Kullanımı	Düzenli olarak 5 veya daha fazla farklı ilaç kullanıyor musunuz?	Hayır	Evet	
	Zaman zaman reçeteli ilaçlarınızı almayı unutuyor musunuz?	Hayır	Evet	
Beslenme	Son zamanlarda giysilerinizde bollaşmaya neden olacak kadar kilo kaybınız oldu mu?	Hayır	Evet	
Ruh Hali	Kendinizi sıklıkla üzgün veya depresif hisseder misiniz?	Hayır	Evet	
Kontinans	İstemsiz idrar kaçırma probleminiz var mı?	Hayır	Evet	
Fonksiyonel Performans	Sizden bu sandalyeye rahatça oturmanızı rica ediyorum. Size 'gidin' dediğim zaman ayağa kalkın ve zeminde işaretli yere kadar (ortalama 3 metre) rahat ve güvenli yürüyün ve geri dönüp sandalyeye oturun. Süresi değerlendirilir.	1-10 sn	11-20 sn	>20 sn, hasta isteksiz veya desteğe ihtiyaç duyuyor
Toplam		/17		
Kırılgnalık düzeyi	Kırılgn Değil (0-4), Görünüşte İncinebilir (5-6), Hafif Kırılgn (7-8), Orta Kırılgn (9-10) ve Şiddetli Kırılgn (11 puan ve üstü)			

Ek-2: Yaşa Göre Düzeltilmiş Charlson Komorbidite İndeksi

Komorbidite	Ağırlıklı Puan
Koroner arter hastalığı	1
Konjestif kalp yetmezliği	
Kronik pulmoner hastalık	
Peptik ülser hastalığı	
Periferik damar hastalığı	
Serebrovasküler hastalık	
Diabetes mellitus	
Karaciğer hastalığı (hafif derecede)	
Konnektif doku hastalığı	
Demans	
Diabetes mellitus (uç organ hasarının eşlik ettiği)	2
Renal hastalık (orta veya ağır derecede)	
Hemipleji	
Nonmetastatik solid tümör	
Lösemi	
Lenfoma	
Karaciğer hastalığı (orta veya ağır derecede)	3
Metastatik solid tümör	6
AIDS	
Toplam puan her bir komorbid durumun birbirine eklenmesiyle elde edilir. Kırk yaş üzeri her 10 yıl için 1 puan eklenir (50-59 yaş:1 puan, 60-69 yaş: 2 puan, 70-79 yaş: 3 puan gibi)	

Ek-3: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performans Skoru

0	Tamamıyla aktif, hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir.
1	Zorlu fiziksel aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta, hafif ve sedanter işleri yapabilir. Örneğin; Hafif ev ve ofis işleri
2	Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışamaz ve uyanık olduğu saatlerin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir.
3	Kendi bakımını sınırlı olarak yapabilir, uyanık olduğu saatlerin %50'sinden fazlasında yatağa veya sandalyeye bağımlı
4	Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak yatağa veya sandalyeye bağımlı
5	Ölüm

Ek-4: Etik Kurul Onayı

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
 Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -1283

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 12 EYLÜL 2017 SALI
Toplantı No : 2017/20
Proje No : GO 17/750 (Değerlendirme Tarihi: 12.09.2017)
Karar No : GO 17/750- 35

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Saime Ayşe KARS' ın sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Meltem Gülhan HALİL ile birlikte çalışacakları ve Dr. Ilgın AKBIYIK' ın uzmanlık tezi olan, GO 17/750 kayıt numaralı, **“Yaşlı Kansere Hastalarında Kemoterapi Öncesi Kırılabilirlik Değerlendirilmesi ve Erken Dönem Kemoterapi Toksisitesi ile İlişkisi”** başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | | |
|---|--------|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan) | İZİMLİ | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevdâ F. MÜFTÜOĞLU (Üye) | | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SAKA (Üye) | | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGIN (Üye) |
| İZİMLİ | | |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye) | | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | | 14. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALCIN (Üye) | İZİMLİ | 17. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGEL (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |