



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KANSERDE YORGUNLUK: AEROBİK
KAPASİTE ÖLÇÜMÜ İLE REMİSYONDAKİ
MEME KANSERİ HASTALARINDA
YORGUNLUK VE KÖKENİNE YÖNELİK BİR
ARAŞTIRMA**

Sema VELİOĞLU YURTTAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Ahmet AYAR

TRABZON-2023

İthaf

Bu yüksek lisans tezimi, benim bu günlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve her zaman yanımda olan sevgili aileme ithaf ediyorum.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK SAYFASI	
ONAY	
BEYAN	
İthaf	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ	xii
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kanser	4
2.1.1. Kanserin Tanımı	4
2.1.2. Kanser Hastalığının Tarihçesi	4
2.1.3. Kanserin Tanısı	5
2.1.4. Kanserin Tedavisi	5
2.1.4.1. Kemoterapi	6
2.1.4.2. Radyoterapi	6
2.1.4.3. Cerrahi	6
2.2. Meme Kanseri	7
2.2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi	7
2.2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri	7
2.2.3. Meme Kanseri Belirti ve Bulgular	9
2.2.4. Meme Kanseri Erken Tanı ve Tarama Yöntemleri	10

2.2.5. Meme Kanserinde Tedavi Yöntemleri	13
2.2.6. Kadınlarda Meme Kanseri Korkusu	16
2.3. Yorgunluk	17
2.3.1. Yorgunluk Tanımı ve Özellikleri	17
2.3.2. Yorgunluğun Sınıflandırılması	18
2.3.3. Kansere Bağlı Yorgunluk	18
2.3.3.1. Kanser Hastalarında Görülen Yorgunluğun Başlangıcı ve Kronikleşmesi	19
2.3.3.2. Yorgunluğun Süresi, Zamanı ve Sıklığı	19
2.3.3.3. Yorgunluğu Şiddeti	20
2.3.3.4. Yorgunluğu Arttıran ve Azaltan Faktörler	20
2.3.4. Kanser Hastalarında Yorgunluk Belirtileri	20
2.3.5. Kanser İlişkili Yorgunluğun Diğer Yorgunluktan Farkı	21
2.3.6. Kansere Bağlı Yorgunluğun Yönetimi	21
2.4. Kardiyopulmoner Sistem	21
2.4.1. Kalp	22
2.4.2. Akciğer	22
2.5. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi ve Bisiklet Ergometresi	23
2.5.1. Kardiyopulmoner Egzersiz Testinde Kullanılan Parametreler	25
2.5.1.1. Oksijen Tüketimi ve Maksimum Oksijen Tüketimi	25
2.5.1.2. Solunum Değişim Oranı [İng: Respiratory Exchange Ratio (RER)]	26
2.5.1.3. Oksijen Nabızı (O ₂ Pulse)	27
2.5.1.4. Anaerobik Eşik	27
2.6. Egzersiz	28
2.6.1. Egzersiz ile Alakalı Kardiyopulmoner Parametreler ve Egzersiz Sırasında Sistemde Oluşan Değişiklikler	29
2.6.1.1. Kalp Hızı ve Kalp Hızı Yedeği	29
2.6.1.2. Kalp Debisi	30
2.6.1.3. Kan Basıncı	31
2.6.1.4. Respiratuar Sistem	32

3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
3.1. Etik Kurul Onayı	33
3.2. Çalışmaya Katılan Kişilerin Seçimi	33
3.3. Egzersiz Testi Bilgi ve Onam Formu	33
3.4. Bilgilendirilmiş Onam Formu	33
3.5. Çalışma Tasarımı	33
3.6. Ölçümler	34
3.6.1. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi	34
3.6.2. Spirometre Testi	37
3.6.3. Vücut Kitle İndeksi	37
3.6.4. Kısa Yorgunluk Ölçeği (Ing: Brief Fatigue Inventory)	38
3.6.5. Çok Boyutlu Yorgunluk Ölçeği (Multidimensional Fatigue Inventory)	38
3.6.6. Beck Depresyon Ölçeği	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	47
6. KAYNAKLAR	55
EKLER	75
EK 1. Etik Kurul Onayı	76
EK 2. Egzersiz Test Bilgi ve Onam Formu	77
EK 3. Bilgilendirilmiş Onam Formu	78
	83

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. Kadınların VO ₂ maks değerleri	26
Tablo 2. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri	40
Tablo 3. KPET uygulanan katılımcıların vücut kompozisyon ölçümleri	41
Tablo 4. Kısa yorgunluk ölçeği	42
Tablo 5. Katılımcıların solunum fonksiyon testi bulguları	44
Tablo 6. KPET uygulanan katılımcıların egzersiz ile ilgili fizyolojik kapasite parametreleri	45
Tablo 7. Beck Depresyon Envanteri	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No

Sayfa

Şekil 1.

Yorgunluğu Çok Boyutlu Değerlendirme Ölçeği

43



RESİMLER DİZİNİ

Resim No		Sayfa
Resim 1.	Kardiyopulmoner egzersiz testi gerçekleştirilen örnek hasta	35
Resim 2.	Tanita vücut kompozisyonu analizörü cihazı	37
Resim 3.	Ölçümü yapılan örnek katılımcı	37



KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

AE	Anaerobik eşik
cm	Santimetre
CO₂	Karbondioksit
dk	Dakika
DKB	Diastolik kan basıncı
EKG	Elektrokardiyografi
FEV₁	Zorlu ekspiryumun 1. saniyesinde çıkarılan hava hacmi
FVC	Zorlu vital kapasite
kg	Kilogram
KH	Kalp hızı
KKMM	Kendi kendine meme muayenesi
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KPET	Kardiyopulmoner egzersiz testi
L	Litre
Maks	Maksimum
MEF	Maksimum ekspiratuar akım
m²	Metrekare

O₂	Oksijen
RER	Solunum değişim oranı
SKB	Sistolik kan basıncı
VKİ	Vücut kütle indeksi
VO₂	Oksijen tüketimi
VO₂peak	Zirve oksijen tüketimi
W	Watt



ÖZET

Kanserde Yorgunluk: Aerobik Kapasite Ölçümü İle

Remisyondaki Meme Kanseri Hastalarında Yorgunluk ve Kökenine Yönelik Bir Araştırma

Kanser ile alakalı yorgunluğun gerçek etiyolojisi net olarak bilinmeyip; kanserin kendisi, kanser tedavisi (kemoterapi, radyoterapi, cerrahi), alakalı anemiler, ağrı, uyku bozuklukları, hormonal değişiklikler, beslenme bozukluğu ve duygu durum bu süreçte tek başına veya birlikte bir etkiyle rol oynayabilir. Kanser ile alakalı yorgunluğu hassas bir şekilde belirleyecek ve derecelendirecek spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Dahası, bu yorgunluğun organik mi psikolojik kökenli mi olduğunu ayırt edecek bir test de yoktur. Bu tez çalışmasının amacı ise, aerobik kapasite ölçümünün kanser ile alakalı yorgunluğun organik mi psikolojik kökenli mi olduğunu ayırt etmedeki yerini araştırmaktır. Bu amaçla, meme kanseri tedavisi görüp sağ kalmış ve remisyondaki kadınlar, prospektif olarak araştırmaya dahil edildi. “Kısa Yorgunluk Ölçeği”, “Çok Boyutlu Yorgunluk Ölçeği” ile yorgunluk düzeyi ve “Beck Depresyon Ölçeği” ile depresyon durumu belirlendi. Aerobik kapasite, şiddeti kişi tükenene kadar kademeli olarak artırılan kardiyopulmoner egzersiz testi ile belirlendi. Test esnasında zirve oksijen tüketim (VO_{2pik}), anaerobik eşik, solunum değişim katsayısı (RER), kalp hızı ve solunum hacim ve kapasiteleri belirlendi.

Toplam 35 gönülleden subjektif veri elde edildi. Bunların 9 tanesinde KPET gerçekleştirildi. Subjektif verilere göre katılımcılardan sadece küçük bir kesim yüksek şiddetli yorgunluk rapor etti. Egzersiz testine göre, yaşanan yorgunluğun en önemli sebebi olarak kas güçsüzlüğü (beklenenin yaklaşık %66’sını gerçekleştirebildiler) ve aereobik kapasite kısıtlılığı (beklenen pik VO_2 ’nin %80.8’i) olarak tespit edildi. Maksimum egzersiz seviyesinde önemli düzeyde kalp ve solunum yedeklerinin olduğu tespit edildi.

Yorgunluk, kanserin tanısından tedavisine kadar her evresinde mevcut ve ancak sağ kalımın sağlanması sonrasında öncelik verilebilecek bir problem olduğundan; bu öncül araştırmanın bulguları klinik açıdan önem arz edebilir potansiyeldedir. Bu bağlamda kardiyopulmoner egzersiz testi faydalı bilgiler sunma kapasitesindedir.

Anahtar Sözcükler: Aerobik Kapasite, Kanser, Kardiyopulmoner Egzersiz Testi, Yorgunluk

ABSTRACT

Fatigue in Cancer: An Investigation on Fatigue and Its Origin by Aerobic Capacity Measurement in Breast Cancer Survivors

Exact causes of cancer fatigue is not clear although it may result from combined impacts of many factors including the cancer itself, cancer treatment (chemotherapy, radiation therapy, surgery), associated anemia, pain, sleep disturbance, hormonal changes, poor nutrition and emotions during the process. To date there is no lab tests or any specific test that can reliable and sensitively diagnose or quantify the level of fatigue, yet, there is no conclusive diagnostic tests to differentiate between organic or psychological origin. The aim of this thesis study is to examine whether determination of aerobic capacity will help to differentiate between organic and psychological origin of cancer related fatigue. For this purpose, survived breast cancer patients who were in remission was prospectively enrolled in the study. Fatigue level was assessed by using questionnaires of “Brief Fatigue Inventory” and “Multidimensional Fatigue Inventory”, and “Beck Depression Inventory” was used for detecting any depression. Aerobic capacity was determined by the cardiopulmonary exercise test (CPET), using incremental ramp test in which the intensity of was increased gradually until exhaustion. During the test, peak oxygen consumption (VO_2 peak), anaerobic threshold, respiratory exchange ratio (RER), heart rate (HR) and respiratory volume and capacities were determined.

Subjective data was collected from a total of 35 volunteers and 9 of which was able to perform CPET. Only a small portion reported high level fatigue and according to CPET most important deficit was muscle weakness (66% of predicted work-load) followed by moderate aerobic capacity (80.8% of predicted peak VO_2). They had significant reserves in terms of heart rate and respiratory capacity.

Results of this pioneering work will have importance that could have clinical application because fatigue is a problem in every stages of the cancer process from diagnose through the therapy, but it deserves to be prioritized after the treatment of cancer in cancer survivors. CPET seems to have potential to provide useful information in this respect.

Keywords: Aerobic Capacity, Cancer, Cardiopulmonary Exercise Test, Fatigue

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yorgunluk kanser hastalarında zaman ilerledikçe artan, hastaların fiziksel ve zihinsel yeterliliğini azaltan ve psikososyal durumunu bozan çok boyutlu bir durumdur (1).

Kansere bağlı yorgunluk; genelde günlük aktiviteleri tesiri altına alan bir ıstırap verici inatçı fiziksel, emosyonel ve kognitif yorgunluk veya tükenmişlik halidir. Bu durum kanser ve tedavisi ile alakalı olup, yakın zamanda yapılmış fiziksel veya mental aktivitelerden bağımsız olarak gelişebilmektedir.

Yorgunluk tanımı kişiden kişiye değişmektedir. Yorgunluk öznel bir deneyimdir. Kansere bağlı yorgunluğu değerlendirmek için altın standart, kişilerin kendi beyanlarıdır. Bu bağlamda yorgunluğun şiddetini ve şiddeti, süresi, mental ve fiziksel boyutları ile günlük hayata yansımaları dahil çeşitli bileşenlerini değerlendiren tek ve çok boyutlu ölçekler geliştirilmiştir (2).

Bu bağlamda, yorgunluğu değerlendirmek için yaygın yaklaşımlardan biri, hastalara hissetmiş oldukları yorgunluğu 0 ila 10 arasında derecelendirmelerini sorgulayan ve 1-2 düzeyinde skorun hafif, 4-6 düzeyinde skorun orta ve 7-10 düzeyinde skorun ise şiddetli yorgunluğu vurguladığı ölçektir (3).

Kanser ile alakalı yorgunluğu açıklamak için ilk resmi tanı kriterleri 1998 yılında, önerilmiştir. Bu kriterlerin avantajları hastalara yaşadıkları yorgunluğun kanser ya da kanser tedavisinin sonucu olup olmadığının sorulması ve kansere bağlı gelişen yorgunluğu depresyona bağlı gelişen yorgunluktan ayırt etmeye çalışılmasıdır.

Kanser ilintili yorgunluk, aşırı aktivite ya da uykusuzluk gibi durumlardan kaynaklanan diğer yorgunluk tipleri ile kıyaslandığında daha kalıcı tipte olması, daha şiddetli ve günlük aktiviteleri daha fazla aksatıcı tesir göstermesi ve yeterli uyku ve dinlenme ile geçmediği rapor edilmiştir (4).

Gerçekten de bu bağlamda yapılan çalışmalar, sağlıklı bireylere göre, kanser hastaları ile kanserden kurtulanların yaşadıkları yorgunluğun şiddeti ve süresinin ciddi oranda yüksek olduğunu ve bu durumun hastaların yaşam kalitelerini oldukça etkilediğini bildirmiştir (5).

Kansere bağlı yorgunluk çok boyutlu olup, genel bir bitkinlik, günlük aktiviteler için motivasyon eksikliği, uykusuzluk ve konsantrasyon eksikliği gibi fiziksel, bilişsel ve duygusal semptomlar gösterebilir (6).

Kanserle ilişkilili yorgunluk tanı konduğunda da mevcut olabilir, uygulanan tedavilerin etkisi ile şiddeti artabilir ve tedavinin sonlanmasından aylar ve hatta yıllar boyunca da devam edebilir. Yorgunluk kanser tedavisine eşlik eden mide bulantısı, kusma, ağrıdan bile daha sık ve rahatsız edici bir bulgu olarak ortaya çıkar.

Son yıllara kadar, kanserli hastaların tedavisindeki öncelik sırası mide bulantısı ve ağrı gibi diğer sık görülen belirtilere verildiğinden, günlük yaşımda hastaları ağrı ve bulantı hissinden çok daha olumsuz etkileyen yorgunluk arka planda kalmış, doğru tanımlanmamış ve yeterince tedavi edilmemiştir (7).

Günlük yaşımda her insan dinlenme isteği uyandıran ve istirahatle geçen yorgunluk periyotları yaşar ancak kanserli hastaların yaşadığı yorgunluk bu tipik yorgunluktan farklıdır. Tipik yorgunluktan farklı olarak kansere ilişkili yorgunluk, efor seviyesiyle orantısızdır ve istirahatle ya da uyku ile azalmaz (8).

Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) bireyin hem kardiyovasküler durumunun hem egzersiz kapasitesinin aynı anda değerlendirilebildiği, kardiyovasküler, pulmoner ve kas iskelet sistemlerinin maksimal ve submaksimal egzersiz cevaplarını aynı anda gösterebilen çok kritik ve önemli bir klinik testtir (9, 10).

KPET, bisiklet ergometresi veya treadmill (yürüyüş bandı) kullanılarak yapılabilmektedir. Bu uygulamalardan bisiklet ergometresinin kliniklerde daha yaygın kullanıldığını görülmektedir. Bunun nedenleri arasında, treadmill sisteminin, üzerinde durabilmek için yer çekimine karşı dengede durmak gerekliliği olması sebebiyle, denge problemi olan ve/veya geriatrik yaş grubu bireylerde testin uygulanabilirliğini zorlaştırmaması, denge faktörünün işin içine girmesinin de testin sonuçlarını riske atacak bir durum meydana getirmemesi, bisiklet ergometresi sisteminin daha az yer kaplaması ve daha az maliyetli olması durumları gösterilebilir (11).

Bu tez çalışması “kronik yorgunluk şikāyeti ile aerobik kapasite arasında ilişki vardır ve kanser tedavisi sonrası remisyonadaki meme kanseri hastalarında yaşanan kanser ile alakalı yorgunluk sendromunun primer orijinin organik mi psikolojik kökenli mi olduğu

kardiyopulmoner egzersiz testi ile aerobik kapasite (maksimum oksijen alımı; VO_2 pik veya maks) ölçümü ile ayırt edilebilir” hipotezi üzerine kurulmuştur.

Bu tez çalışmasının amacı, tedavi ile remisyon sağlanmış meme kanseri hastalarında yorgunluk düzeyinin belirlenmesi ve hastaların aerobik kapasitesinin non-invazif olarak egzersiz testi ile belirlenerek; bu yorgunluğun primer olarak organik mi psikolojik kökenli mi olduğu ayırt etmede kardiyopulmoner egzersiz testinin geçerlik ve güvenilirliğini incelemektir. Bu amaçla, meme kanserinden tam sağaltım başarılmış ama kronik yorgunluk şikayeti olan kadınlarda kardiyopulmoner egzersiz testi ile bu kronik yorgunluk şikayetlerinin aerobik kapasitesi ölçümü gerçekleştirilip bu konuda özgün bilgi ortaya çıkarılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

2.1.1. Kanserin Tanımı

Kanser, insan vücudundaki hücrelerin kontrolsüz büyüyüp çoğalmasıyla oluşan ve vücudun diğer doku ve hücrelerine yayılmasıyla ilerleme gösteren bir hastalıktır. Kanser, trilyonlarca hücreden oluşan insan vücudunun herhangi bir hücresinde başlayabilir. Çeşitli nedenlerle hücrelerde oluşan genetik değişiklikler; hücrelerin çalışma, büyüme ve çoğalma döngüsünü bozarak, anormal hücrelerin kontrolsüzce büyüyüp çoğalmasını sağlayarak tümör oluşumuna neden olmaktadır. Kanser oluşumuna neden olan genlerdeki değişikliklerin gelişimini kansorejen ajanlar tetiklemektedir (12). Kanserin gelişimine katkıda bulunan kansorejen ajanların; enfektif, elektromanyetik radyasyon, kimyasal ve immünoşüpresif gibi çeşitleri vardır (13).

Gen mutasyonları insanın yaşamı esnasında oluşabileceği gibi, aileden aktarılabilir. Kalıtsal olarak da olabilir. Genetik aktarımda kanserin gelişiminde büyük öneme sahiptir. Anne ve babadan çocuklarına aktarılan mutasyonlara kalıtsal mutasyon denir. Kanserin oluşumu ve ilerlemesi gen mutasyonlarından etkilenir. Örneğin; bir ailenin gen diziliminde genetik geçişli meme kanseri varsa, bu aile kadınlarında meme kanseri görülme ihtimali diğer kadınlara göre daha yüksektir (14).

Dünya’da en fazla ölüme neden olan kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada kanser yer almaktadır (15).

Görülme sıklığı her geçen gün artan kanser nedeniyle, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2020 yılında yaklaşık 10 milyon kişi hayatını kaybetmiştir. Ülkemizde ise 2020 yılında 126 bin kişi kanser nedeniyle hayatını kaybetmiştir (16).

Kanserin kişide oluşturduğu komplikasyonların fazla olması, oluşan iş gücü kaybı, tedavi ve tetkiklerin pahalı olması ve ölüm sıklığının fazla olması nedeniyle ülke ekonomisini de olumsuz etkilemektedir (17).

2.1.2. Kanser Hastalığının Tarihçesi

Kanser tarihçesi çok eskilere dayanıp, ilgili bilinen ilk kayıtlar M.Ö 3000 yılına aittir. Tarihte farklı isimlerle anılan kanser için, Hipokrat “karkinos” ya da “karkinoma”

isimlerini kullanmış ve organizmanın şifalanmayan yapılanmaları olarak tanımlamıştır. Türk tarihinde ilk kanserden bahseden Tarsuslu Osman Hayri Efendi “Kenzülsıhhatül Ebdaniye” (1298) eserinde “seretan” ismiyle bahsetmiş ve küçük yumru büyüklüğünde, ağırlı, damarlı oluşum olarak tanımlamıştır (15).

Tıbbın ilerlemesiyle 15.yüzyıldan sonra daha kapsamlı tanımlar yapılmış, tedavilerde artış yaşanmıştır. 1940’lı yıllardan sonra kansere sebep olan maddeler tespit edilmeye başlanmış ve tedavisinde kullanmak üzere bazı bitkiler bulunmuş bununla ilgili çalışmalar yapılmıştır (18).

2.1.3. Kanserin Tanısı

Kanserde tarama ve erken tanı ile kanseri erken dönemde teşhis edip tedavi edilmesi, oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi ve buna bağlı ölümlerin en aza indirgenmesi hedeflenir. Kanserde tanı; kişilerin anamnezi, muayenesi, kan tetkikleri, mikroskopik incelemesi, radyolojik görüntüleri değerlendirilerek konulur (19).

Kanserli bireylere geç olmadan tanı konulabilmesi için toplumdaki bireylerin kanser semptomları ile ilgili bilgilendirilmesi gerekir. Henüz tanı konulmamış kanserli bireylerdeki kanserin tespit edilmesinde, kişilerle yakın olup, kolay iletişim kurabilen aile hekimlerinin önemi büyüktür. Aile hekimleri bireyde gerekli tetkikleri yapıp çeşitli değerlendirmelerden sonra gerekli gördüğü takdirde uzmanlık alanına yönlendirmesi ve kişiyi bu aşamalarda takip ederek uzman bölümün değerlendirdiğinden emin olması gerekir (20).

2.1.4. Kanserin Tedavisi

Kanserin tedavi sürecinde hastalığı yok etme, kontrol altında tutup komplikasyonları önleme ve hastanın hayat kalitesini arttırmak amaçlanır (21).

Kanser sürecinde tedavi kanserin kaçınıcı evrede olduğu, büyüklüğü, vücudun hangi bölgesinde olduğu gibi nedenlere bağlı olarak değişmektedir. En sık kullanılan kanser tedavi türleri; kemoterapi, cerrahi tedavi, radyoterapidir. Bu yöntemlerden başka hormon terapisi ve biyolojik metodlar kullanılarak uygulanan tedavi türleri de vardır. Tedavi yöntemleri tek kullanılacağı gibi bazen birkaç yöntem bir arada kullanılabilir (22).

Kullanılan her yöntemin avantaj ve dezavantajları vardır. Kanserin kişiye özgü olması ve tedavisinin bireylerde farklılık göstermesinden dolayı kesin ve tek bir yöntem yoktur (23). Kanserli bireylerin hayat kalitesini yükseltmek için seçilen yöntemin başarı oranının yüksek, yan etkilerinin düşük ve maliyeti etkin olan tedavi yönteminin seçilmesi gerekir (24).

Kanserli birey, tedavisinin bitiminden sonra 10 yılı hastalıksız bir biçimde geçirmesi ve kişinin nihayetinde kanserden başka bir nedene bağlı hayatını kaybedebileceği duruma gelmesi ile tam iyileşmenin sağlandığı kabul edilir (25).

2.1.4.1. Kemoterapi

Kemoterapi, kanser hücrelerinin büyüme ve çoğalmasını kontrol altına alan, kanserli hücreleri durdurup, yok etmeyi amaçlayan ilaç tedavisidir. Kemoterapi ile amaçlanan, hastayı tedavi etmek, kanserin diğer doku ve organlara yayılmasını engellemek, hastanın hayat süresini ve hayat kalitesini arttırmaktır (26).

Kemoterapi, ilk olarak 1940'lı yıllardan sonra ikinci dünya savaşında batan bir geminin askerlerinin mustard gazına maruz kalarak lökositlerinin düşmesi sonucu nitrojen mustard gazı antineoplastik olarak uygulanmıştır (27).

2.1.4.2. Radyoterapi

Radyoterapi, iyonize bir biçimde radyasyon ile tümörlü dokudaki DNA sarmalını hedefleyerek tümörlü hücrelerin büyüme ve çoğalmasının engellenmesine yardımcı olur ve tümörlü hücrelerin yok olmasını sağlar (28). Radyoterapi ilk olarak 20 yüzyılın başlarında az enerjili X ışınlarıyla yapılmıyordu; günümüzde teknolojinin gelişmesiyle yüksek enerjili X ışınları ile yapılmaktadır. Esas tedavi yolu veya palyatif tedavi yolu olarak seçilebilmektedir (29).

2.1.4.3. Cerrahi

Kanserde cerrahi tedavi en çok kullanılan tedavi yöntemlerinden biri olmakla beraber, erken evre kanser tedavisindeki en etkili seçeneklerdendir (23). Kanser başka hücre ve organlara yayılmamışsa cerrahi tedavi tek başına yeterli olabilmektedir. Eğer diğer hücre ve organlara yayılmışsa kanserli hücrelerin yok edilmesine katkı sağlamak için tercih edilir.

2.2. Meme Kanseri

Meme kanseri, meme hücrelerinin (kanalı döşeyen epitel hücreleri ve/veya memedeki bez hücrelerinin) kontrol dışı büyüme ve çoğalmaları sonucu memede kitle oluşturmaktadır (30).

Meme dokusunda başlayan bu tümörler diğer doku ve organlara yayılma potansiyelindedir. Meme kanseri kadınlarda en sık rastlanan kanser türüdür ve geçtiğimiz her yıl vaka sayılarında artış görülmektedir (31, 32).

Sistemik ve kronik bir hastalık olarak tanımlanan meme kanseri meme dokusunda oluşur ve bölgesel lenf nodları ile organlara yayılır. Kanser hücreleri lenf yoluyla kan damarlarına geçer ve böylece uzak organlara metastaz yapabilir. Kadınlarla kıyaslandığında görülme sıklığı daha az olmakla birlikte, erkeklerde de görülebilen meme kanseri, kansere bağlı olan ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır (32).

2.2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Kadınlarda görülme sıklığı en fazla olan ve ölümlerle sonuçlanabilen kanser meme kanseridir (33). Meme kanseri dünya genelinde kanser morbidite ve mortalitesinin birincil nedenlerinden biridir ve 2020 yılında yaklaşık olarak 2.3 milyon insana kanser tanısı almıştır. Sıklıkla görülen kanser türleri arasında meme kanseri GLOBOCAN 2020 verilerine göre ilk sıradadır (34, 35). Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre Türkiye'de meme karsinomu kadınlarda görülen bütün kanser çeşitlerinin %35 ini oluşturmaktadır (36,37).

2.2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Yaş

Ülkemizde 15-24 yaş arası kadınlarda meme kanseri insidans oranı yüz binde 1.6 olmakla birlikte, 25-49 yaş aralığında yüz binde 60.0 dır. 50-69 yaş arası kadınlara bakıldığında yüz binde 135.6, 70 yaş ve üzerindeki kadınlarda yüz binde 134.8 olarak tespit edilmiştir. Tüm bu oranlara bakıldığında, meme kanserinin 24 yaş ve altı kadınlarda sıkça görülmediği fakat yaş arttıkça bu oranın arttığı açıkça bellidir (35).

Cinsiyet

Meme kanseri için birincil risk faktörlerinden biri kadın olmaktır . Erkeklerde nadir de olsa görülebilen meme kanserine, kadınlarda yaklaşık 100 kat daha fazla rastlanmaktadır (38).

Kadınlar erkeklere oranla daha fazla meme dokusuna sahiptir ve hayatları boyunca hormon seviyelerinde artış çıkışlar görülebilmektedir. Bu nedenle bu oran yüksektir (39).

Genetik

Meme kanserine duyarlı olan genlerde mutasyon gerçekleşmiş ise, bu durum kadınlarda meme kanseri riskini artırmaktadır (40, 41). Tanı konulan hastaların %10'unda görülmektedir ki kanser patojen genlerle açığa çıkmaktadır (42).

Daha Uzun Boya Sahip Olmak

Araştırmalar göstermektedir ki, uzun boylu kadınların nispeten kısıtlara göre meme kanseri tanısı alma ihtimalleri daha yüksektir (43, 44).

Yoğun Meme Dokusuna Sahip Olmak

Bağ dokusu mamografide tümörlerin belirgin bir şekilde görülmesine engel olabilmektedir. Yoğun memede de yağ dokusundan daha fazla bağ dokusu mevcuttur. Bu nedenle yoğun memeye sahip olmak risk teşkil etmektedir. Ayrıca diğer çalışmalarda yoğun memeye sahip kadınların lenf dokularının yokluğundan ötürü kansere yakalanma ihtimallerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (45, 46).

Alkol ve Sigara Tüketimi

Alkol ve sigara tüketimi başlı başına bireylerin genel sağlığını olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir. Bazı çalışmalar göstermektedir ki, alkol tüketen bireylerin tüketmeyenlere oranla meme kanserine yakalanma riski yaklaşık %30'dur. Günde alınacak 10 gram alkolün, riski %7 arttıracak bildirilmiştir (47, 48).

Sigara ise kanserojendir ve birçok kanser türünün ortaya çıkmasına sebep olur. Bu hususta, 2004 yılına dek sigara içiyor olmak ile meme kanseri arasındaki ilişki kesin olarak kanıtlanamamıştır. Ancak yakın tarihe bakıldığında epidemiyolojik analizler

göstermektedir ki sigara tüketiyor olmak meme kanserine yakalanma ihtimalini orta düzeyde de olsa artırmaktadır (49).

Fiziksel aktivite

Amerikan Klinik Onkoloji Derneğince 2021 yılında yayımlanan kılavuzda önerilen egzersiz programı, haftada 150-300 dk orta yoğunlukta ya da 75-150 dk şiddetli yoğunlukta yapılan egzersizler şeklindedir. Bu programa uyan kadınların meme kanserine yakalanma riskini yaklaşık %30 oranında azaldığı bildirilmiştir (50, 51).

İlk Doğum Yaşı ve Emzirme

Kadınların doğum yapmamış ya da ileri yaşlarda doğum yapmış olmaları, en az bir defa doğum yapmış ve 30 yaşından önce doğum yapmış kadınlara göre meme kanseri tanısı alma ihtimalleri daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca emzirmenin de meme kanseri riskini azalttığı bildirilmiştir (52).

Çocuk Sahibi Olmak/Olmamak

Bir kadının çocuk sayısının fazla olması (hayatı boyunca en az bir çocuğa sahip olması) ve erken yaşlarda anne olmuş olması meme kanseri riskini düşürmektedir. Aksine 30 yaşına kadar çocuk sahibi olmayan, çocuk emzirmemiş olan hatta gebelik öyküsü olmayan kadınlarda bu risk nispeten fazladır. Gebelik menstural siklusu azaltır ve meme kanseri riski bu ölçüde azalır. Görülmektedir ki çocuk sayısındaki artış bir koruyucu etki yaratmaktadır. Kadın her doğum yaptığında meme kanseri riski de azalmaktadır (46).

2.2.3. Meme Kanseri Belirti ve Bulgular

Kansere ait belirti ve bulgular kişiler arasında fark edebilmektedir. Kadının yaşı, genetiği, diyeti, gebelik durumları, adet döngüsü gibi etkenlere göre farklılık gösteriyor olsa da bazı fiziksel işaretler meme kanserinde erken tanıya neden olabilir.

Meme kanserini düşündürecek bazı belirti ve bulgular şunlardır:

Memedede ağrı ve kitle: Meme muayenesinde elle fark edilen kitle, kanserin ilk işareti olarak görülmektedir. İlk evrelerde ortaya çıkan meme kanseri %90 civarında ağrısızdır, ağrı ileri evrelerde ortaya çıkar (53).

Meme başında akıntı görülmesi: Meme başından gelen akıntının iki türü vardır: Fizyolojik ve patolojik. Fizyolojik meme başı akıntıları çift taraflı akıntılardır ve gebeliğin son trimesterinde oluşurlar. Bu bir hastalığın belirtisi değildir. Patolojik meme başı akıntıları ise çoğunlukla tek taraflı, kanlı, seröz ya da seröz-kanlı akıntı şeklinde kendini belli eder. Meme başında görülen akıntı bulgusu, meme kanseri tanısı almış olan kadınların yaklaşık olarak %20 sinde görülmektedir (54, 55).

Meme başında retraksiyon: Memede retraksiyon meme başında ya da kitlenin olduğu alandadır. Genellikle kanserin ileri aşamalarında görülmektedir. Meme dokusunda bulunan tümör hücreleri, Cooper ligamentlerini kısaltır ve meme başında tümör yönüne retraksiyon gerçekleşir. Bu durum kanserin ilk evrelerinde meme muayenesi esnasında kadının kollarını öne veya yukarı itmesi suretiyle kendini belli edebilir (56).

Forgue belirtisi: Meme başının malign hücrelerin bulunduğu alana doğru çekilmesine bağlı olarak, hastaya önden bakıldığı zaman meme başının daha yüksekte ve dolgun durmasına forgue belirtisi denir (57).

Meme derisinde eritem ve ülserasyon: Meme kanserinin ileri evrelerinde dokuyu tamamen kaplayan tümör hücreleri, deride eritem ve ülserasyon oluşturur. Memelerden birinde ya da her ikisinde de görülebilir. Başlıca sebebi tümör hücrelerinin lenf damarlarında ilerlemesi sonucu damarların tıkanmasına yol açıp ardından da dolaşımı bozarak meme derisinde ödem oluşturmalarıdır. Böylece deri beslenmesi bozulur, önce eritem ardından da ülserasyon açığa çıkar (58).

Lenf nodlarında büyüme: Memede yer alan malign hücreler metastas yapıp lenf nodlarına ilerler ise lenf nodülleri tıkanır ve memede ödem meydana gelir. Nedeni bilinmeyen ateş, ağrısız kitleler ve kilo kaybı ile kendini belli eder (59, 60).

2.2.4. Meme Kanserinde Erken Tanı ve Tarama Yöntemleri

Meme kanseri toplumda görülen önemli bir sağlık sorunudur. Erken tanı ve tedavi meme kanserinde ölüm oranını ciddi derecede azaltır. Bu nedenle tarama yöntemlerinin rolü büyüktür (61, 62). Bu tarama yöntemleri birbirlerini tamamlar ve her birinin doğru zamanlarda düzenli bir şekilde uygulanması gerekir. Meme kanserinde taramanın amacı, en etkili tedavi için erken tanı olanağı sağlamasıdır. Taramada kullanılan metot non-invaziv ve kabul edilebilir olması gerekir (63).

Meme kanseri tanısı alma korkusu, kansere yönelik farkındalığın az oluşu gibi nedenlerle kadınların tarama programlarına katılımı olumsuz etkilenir. Sağlık Bakanlığı 20 yaş üzeri her kadına KKMM yapmalarını önermektedir. Kansere Savaş Dairesi Başkanlığınca da, 20 yaşından itibaren tüm kadınlara ayda bir olmak şartıyla ömür boyu KKMM yapmaları, 40-69 yaş aralığındaki kadınlara ise iki yılda bir KMM ve mamografi tavsiye edilmektedir. Kansere Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezlerince ücretsiz olarak yapılmakta olan meme kanseri taramaları içinde en etkin olanları mamografi, klinik meme muayenesi (KMM) ve kendi kendine meme muayenesidir (64).

Kendi Kendine Meme Muayenesi (KKMM)

Meme kanserinde genellikle ilk belirti, elle muayene esnasında hissedilen kitlenin varlığıdır. Bu nedenle kadınların kendi kendine meme muayenesi yapmaları elzemdir (65).

Kendi kendine meme muayenesi hiçbir maliyet gerektirmeyen, her kadının belli aralıklarla memelerinde meydana gelebilecek normal dışı değişiklikleri saptamak amacıyla yaptıkları kolay bir uygulamadır. Sağlık profesyonellerinden, dergi ve broşürlerden kolayca öğrenilebilen KKMM'yi her kadın ev ortamlarında dahi uygulayabilir. Bu uygulamanın adet sonrası 3-5. Günlerde ve ayda bir kez olmak şartıyla, ayna karşısında ve çıplak bir şekilde yapılması tavsiye edilmektedir. Böylelikle kadın meme dokusunu tanıır ve dokudaki olası her farklılık durumunda farkındalığı gelişir.

Memelerdeki gerginlik hissinin en az olduğu zaman aralığı KKMM yapmak için en doğru zamandır. Emziren kadınların ise meme muayenelerini memeleri boşken yapmalıdır. Aylık hormonal dengeleri düzenli olmayan kadınlar ise her ayın aynı günü KKMM 'yi uygulaması gerekir (66). Kansere Daire Başkanlığınca 20 yaş ve üzeri her kadına KKMM yapmaları önerilmektedir (67).

Meme muayenesi iki aşamadan oluşur: İnceleme (gözle muayene) ve palpasyon (elle muayene). Meme cildi, meme başları, meme altı dokusu, koltuk altı bölgesi ışık alan ortamda ve üst bölgenin çıplak olacağı şekilde ayakta ve yatarak olmak şartıyla özenle muayene edilmelidir (68).

İnspeksiyon

KKMM'nin ilk basamağı gözle yapılan meme muayenesidir. Kadınlar inspeksiyon yoluyla memelerindeki olası değişiklikleri fark ederler. Uygulanması oldukça kolaydır. Öncelikle uygulama esnasında ortam aydınlık olmalıdır (68).

İlk aşamada ayna karşısına kıyafetsiz olarak geçen kadın, kollarını aşağı doğru sarkıtarak memelerin boyutunu, şeklini, simetrisini, meme başlarının durumunu, renk değişikliğini, ikinci aşamada ise kollarını yukarı kaldırarak memelerin şeklini ve büyüklüğünü gözlemler. Son aşamaya gelince ellerini bele bastırır ve meme dokusunda büzülme, meme başlarında içe çekilme gibi belirtilerin olup olmadığını değerlendirir (69).

Palpasyon

KKMM'nin ikinci basamağı memenin elle muayene edilmesidir. Bilhassa işaret, orta ve yüzük parmaklarının uç kısımları ile iki memenin ortasına denk gelen sternumdan başlayıp koltuk altına ve köprücük kemiği adı verilen klavikuladan memenin alt sınırına doğru olan bölgenin dikkatli bir şekilde muayene edilmesi meme kanserinde erken tanılama açısından çok önemlidir (63).

Kendi kendine meme muayenesi her ne kadar uygulaması kolay, ağrısız ve zahmetsiz olsa da, Amerikan Kanser Birliği kararınca 2017 yılında tarama yöntemlerinden çıkarılmıştır. Fakat farklı sebeplerden ötürü mamografi taramasına katılım sağlayamayan kadınlar için bu uygulama halen daha önemini korumaktadır (70).

Klinik Meme Muayenesi (KMM)

Meme kanserinin ilk belirtilerinden biri de ele gelen kitleye rastlamaktır. Klinik meme muayenesinin amacı en ufak kitleyi bile yakalayıp erken teşhise yardımcı olmaktır (71).

Mortaliteyi azaltma konusunda araştırmalar her ne kadar tartışmalı olsa da, Kanser Daire Başkanlığının tavsiyesi üzerine 40 yaş altı kadınların tek başına, 40 yaş ve üzerindeki kadınların da mamografiyi daha etkin kılmak için 2 yılda bir klinik meme muayenesi yaptırması önem arz etmektedir (67).

Klinisyenler tarafından gerçekleştirilen, fiziksel bir sağlık taraması olan Klinik meme muayenesi oturma ve yatış pozisyonları olmak üzere iki aşamada uygulanır. Bu

aşamalarda gözle ve elle muayene yapılmaktadır. Hastadan ellerini kalçalarına sonra da başının üzerine koyması istenerek ayrı ayrı muayene edilmektedir. Meme dokusu, koltuk altı, meme başlarında akıntı olup olmaması, deride çukurlaşma, renk değişikliği, şekil değişikliği ve şişkinlik gibi belirtiler ile hastayı endişelendiren durumlar hekim tarafından değerlendirilmektedir (72, 73).

Mamografi

Meme kanserinin erken teşhisi için kullanılan en etkin yöntem olan mamografi, meme dokusunun radyolojik olarak görüntülenmesidir (74).

KKMM ya da KMM esnasında palpasyonla hissedilmeyen küçük boyuttaki kitlelerin tespiti için başvurulmuş bir metottur. Mamografi sayesinde kanser erken evrede saptanmakta ve lenf tutulumu olmadan müdahale edilmektedir (75).

Risk grubunda yer alan kadınlara yapılan bu tarama yöntemiyle meme kanserine bağlı morbidite ve mortalitede ciddi oranda azalma görülmektedir. Özellikle 50 ile 69 yaş aralığındaki kadınlarda bu oran daha belirgindir (76). Meme kanserine bağlı mortalitenin mamografi sayesinde önemli ölçüde azaldığı bildirilmektedir. (77).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığınca 40 ila 69 yaş aralığında olan her kadının iki yılda bir iken (78), Amerikan Kanser Derneğine göre yaş aralığı 45-54 olan kadınların yılda bir, 55 yaş ve üzerindeki kadınların iki yılda bir kez mamografi taraması yaptırmaları önerilir (79).

Mamografi her ne kadar meme kanserinde başta gelen erken tanı yöntemi olsa da, erken teşhisteki başarıyı artırmak için mamografi taramasına giren kadınlara klinik meme muayenesi de uygulanmaktadır. Ayrıca 20 yaşın üzerindeki her kadına, farkındalık oluşturmak adına KKMM yapmaları hususunda danışmanlık verilmektedir (80).

2.2.5. Meme Kanserinde Tedavi Yöntemleri

Kadınlarda en sık görülen kanser türü olan meme kanseri, sistemik bir hastalıktır. Lenfatik ve hematolojik yolla yayılım göstermektedir. Bu yüzden tedavi yaklaşımı da multidisipliner olmalıdır (81).

Meme kanseri tanısı biyopsi ile kesinleşir. Hastaya uygulanacak tedavi yaklaşımına karar verilmeden önce, tedavinin etkin ve kişiye özel olması için sağlık profesyonellerinin

görüşleri alınmalıdır. Bu ekipte tıbbi onkolog, radyasyon onkoloğu ve cerrahi onkolog bulunur. Beslenme uzmanı, psikolog ve onkoloji hemşiresi de hastalara destek verici yaklaşımlar açısından ekibin diğer önemli üyeleridir (82, 83).

Bütün kanser çeşitlerinde olduğu gibi meme kanserinde de asıl amaç memede ve lenf dokularında yer alan kanser hücrelerini tamamen ortadan kaldırmaktır (84). Tümörün uzaklaştırılmasına yönelik başlıca 3 tedavi yöntemi vardır. Bunlar cerrahi, radyoterapi ve kemoterapidir. Cerrahi girişim ve radyoterapi kanserin lokal tedavisinde kullanılırken, kemoterapi sistemik kontrolü sağlamak amacıyla uygulanır (82, 83).

Meme kanserinin evresine göre tedavisi farklılık göstermektedir (85). Meme kanserinde lokal tedaviler cerrahi tedavi ve radyoterapi iken, sistemik tedaviler kemoterapi, endokrin tedavi ve hedefe yönelik tedavilerdir (86).

Meme Kanserinde Lokal Tedaviler

Cerrahi Tedavi

Meme kanserinde de diğer kanser türlerinde olduğu gibi tanılama, tedavi ve palyatif amaçlı yapılan cerrahi girişimler hayati öneme sahip olan yöntemlerdir.

Cerrahi tedavi, meme kanserinde genelde ilk olarak tercih edilen tedavi metodudur ve 20. yüzyılın başlarından itibaren günümüze dek değişikliğe uğramıştır (87). Cerrahi tedavi, meme koruyucu tedavi ve mastektomi olmak üzere iki şekilde hastalara uygulanmaktadır.

Meme Koruyucu Cerrahi

Meme koruyucu cerrahide amaçlanan, meme kozmetiğini de dikkate alarak memeden kanserli kitleyi tamamen çıkarmaktır. Kitlenin konumuna, büyüklüğüne ve diğer faktörlere bağlı olarak memenin hangi oranda çıkarılacağı değişmektedir (88).

Mastektomi

Mastektomi meme dokusunun bütünüyle ve bazı durumlarda da yakın dokularla birlikte meme ucu da dahil edilerek alındığı bir ameliyat türüdür (89).

Mastektomi, tümör hücreleri tüm meme dokusuna yayıldığında, birden fazla tümör geliştiğinde, ameliyat sonrası meme dokusunun biçimi bozulduğunda, kanserli hücrenin

yeniden ortaya çıkma riski olduğunda ve meme koruyucu cerrahi yapılamadığı koşullarda uygulanmakadır (90). Hastalığı kontrol altına alabilmek için uygun görülen durumlarda tercih edilen mastektominin sonuçlarından biri hastaların vücut bütünlüğünün bozulmasıdır.

Radyoterapi

Radyasyon tedavisi, yüksek enerjili X-ışınları kullanılarak kanser hücrelerini ortadan kaldırmak ve tümörün tekrarlama ihtimalini azaltmak amacıyla uygulanmaktadır (85).

Radyoterapi, hastalarda görülebilecek ağrı hissini azaltmak veya kemik metastazı sebebiyle gerçekleşebilecek kırıkları engellemek amacıyla da uygulanabilir (84). Hastalar tarafından tolere edilmesi görece daha kolay olan radyoterapinin yan etkileri tedavi edilen bölge ile sınırlıdır (91). Meme kanseri tedavisinde iki tür radyasyon tedavisi mevcuttur. Bunlar eksternal radyoterapi ve brakiterapidir. Brakiterapi de kendi içerisinde intrakaviter ve interstisyel olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. İnterstisyel brakiterapi daha sık tercih edilen yöntemdir. Amaç tümörün lokal kontrolünü sağlamaktır (92). Meme derisinde hassasiyet ve kızarıklık, renk değişikliği, memede ödem gelişmesi, lenfödem ve hastada halsizlik hissi radyasyon tedavisinin en sık rastlanan yan etkileridir (85, 93).

Meme Kanserinde Sistemik Tedaviler

Kemoterapi

Kemoterapi, vücuttaki kanser hücrelerinin büyümesini engellemek için hücreleri ortadan kaldıran ya da bölünmelerini önleyen antikanser ilaçların kullanıldığı bir tedavi çeşididir (94, 95). Antikanser ilaçları oral ya da intravenöz yolla verilir ve ilacın kan yoluyla kanser hücrelerine ulaşması hedeflenir. Cerrahi işlemten önce kanserli hücrelerin küçülmesini ve dolaylı olarak ameliyat bölgesinin de küçülmesini sağlayan ve cerrahiye kolaylaştıran neoadjuvant kemoterapide memeyi korumak ve sağ kalım oranını artırmak da hedeflenir (96).

Meme cerrahisinden sonra uygulanan kemoterapiye ise adjuvan kemoterapi denir. Post-op dönemin ilk 6 haftasında verilmesi tavsiye edilen adjuvan kemoterapi, kanserin

nüks riskini azaltmak amacıyla uygulanmaktadır. Bu sayede meme kanserinin erken evresinde sağ kalım sağlanabildiği tespit edilmiştir (97).

Hormonal Tedavi

Meme kanserinin her evresinde, cerrahi müdahale öncesi ya da sonrasında ek tedavi şeklinde uygulanmakta olan endokrin tedavisi ile vücuttaki östrojen düzeyi düşürülerek kanser hücrelerindeki östrojen hormonu etkisiz hale getirilmesi hedeflenir. Östrojeni bloke etmek için menopoz öncesi dönemde, Tamoksifen kullanılır. Tamoksifen seçici östrojen reseptör modülatörüdür, östrojen reseptörü ile bağlantı kurarak çalışır ve östrojene müdahale eder. Tekrarlama riskini azaltmada ve diğer memede gelişebilecek kanserin önüne geçmede etkilidir. Postmenopozal dönemde ise tamoksifen ile birlikte aromataz inhibitörlerinden de yararlanılabilir (98).

İmmunoterapi

İmmunoterapide hedeflenen, kanser hücrelerince farklı yollarla inhibe edilmiş olan immün sistemin yeniden aktif hale getirilip kanser hücrelerini tanımasını sağlamaktır. Böylelikle bağışıklık sistemi hücreleri, kanser hücrelerini hedef alır ve onları ortadan kaldırmaya çalışır (99).

Hedefe yönelik terapi

Kemoterapiye benzeyen bu tedavi yöntemi yalnızca hücrenin farklılaşan bölümlerini ve tümörün büyümesine yardımcı olan diğer etmenleri hedef almaktadır. Meme kanserinin tedavisinde kullanılmakta olan hedefe yönelik terapiler şunlardır: tirozin kinaz inhibitörleri, monoklonal antikorlar, sikline bağımlı kinaz inhibitörleri ve poli ADP riboz polimeraz inhibitörleri (91).

2.2.6. Kadınlarda Meme Kanseri Korkusu

İnsanlar beklenmedik ve öngöremedikleri bir olayla karşılaşınca, zihinlerini ve algılarını o yönde yoğunlaştırırlar. Korku, insanların olayları yorumlayıp anlamlandırmasıyla şekil alır ve tecrübelerine dayanır (100).

Meme kanseri korkusu ise ağrı ve acı hissetme, memede kitleye rastlama, pozitif sonuçla karşılaşma, memeyi kaybetme, kadınlık kimliğinin zedelenmesi düşüncesi, ölüm vb gibi düşünceler olarak tanımlanabilir (101).

Meme kanserinde hayati öneme sahip olan erken tanılama, korkunun kadınlarda uyandırdığı bu olumsuz duygular sebebiyle ertelenebilir ya da engellenebilir. Korkunun kadınlara zarar verici etkilerine; kaçma, koruyucu sağlık bakımlarını kabul etmeme ve erken tanı davranışlarından uzaklaşma örnek verilebilir (102).

Yapılan birçok çalışmada korkunun erken tanılamayı olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Al-Naggar ve Bobryshev'in 200 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada kadınların %20'sinin, Miller ve arkadaşlarının 48 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada ise kadınların %31'inin meme kanserinden korktuğu için mamografiden uzak durdukları sonucu çıkmıştır. Öner ve arkadaşlarının çalışmasında ise kadınların %23'ünün korkuları sebebiyle doktora gitmekten çekindikleri bulunmuştur. Kanser teşhisi alma korkusu sebebiyle bazı çalışmalarda ise kadınların kendi kendine meme muayenesi yaptıkları bulunmuştur. Bu durum meme kanserine yakalanma korkusunun erken tanılama açısından olumlu yönde etki ettiğinin bir sonucudur (61).

2.3. Yorgunluk

2.3.1. Yorgunluk Tanımı ve Özellikleri

Yorgunluk tıbbın geçmişinden günümüze kadar hem başlı başına bir hastalık olarak hem de nöropati - asteni gibi farklı isimlerle anılan ancak her daim hakkında kafa yorulan ve düzeltilmeye uğraşılan bir durum olmuştur (103).

Canlı organizmaların yaşamını sürdürmek üzere enerji kaynakları ve depolarını aktif ve verimli şekilde kullanabilmeleri adına yorgunluk hissi gerekli bir algıdır. Enerji seviyesi alt sınıra indiğinde ortaya çıkan yorgunluk ve beraberinde ihtiyaç duyulan dinlenme isteği sayesinde gereken durumlarda enerji tasarrufu sağlanmış olur ve böylelikle düzgün çalışmayan enerji metabolizması kendini onarma fırsatı bulur, kalıcı doku harabiyetine neden olabilecek aşırı zorlanmaya karşı organizma kendini korumuş olur (104) ve canlı kendini tekrar dinç hisseder (105).

Bu bağlamda yorgunluk bir miktar güç gerektiren bir aktiviteden sonra beden ve zihinde hissedilen bitkin olma durumu, dinlenme ihtiyacı ve başka bir iş yapmada zorluk çekmek olarak tanımlanabilir (106).

2.3.2. Yorgunluğun Sınıflandırılması

Yorgunluk temel olarak merkezi ve periferik yorgunluk olarak iki gruba ayrılır. Santral yorgunluk, beyin fonksiyonlarının ve düşünce süreçlerinin bozulması sonucu gerçekleşir. Yüksek eşikli motor nöronlarda ateşlenme eksiktir ya da gecikmiştir. Serebral korteks ile spinal motor nöronların birbiriyle uyumu bozulmuştur. Santral yorgunluk, kas kontraksiyonu olduğunda piramidal yollar, spinal kord ön boynuz hücreleri ile motor nöronlarda hasarlanma ve hücrelerin fonksiyon bozuklukluklarını içeren durumdur. Yorgunluk oluşumu ile ilgili en kabul gören hipotez; kastaki kemoreseptörler uyarıldığında merkezi sinir sisteminde bulunan retiküler formasyona afferent impulslar yollandığı ve beyindeki ilgili merkezlerden spinal motor nöronlara inhibisyon yapılması uyarısı gelmesi sonucunda yorgunluk meydana geldiği şeklindedir (107).

Periferik yorgunluk ise kasın merkezi sinir sisteminden gelen uyarıya verdiği yanıtın aksaması olarak ortaya çıkar. Bu aksamanın nedenleri adenosin trifosfat işlevinde bozulma veya kasta biriken metabolitlerden dolayı nöromusküler kavşakta ya da kasın içinde oluşabilir. Merkezi sinir sisteminde olabilecek bozulma nedenleri arasında ise, sitokin, hipotalamik-hipofiz- adrenal eksen, sirkadiyen ritim, vagal afferent sinir fonksiyonu ve serotoninle alakalı hipotezler vardır ancak bu konuda fikir birliğine varılamamıştır (108).

2.3.3. Kansere Bağlı Yorgunluk

Kanser hastalarında görülen fiziksel, emosyonel ve bilişsel bitkinlik hali istirahat edildiğinde düzelmez ve günlük yaşamı olumsuz etkileyen çeşitli sorunlara neden olur. Farklı yaşlardaki kanser hastalarında görülen yorgunluk %5-91 olarak bildirilmektedir ve hastalara uygulanan tedavilerin yan etkileri olan ağrı, bulantı, kusma gibi bulgulardan daha rahatsız edici olmaktadır (109). Yorgunluk kanser hastalarında zaman ilerledikçe artan, hastaların fiziksel ve zihinsel yeterliliğini azaltan ve psikososyal durumunu bozan çok boyutlu bir durumdur (110).

Kanserle ilişkili yorgunluk tanı konduğunda da mevcut olabilir, uygulanan tedavilerin etkisi ile şiddeti artabilir ve tedavinin sonlanmasından aylar ve hatta yıllar boyunca da devam edebilir. Yorgunluk kanser tedavisine eşlik eden mide bulantısı, kusma, ağrıdan bile daha sık ve rahatsız edici bir bulgu olarak karşımıza çıkar. Son yıllara kadar,

kanserli hastaların tedavisinde tümörün kontrol altına alınması ve tedavisinden sonraki öncelik sırası mide bulantısı ve ağrı gibi diğer sık görülen belirtilere verildiğinden günlük yaşamda hastaları ağrı ve bulantı hissinden çok daha olumsuz etkileyen yorgunluk arka planda kalmış ve doğru tanımlanmamış ve yeterince tedavi edilmemiştir (111).

2.3.3.1. Kanser Hastalarında Görülen Yorgunluğun Başlangıcı ve Kronikleşmesi

Yapılan birçok araştırma sonucunda yorgunluğun başlangıcı kemoterapi, radyoterapi, uygulanan cerrahi girişimler ve immunoterapi ile ilişkilendirilmiştir. Kemoterapi ve radyoterapi uygulanan hastalarda yorgunluk prevalans oranları %96'ya varan düzeyde bildirilmektedir (112).

Kanser tanısı alan hastaların tanı öncesi yorgunluk insidansı ile alakalı çok az veri bulunmasına karşın hastalığın her evresinde rastlanılabilen yorgunluk özellikle de tedavinin uzun sürdüğü hastalarda daha sık görülmektedir. Kemoterapi ve radyoterapi almış hastalarda tedavi bittikten yıllar sonra bile yorgunluk sık görülen bir bulgudur (113).

Bower ve ark 735 kanser hastası ile yaptıkları çalışmada kanser tedavisi görmüş kadınlarda 10 yıl sonra bile %34 oranında kanser veya kanser tedavisi ile ilişkili yorgunluk olduğunu belirtmektedir (114). Kanser hastalarında yorgunluğun başlaması tedavi sürecine eşlik eden ağrı, iştahsızlık, bulantı-kusmaya paralel beslenme eksikliği nedeniyle yaşanıyor olabilir (115).

2.3.3.2. Yorgunluğun Süresi, Zamanı, Sıklığı

Kansere bağlı yorgunluk sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda yorgunluk prevalansı değişkenlik gösteriyor olmakla birlikte %14 ila 99 olarak tanımlanır. Kanser türü ve yorgunluk arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmektedir (113). Meme kanseri hastaları ile yapılan çalışmalara göre meme kanserinde yorgunluk prevalansı %58- 86 olarak bildirilmektedir .

Hastaların enerji eksikliği ya da tükenmişlik olarak tanımladıkları yorgunluk günlük yaşamlarındaki rutinlerini yerine getirmeyi %31-39 oranında etkilediği bilinmektedir (116).

2.3.3.3. Yorgunluğun Şiddeti

Kanser hastalarında yaşanması olası yorgunluk farklı nedenlerden yaşanabilir. Bu nedenler arasında ağrı, hastalık ya da tedaviyle gelişebilen anemi, beslenme bozuklukları ve paralelinde yaşanabilecek kilo kaybı, tanı konması akabinde olası endişe ve depresif duygu bozuklukları ve buna bağlı uyku sorunları, tüm bunlara bağlı veya bağlı olmadan gelişebilen aktivite kaybı ve sosyalleşmede azalma durumu sayılabilir. Ayrıca tedavi nedeniyle bağışıklık sisteminin baskılanması ve enfeksiyonlara yatkın olma durumu ve beraberinde yaşanabilen enfeksiyonlar yorgunluğun şiddetini arttırabilir (117, 118).

2.3.3.4. Yorgunluğu Arttıran ve Azaltan Faktörler

Yorgunluk patofizyolojisi tam olarak belirlenemediğinden ve hastalık öncesi yorgunluk şiddeti ile ilgili veri bulunmadığından, yorgunluğun altta yatan mekanizmalarında yer alan demografik özellikler, fizyolojik ve psikososyal nedenler ile olan ilişkiler ayrımı yeterli açıklanamamaktadır (119).

Yorgunluk pek çok predispozan veya etiyolojik neden altyapısında gelişen bir bulgu olarak karşımıza çıkar. Kanser veya kanser tedavisine bağlı yorgunluk yaşayan her hastadaki patofizyoloji birden fazla faktörlü olabilir. Altta yatan mekanizmalara örnek olarak, tümör büyüklük artışı, enfeksiyon, hipertermi ya da ameliyat gibi nedenlerle artmış enerji metabolizması; anemi, hipoksemi veya beslenme bozuklukları sebebiyle metabolik substrat düzeylerinde azalma; sitokin ya da antikor gibi metabolizma ya da kasların normal faaliyetlerini olumsuz etkileyen maddelerin anormal üretimi verilebilir. Ayrıca tüm bu nedenlere bağlı ya da bağlı olmadan yaşanabilen uyku bozuklukları ve anksiyete ya da depresyon patofizyolojisi ile ilişkili olabilmektedir. Ancak bu yollarla ilgili daha fazla araştırma gerekmektedir (120).

2.3.4. Kanser Hastalarında Yorgunluk Belirtileri

Kanserde yaşanan yorgunluk fiziksel, sosyal, cinsel yaşamda sorunlara neden olabilmekte ve aile, iş, ev, eğitim gibi alanlarda üstlenilen rollerin yerine getirilmesini engelleyebilmektedir. Bu durum da üreticilik, öz saygı, fiziksel performans ve günlük yaşam kalitesinde düşme gibi yaşamın tüm alanlarını etkileyen bir dizi soruna neden olmaktadır (121).

2.3.5. Kanser İlişkili Yorgunluğun Diğer Yorgunluktan Farkı

Günlük yaşamda her insan dinlenme isteği uyandıran ve istirahatle geçen yorgunluk periyotları yaşar ancak kanserli hastaların yaşadığı yorgunluk bu tipik yorgunluktan farklıdır. Tipik yorgunluktan farklı olarak kansere ilişkili yorgunluk, efor seviyesiyle orantısızdır ve istirahatle ya da uyku ile azalmaz (8).

2.3.6. Kansere Bağlı Yorgunluğun Yönetimi

Yorgunluğun yönetimi ile ilgili verilen eğitim bazı hastalarda büyük fayda sağlar (122). Yorgunluğun yönetimi ile ilgili eğitim, gün içinde verilen kısa molaları, yatma ve kalkma saatlerinin düzenlenmesini, yatmadan önce yapılan günlük bazı rutinleri kapsayan uyku eğitimini içerebilir. Ayrıca yatma saatinden birkaç saat önce yapılan kestirmelerin yapılmaması ve yatmadan önce çay kahve gibi uyarıcıların saatler öncesinde kesilmesi de faydalı olabilir (123).

Bunun yanında hastaya uygun hazırlanan egzersiz programı da yorgunluğun azaltılmasını olumlu etkiler. Egzersiz programı hazırlanırken hastanın yaşı, eşlik eden hastalıklar ve tıbbi durumu gibi etkenler dikkate alınarak bireysel egzersiz programı hazırlanması uygun olacaktır. Egzersiz programı hafiften başlayan bir programla kademeli olarak arttırılmalıdır ve haftada birkaç gün uygulanacak şekilde program yapılmalıdır. En faydalı olabilecek egzersiz türleri yürüme ya da yüzme gibi farklı kas gruplarının çalışmasını içeren tiplerdir (124).

Kanser tanısı almak ve tedavi süreci birçok hastada anksiyete ya da depresyon gibi psikolojik sorunlara neden olabilmektedir ve bu durum da yorgunluğa katkıda bulunabilir. Stres ve kaygı yönetimi ile ilgili destek almak üzere psikoterapi programları hastalar için faydalı olabilir (125).

2.4. Kardiyopulmoner Sistem

Kardiyopulmoner sistem, vücudun temel olarak pH dengesini ve oksijenlenmeyi sağlayan, bunu da vücut dışı ortamdaki hava ile vücut içinde kan damarlarında bulunan gazların değişimi ile yapan vücut sistemidir. Vücuttaki tüm dokulara olduğu gibi kaslara da oksijeni kardiyovasküler sistem sağlar ve kasların çalışması sonucu oluşan CO₂ gibi bazı atıklar da yine bu sistem aracılığıyla bertaraf edilmektedir (126, 127).

2.4.1. Kalp

Kalp, tamamı kas (miyokardium) yapısında olup, septum ile ortadan ikiye ayrılmış, 2 adet atrium (kulakçık) ve 2 adet ventrikül (karıncık) denilen ve içine ritmik şekilde kan dolup boşalan 4 adet odacıktan meydana gelen vücudun kan pompalama merkezidir (128).

Büyüklüğü insanlarda sıkılmış bir yumruk kadar olup, ağırlığı yetişkin bir kadında ortalama 275g iken erkeklerde bu değer 326g larda olmaktadır ve yetişkinlerde dakikada ortalama 72 defa atmaktadır. Tek yönlü kapakçıkları bulunması sayesinde kalpteki kan akışı tek yönde ilerler ve bu yapısı sebebiyle kirli ve temiz kan kalp içinde karışmamaktadır. Kan, vücuda en temiz haliyle kalpten dağılırken, en kirli haliyle tüm vücuttan toplanarak yine kalbe dönmektedir. Dolaşım sisteminin en temel elemanıdır (129). Kalbin odacıklarının görevleri farklıdır. Fizyolojik olarak incelendiğinde kalbin sağ sagittal yarısında kirli kan sol yarısında ise temiz kan bulunmaktadır. Sağ atriumda vücuttan toplanmış kirli kan depolanırken bu kan triküspit kalp kapakçığından sağ ventriküle boşaltılarak pulmoner sisteme temizlenmek üzere gönderilmektedir. Temizlenen kan, sol atriuma dökülerek kalbe yeniden giriş yapar ve bu kan kalbin mitral kapakçığından sol ventriküle dökülür. Buna kalbin pulmoner (küçük dolaşım da denilir) dolaşımı denir. Sonuçta sol ventrikülün kasılma gücüyle temiz kan sol ventriküle bağlanan aort damarı ile bütün vücuda büyük bir basınç ile gönderilir. Kan bu sayede en temiz haliyle tüm vücudu dolanmaya başlar ki buna da kalbin büyük dolaşımı denmektedir (128). Esasen kalpteki kanın çıkışı, odacıkların kasılıp gevşeme zamanlamalarına ve bu sürecin sağlıklı çalışmasına bağlıdır. Ventrikül kasılmasına sistol, ventrikül gevşemesine diyastol denir ve kan basıncı değerini ölçmek için çok önemli parametrelerdir. Ventrikülde sistol sırasında kanın damarlara rahat dolması için aortada ve büyük damarlarda genişleme olurken, diyastol sırasında büyük arterlerin duvarlarının elastik tepme refleksi sayesinde kan vücutta daha uzak dokulara iletilebilmekte, dolaşım bu sayede dolaşım sürebilmektedir (130).

2.4.2. Akciğer

Akciğerler, solunumunu hava yoluyla yapan kompleks yapıdaki hayvanlarda ve insanlarda bir çift (sağ-sol) olarak bulunan içi boş, pembemsi renkte dokusu olan, diyafram kasının solunum aktivitesi esnasında horizontal olarak yer değiştirmesi ve kaburgaların önden arkaya olan açılıp kapanmaları sayesinde hacmini hem horizontal hem vertikal

düzlemde değiştirip geliştirebilen, oksijen ve karbondioksit değişimini sağlayan temel solunum organıdır. Akciğerler içinde hava olmadığı zaman tamamen kendisini sönmümlendirebilecek bir yapıya sahiptir (130).

Nefes alınması (inspirasyon) eylemiyle akciğerlere maksimum verimde hava dolabilmesi için diyafram vücutta aşağı doğru çekilir, kaburgalar öne doğru açılır ve yükselir. Böylece solunum başlamış olur. Bu horizontal ve vertikal yönlü açılımlar ile havayı akciğer içine doldurmayı sağlayacak olan negatif basıncı meydana gelir ve dışarıdaki hava içeri dolar. Nefes verme eylemi (ekspirasyon) enerji gerektirmeyen otomatik-pasif bir eylemdir. Ekspirasyonda diyafram ve kaburga hareketlerinin akciğeri baskılama yönündeki ters hareketleri ile beraber akciğer içi basınç pozitif çevrilerek o an dışarıdan yeni hava girişi olmaz, akciğer yeniden içeri hava almak için hazırlanmış olunur ve içerideki gaz değişimi sağlanır. Yeni nefes alınmasıyla yeni döngü başlatılmış eski solunum döngüsü atıkları da atılmış olur (131).

2.5. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi ve Bisiklet Ergometresi

Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) bireyin hem kardiyovasküler durumunun hem egzersiz kapasitesinin aynı anda değerlendirilebildiği, kardiyovasküler, pulmoner ve kas iskelet sistemlerinin maksimal ve submaksimal egzersiz cevaplarını aynı anda gösterebilen çok kritik ve önemli bir klinik testtir (132).

KPET, bisiklet ergometresi veya treadmill (yürüyüş bandı) kullanılarak yapılabilmektedir. Bu uygulamalardan bisiklet ergometresinin kliniklerde daha yaygın kullanıldığı görülmektedir. Bunun nedenleri arasında, treadmill sisteminin, üzerinde durabilmek için yer çekimine karşı dengede durmak gerekliliği olması sebebiyle, denge problemi olan ve/veya geriatric yaş grubu bireylerde testin uygulanabilirliğini zorlaştırması, denge faktörünün işin içine girmesinin de testin sonuçlarını riske atacak bir durum meydana getirmesi, bisiklet ergometresi sisteminin daha az yer kaplaması ve daha az maliyetli olması durumları gösterilebilir (133).

KPET aşağıdaki amaçlarla uygulanabilen bir testtir (133):

1. Kalp hızı, kan basıncı, ventilasyon, gaz alış veriş ölçümleri ile egzersiz kapasitesi,

2. VO_2 maks değeri ile egzersiz intoleransı veya kardiyorespiratuar endurans değerlendirilmesi,
3. Kardiyak veya pulmoner sistemlerin istirahattheyken anlaşılmayan patolojilerini ortaya çıkarmakta,
4. Kardiyak ve pulmoner sistemlerin kişide neden olduğu patolojileri ayrı ayrı değerlendirmek,
5. Pulmoner veya kardiyovasküler rehabilitasyon süreçlerin gidişatlarını değerlendirmek,
6. Egzersize engel olacak bir patoloji varlığı olup olmadığı,
7. Kişide kardiyovasküler veya pulmoner açıdan özür var ise seviyesini belirleme,
8. Pulmoner sistemin gaz değişimindeki verimliliği değerlendirme,
9. Cerrahi düşünülen hastalarda cerrahi öncesi durum değerlendirme.

KPET’de her nefes alış verişte hava akış sinyalleri aracılığıyla veri toplanır. Buna “breathe by breathe” tekniği denir (127). EKG, VO_2 , VCO_2 ve O_2 saturasyonu test sırasında standart şekilde ölçülmektedir.

Egzersiz ve sistemler hakkında maksimal değerleri elde etmek için KPET de sistemlere stres yaratmak açısından büyük kas grupları ve özellikle de alt ekstremitte kasları kullanılmaktadır. Bu kaslara bisiklet ergometresinde progresif şekilde yüklenilerek dakikada 60 pedal hızına gelmek hedeflenir. Maksimum egzersiz kapasitesine ulaşmak için kaslara verilecek progresif artan şiddetteki yük miktarı elektronik olarak hesaplanır ve uygulanır (9).

KPET Kontraendikasyonları (Mutlak)

- Kalp yetmezliği (kontrol altına alınamayan)
- Akut miyokard enfarktüsün ilk 3-5 günü
- Akut endokardit
- Enfeksiyon, böbrek yetmezliği ve tirotozikoz gibi klinik tablolar (egzersizle ağırlaştırılabilen, egzersiz performansını etkileyebilen tarzda)
- Kararsız anjina
- Akut pulmoner emboli, pulmoner enfarkt

- Akut miyokardit veya perikardit
- Aritmi (Hemodinamik veya semptomatik bozulmaya neden olan) KPET kontraendikasyonları (Göreceli):
- Sol ana koroner arter tıkanması
- DVT (derin ven trombozu)
- Pulmoner hipertansiyon (belirgin)
- Elektrolit bozuklukları
- Hipertrofik kardiyomiyopati
- Kooperasyonu etkileyecek kadar mental bozulma
- Hipertansiyon (SKB >200 mmHg, DKB>120 mmHg)
- Arterioventriküler blok (ileri derecede)
- Taşıaritmisi veya bradiaritmisi
- Kalp kapaklarında orta derecede daralma

2.5.1. Kardiyopulmoner Egzersiz Testinde Kullanılan Parametreler

2.5.1.1. Oksijen Tüketimi (VO₂) ve Maksimum Oksijen Tüketimi (VO₂maks)

VO₂ KPET esnasında iskelet kaslarının kullandığı oksijen hacmi değeri iken, VO₂maks, testte kullanılabilen maksimum oksijen hacmidir. Bu değerler, kişinin aerobik kapasitesi hakkında bilgi veren bir değerdir. Egzersiz plan-programını ve reçetesini kişiye özel kılan önemli unsurlardan bir tanesidir. VO₂ değerleri kişinin genetiği, motivasyonu, yaşı, kalbinin vuru hacmi, kalp hızı, cinsiyeti, vücut tipi ve test sırasında kullanılan kasların performansı gibi faktörlerden oldukça etkilenir ve sonuçlar açısından belirleyici olurlar.

VO₂ değeri istirahatteki bir bireyde 3.5 ml/kg/dakika değerinde iken, egzersiz ile bu değer 30-50 ml/kg/dakika değerleri aralığına çıkabilmektedir. Eğer bu kişi ileri düzeyde antrene ise (örneğin elit sporcularda) 80 ml/kg/dakikaya kadar çıkmaktadır (132).

Tablo 1. Kadınların VO₂ maks değerleri (McArdle'dan, 134)

Yaş Sınıflandırma	Kadınların maksimum VO₂ (mL/kg/dk) Normları Yaş (Yıl)					
	18-25	26-35	36-45	46-55	56-65	66+
Mükemmel	71-58	69-54	66-46	64-42	57-38	51-33
İyi	54-48	51-46	44-39	39-35	36-32	31-28
Ortalama Üstü	46-42	43-40	37-34	33-31	31-28	27-25
Ortalama	41-39	38-35	33-31	30-28	27-25	24-22
Ortalama Altı	37-34	34-31	30-28	27-25	24-22	22-20
Zayıf	32-29	30-26	26-23	24-21	21-19	18-17
Çok Zayıf	26-18	25-20	21-18	19-16	17-14	16-14

2.5.1.2. Solunum Değişim Oranı [İng: Respiratory Exchange Ratio (RER)]

Solunum katsayısı olarak da adlandırılır. Test sırasında üretilen VO₂'nin tüketilen oksijene oranı değeridir. Ağızdaki gaz alışverişinden elde edilen verilerle ölçülür. Artan hiperventilasyon ve buna bağlı olarak artan laktik asit sebebiyle egzersiz sonlarında RER değeri artmaktadır (132).

RER değerinin; 1 olması, enerji karbonhidratlar tarafından üretildiği, 1'den küçük olması (0.7-0.8 gibi), enerji kaynağının yağlar + karbonhidrat karışımı bir kaynaktan üretildiği, 1'den büyük olması karbonhidrattan baskın bir kaynaktan enerji üretildiği anlamına gelmektedir.

Maksimum egzersiz kapasitesinde RER 1.15'ten büyük olmalıdır. Standart ve modern bir diyet şeklinde ve istirahat halinde iken yaklaşık RER değeri 0.8'dir. Yoğun

egzersizlerde solunumla alınan VO_2 'nin daha fazlasının atılmaya başlanması ve kaslarda üretilen CO_2 üretiminin artması sebebiyle bu değer 1'i aşabilmektedir (132).

2.5.1.3. Oksijen Nabızı (O_2 Pulse)

Dokuların her kalp atımıyla giden kandan oksijene ne kadar doyduğunu anlamaya yarayan bir değerdir. Dokuların giden kanın ne oranda kandaki oksijeni tüketerek doyduğunu ifade eder. Kardiyak atım rezervindeki VO_{2max} değerine, atım hacmi büyüklüğüne ve arteriovenöz oksijen yoğunluğu farklılığına bağlı olabilmektedir. Oksijen nabızı değeri, oksijen tüketimi kalp atım hızına bölünerek elde edilir (VO_2/KH). Aynı zamanda bu değer, kalp kapakçığında hasar olanlarda, sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda maksimum egzersiz kapasitesinde oksijen yoğunluğu maksimum ve göreceli şekilde sabit ise atım hacmi değeri yerine de kullanılabilir (135).

2.5.1.4. Anaerobik Eşik

Anaerobik eşik, laktik asitten kaynaklı bir asidoz olmadan alınabilen maksimum oksijen hacmidir (136). Anaerobik eşik değeri ile kardiyak olmayan (kas-şkelet ve pulmoner) veya kardiyak sebeplerle egzersiz limitasyon yaşanma durumu ayırt edilebilir. Anaerobik eşığe gelmeden yorgunluk yaşayan bir kişinin kardiyak olmayan bir problemi olduğunu düşünmek doğru olabilir (137, 138).

Öte yandan, bu durumun geçersiz olduğu noktalar da vardır. Mitral darlığı olan bir kişi eşığe gelmeden egzersizi sonlandırabileceği gibi, KOAH'a sahip bir bireyin de anaerobik eşığı geçebilmesi mümkündür (132).

Cerrahi operasyon planlanan yaşlı hastaların KPET sırasında EKG lerinde iskemi verisi göstermeleri ve anaerobik eşığın dakikada 11 ml/kg olmasıyla verileri, yaşlı bireylerin ölüm risklerini hesaplamada da kullanılmaktadır. Bu açıdan da anaerobik eşik önemli bir ölçüdür (139).

KPET esnasında kaslarda laktik asit üretiminin minimumlarda olduğu VO_2 maks ın %50-60'ına tekabül eden ilk evrelerde kaslar aerobik CO_2 üretir fakat kanda laktat seviyesinde bir değişim gözlenmez. Maksimum egzersiz kapasitesine yaklaşıldıkça artık dokularda ve kaslardaki metabolik ihtiyaçlar da yüksek oranda artar ve bu durum anaerobik eşığe gelinerek anaerobik metabolizma oluşturulur. Bu safhadan sonra kaslar

aktif olarak daha çok laktik asit üretir ve kanda laktat seviyesi dramatik şekilde artmaya başlar (132).

Anaerobik eşik egzersiz kapasitesini tahmin etmede kullanılan bir ölçüdür. Bireylerin kondüsyonu bu ölçüye göre ayarlanılabilir, bu durum günlük günlük yaşam aktivitelerini etkiler ve sağlıklı yaşam süresi buyolla uzatılmış olunabilir (139).

Normal Kardiyopulmoner Egzersiz Parametre Değerleri (133):

- Kan basıncı (KB) 220mmHg/90mmHg
- Maksimum kalp atım hızı (KHmaks): %90 (Yaşına göre tahmin edilen değer)
- Kalp atım yedeği: 15 atım/dk
- Maksimum Oksijen Tüketimi (VO₂maks): > %84 (tahmin edilen değer)
- Anaerobik eşik (AE): > %40 PV O₂ (40-80%)
- Oksijen nabızı (VO₂ pulse) (VO₂/KH): %80

2.6. Egzersiz

Egzersizin tanımlanması literatürde de çoğu kez “fiziksel aktivite” kavramlarıyla birbirine karıştırılarak kullanılmış bir kavram olsa da esasen egzersiz kavramı, fiziksel aktivite kavramının bir alt kategorisi olarak değerlendirilmektedir. Egzersiz herhangi bir fiziksel aktiviteden farklı olarak fiziksel uygunluğu geliştirmek/sürdürmek amacıyla, planlanmış bazı fiziksel aktivitelerin tekrarlı bir şekilde yapılmasını ifade eder. Sonuç olarak kas iskelet sistemi elemanlarında güçlenme, fizyolojinin sağlıklı şartlara regüle olmasıyla sonuçlanır (140).

Egzersiz ile hedeflenmiş ve planlanmış hareketi gerçekleştirmek üzere gereken kas-iskelet sistemi elemanları aktive olur ve enerji (kilokalori ile ölçülür) harcayarak o aktiviteyi gerçekleştirir. Bireylerin günlük aktivitelere göre harcadığı enerji düzeyleri farklı olup sedanter olarak nitelendirilen bireylerde günlük birkaç yüz kalori harcamak yeterli olurken elit sporcularda bu miktar binlerce kilokalorilere çıkabilmektedir (141).

Literatürde egzersizin fiziksel iyilik ve sağlık hali üzerine olumlu etkisi pek çok kez kanıtlanmış ve hatta bazı çalışmalarda ölüm riskini azalttığı bile gösterilmiştir. Kanser açısından egzersizi değerlendirecek olursak da boş zamanlarında egzersiz yapma

durumunun düşük kanser insidansı ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bu bilgiyle beraber literatürde kanser üzerinde egzersizin önleyici bir etkisi olduğu da gösterilmiştir (142, 143).

2.6.1. Egzersiz ile Alakalı Kardiyopulmoner Parametreler ve Egzersiz Sırasında Sistemde Oluşan Değişiklikler

Egzersiz aktivitesi gerçekleştirilirken vücudun neredeyse tüm hayati sistemleri aynı anda etkilenir ve pek çok sistem aynı anda devreye girer. Bunlar, kas-iskelet sistemi başta olmak üzere, kardiyovasküler sistem, respiratuar sistem, endokrin sistem, sinir sistemi ve immün sistemlerdir. Egzersiz fizyolojisi istirahat fizyolojisinden oldukça farklıdır (144).

Egzersiz fizyolojik olarak vücutta meydana getirdiği akut ve uzun süreli etkileri farklıdır. Akut değişimler incelendiğinde, egzersizin başlamasıyla dokuların metabolik ihtiyaçlarının dramatik şekilde artışını karşılamak üzere kardiyovasküler sistem aktif olarak büyük değişimler meydana getirir. Kardiyovasküler sistemdeki uyum sağlamaya yönelik bu değişimler kas-iskelet sistemindeki kan akışını artırmakla gerçekleştirilir (145).

Kan basıncı, kalp debisi, kalp hacmi değişimleri, kalp hızı ve kalp hızı yedeği parametrelerinde ve vücudun ısı üretiminde değişimler göze çarpar. Respiratuar (solunum) sistemi artan oksijen ihtiyacını karşılamak ve ventilasyonu artırmak üzere solunum hızını, hacmini ve frekansını artırır ve bunlarla beraber kanın pH ını, kan gazları oranlarını dengede tutmaya çalışmaktadır (144, 146).

2.6.1.1. Kalp Hızı ve Kalp Hızı Yedeği

Kalp, fizyolojik olarak normal şartlarda ve istirahatte iken dakikada 60-100 defa atım gerçekleştirmektedir. Kalp hızı olarak ifade edilen bu değer, egzersiz yoğunluğu ile doğru orantıda olacak şekilde değişime uğramaktadır. Sedar ve elit sporcularda farklı değerlerde olup bu değer istirahatte elit sporcularda 40dk/atım a kadar düşebilmektedir (147).

Hem istirahatte hem de egzersiz sırasında kardiyovasküler fonksiyonları belirlemedeki en etkili yollardan biri kalp hızını değerlendirmektir. Kardiyovasküler kontrol merkezi beyin sapındadır ve bu merkezin aktivasyonu bu sistemdeki yanıtların düzenlenmesi için en önemli yoldur. “Merkezi komuta” denilen bu merkez egzersiz başlar başlamaz kalp hızını hızlı şekilde artırarak dokuların perfüzyonunu maksimuma çıkarır.

Bireylerin istirahat kalp hızı ve maksimum kalp hızı arasındaki farka ise kalp yedeği denilmektedir. Maksimum kalp hızı ise “220-yaş” formülü ile tahmini olarak hesaplanmaktadır. Kalp hızı yedeği, kişinin kardiyovasküler sağlığı hakkında önemli bilgi sağlamaktadır (148).

Egzersiz sırasında hedef kalp hızı için bazı hesaplamalar kullanılır. Bunun için Karnoven, “Formül 1”i kullanmaktadır. Bu sayede kalp hızının olması gereken aralık belirlenmiş olunur.

Hedef Kalp Hızı: (Kalp yedeği x %50) + İstirahat Kalp Hızı

(Kalp Yedeği X %80) + İstirahat Kalp Hızı (Eşitlik 1)

Kardiyopulmoner yanıt, egzersiz testlerinde değerlendirilirken kişi EKG’ye bağlanarak kalp hızı değeri kayıt altına alınır ve kalp hızı bu şekilde takip edilmektedir. Kaydedilen bu değerler ile kişinin ortalama iş yükünü dikkate alarak, ortalama kalp hızı hesaplanır ve bireyin istirahat kalp hızı bilgisi ve maksimum kalp hızı karşılaştırılır ve göreceli bir kalp hızı değeri hakkında fikir elde edilmiş olunur. Böylece bu sonuçlarla sağlıklı veya rehabilitasyon ihtiyacı olan bireyler için en doğru egzersiz yoğunluğu planlanmış olur (149, 150).

2.6.1.2. Kalp Debisi (Kardiyak Çıkış)

Kalp debisi vücudun hemodinamik durumu hakkında bilgi veren çok önemli bir veridir. Genellikle, erkeklerde genellikle kadınlardan, sporcular sedanterlerden, kronik kalp hastalığı olmayanlar olanlardan, egzersiz ve stres durumunda istirahatten daha yüksek kalp debisi görülmektedir. Fakat istirahat durumlarında örneğin sporcu ve sedanterlerde eşit derecede oksijen ihtiyacı görüleceğinden kalp debileri birbirine yakın görülür. Kalp debisi kalbin ne kadar verimli çalıştığını gösterir de denilebilir. Çünkü 1 dakikada vücuda ne kadar kan pompalayabildiği bilgisini verir. Kalp debisine kardiyak output (kardiyak çıkış) da denilmektedir. Kalp debisi yetişkin bireylerde normal şartlarda 5 L/dakikadır. Elit sporcularda bu değer atım volümüne bağlı olarak, 8 kata kadar çıkabilmektedir (151, 152).

Kalp debisi kalp hızı ve kalp atım hacmi ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Matematiksel olarak “Formül 2” ile hesaplanır:

$$\text{Kalp Debisi} = \text{Kalp Hızı} \times \text{Atım Hacmi}$$

(Eşitlik 2)

Kalp atım hacmini kalbin miyokardiyal sağlığı ve verimliliği belirlerken, kalp hızını pacemaker aktivitesi belirlemektedir. Bu iki parametre de değişimleriyle birbirini mutlaka etkilemektedir.

Kardiyopulmoner egzersiz testi sırasında, artan yoğunluktaki egzersiz sırasında görüldüğü gibi, kalp atım hacmi, egzersiz yoğunluğu artarken tüketilen maksimum oksijen'in %40-60 ı aralığında kalma eğilimindeyken, kalp hızı ve kalp debisi egzersiz yoğunluğuyla paralel şekilde artmaktadır (153, 154).

2.6.1.3. Kan Basıncı

Egzersiz testi sırasında değerlendirilen bir diğer önemli parametre ise kan basıncı olup, kalp ventriküllerinden vücuda atılan kanın arter çeperlerine yaptığı basıncı ifade eder ve günlük konuşma dilinde “tansiyon” olarak bilinmektedir. Kan basıncı değeri egzersiz testleri için bir sonlandırma parametresi olmasıyla da ayrıca bir öneme sahiptir. Egzersiz sırasında veya sonrasında kan basıncı değerleri kişi hakkında önemli kardiyovasküler bilgi sağlamaktadır. Düzenli egzersiz yaptıkça güçlenen kalp kaslarının vücudun en periferine iletebilmek üzere kan pompalaması için gereken enerji düşer ve böylece kan basıncı da düşmüş olur (155, 156).

Sistolik ve diastolik kan basıncı alt gruplarında değerlendirilir. Sistolik kan basıncı (büyük tansiyon olarak da bilinir) kalbin kasılma sırasında ulaşılan en yüksek kan basıncı değeridir. Kalbin kasılması bittikten sonra gevşeme evresine geçtiği ve tekrar kanın kalp atriumlarına dolmaya başlayacağı o an elde edilen kan basıncı da diyastolik kan basıncı (küçük tansiyon olarak bilinir) değeridir.

Sistolik ve diastolik kan basınçlarının değerleri normal şartlarda ve sağlıklı kişilerde 120/80 mmHg değerinde olduğu kabul edilmektedir. Egzersiz sırasında kan basıncı değişime uğramaktadır. Yüksek yoğunluklu egzersizlerin ise bu değeri 250/110 a kadar çıkardığı görülmüştür (156).

Periferik damar direnci egzersiz yaparken azalmaktadır. Sistolik kan basıncı da buna bağlı olarak egzersiz esnasında yükselir, fakat 220 mmHg değerini geçen bir sistolik değer elde edilirse egzersizin sonlandırılması gerekmektedir. Bunun sebebi ise egzersiz

sırasında kontrolsüzce aşırı yükselen kan basıncının ileride kişi için hipertansiyon riski oluşturabileceğinin literatürde gösterilmesidir (157, 158).

2.6.1.4. Respiratuar Sistem

Egzersiz yapmak kalp dokulardaki oksijen gereksinimini artıracığından buna paralel olarak solunumu, solunum hızını ve dolayısıyla da ventilasyonu artırmaktadır. Ventilasyonun artmasında kan gazlarını yani kan pH'ının dengede tutulması esasında, kan ve çevresindeki havadan gaz değişimi sağlanır. Bu da aslında egzersizin verimini belirler. Eğer vücuda giren oksijen ve çıkan CO₂ maksimumda tutulabilirse egzersiz verimi de en maksimumda olacaktır. Bunun için de kalp, kan ve respiratuar sistem uyum içinde ve sağlıklı biçimde çalışmalıdır (130).

Sağlıklı bir bireyin istirahat halinde dakikada aldığı soluk sayısı yaklaşık 12'dir. Bu, solunum frekansı diye de bilinir. Her solukta akciğerlere yaklaşık 0.5 litre hava (tidal volüm) girmektedir. Bu iki değerın çarpılmasıyla da ventilasyon değeri elde edilir ve sağlıklı şartlarda bu değeri 6 litredir (134).

Egzersiz sırasındaki oksijen ve karbondioksit yoğunluklarındaki bu değişimler düşünüldüğünde, egzersizin respiratuar sistem üzerinde ne kadar çok etkisi olduğunu söylemek yanlış olmaz. Solunum sistemi diğer sistemlerden farklı olarak aynı anda istemli ve istemsiz olarak da çalışabilmektedir. Egzersiz, bu aktivasyonun istemsiz tarafını oldukça tetikleyip istemli taraftan kişinin soluk hızını artırır ve buna katılımla beraber soluk hacmi de otomatik olarak artmış olmaktadır. Kaslara bu yolla alınan oksijenin varlığı enduras için oldukça belirleyici bir role sahip olmaktadır. Egzersiz sırasında kaslarda düşük miktarda oksijen sunulması veya oksijen alımında solunum sebebiyle azalma, hem egzersiz performansının düşmesi hem de erken yorgunluk gelişmesi ile ilişkili ve oldukça önemli bir durumdur (159, 160).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışması Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulunun 14.04.2022 tarih ve 24237859-256 sayılı yazısı ile onaylanmıştır (Ek 1).

3.2. Çalışmaya Katılan Kişilerin Seçimi

Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi'nde kanser tedavisi görüp sağ kalmış, remisyonda olan ve kontrole gelen 40-55 yaş aralığında 35 kadın hasta dahil edilmiştir. Hastalardan 9'u kardiyopulmoner egzersiz testi için gönüllü olup teste tabi tutulmuştur.

KPET öncesinde her bir hastadan bilgilendirilmiş onam formu ile bilgi & onam formlarını okuyup gönüllü olarak imzalamaları istenmiştir.

3.3. Egzersiz Testi Bilgi ve Onam Formu

Olası riskleri belirlemek ve önlemek adına katılımcılara egzersiz testine alınmadan önce, kardiyak bir hastalıklarının olup olmadığını, sigara kullanım durumunu, astım gibi kronik rahatsızlıklarının olup olmadığını, düzenli egzersiz yapıp yapmadıklarını ve herhangi bir ilaç kullanıp kullanmadıklarını sorgulayan form yöneltmiştir. Bu form Ek 2'de mevcuttur.

Formu okuyup gönüllü olarak imzalayan bireyler teste alınmıştır.

3.4. Bilgilendirilmiş Onam Formu

Katılımcılar etik ilkeler gereği, çalışma hakkında ayrıntılı bir şekilde bilgilendirildikten sonra, teste başlamadan önce bilgilendirilmiş onam formunu okuyup gönüllü olarak doldurmuştur. Onayı alınan katılımcılar çalışmaya kabul edilmiştir.

Bu formun bir kopyası Ek 3'te mevcuttur.

3.5. Çalışma Tasarımı

Çalışmaya başlamadan önce araştırmanın amacı ve kendilerine sağlayacağı yararlar konusunda katılımcılara bilgi verilmiştir.

Detaylı açıklamanın ardından çalışmaya gönüllü olan katılımcılar, öncelikle mevcut yorgunlukları değerlendirilmek üzere Kısa Yorgunluk Ölçeği ve Çok Boyutlu Yorgunluk Ölçeği ile depresyon durumunda görülen somatik, kognitif, duygusal ve motivasyonel bulguları değerlendirilmek üzere Beck Depresyon Ölçeği'ni doldurmuşlardır. Ardından katılımcıların vücut ağırlığı (kg), vücut yağ oranı (%), vücut yağ kütlesi (kg), yağsız vücut kütlesi (kg), vücut su kütlesi vücut analiz cihazı (Tanita TBF 300, Almanya) ile ölçülmüştür ve ölçüm esnasında bireylerin çıplak ayakla cihaza basıp sabit durmaları istenmiştir.

Hastalara bisiklet ergometresi hakkında gerekli açıklamalarda bulunduktan sonra, konforları sağlanıp hazır hissettiklerinde KPET' e alınmışlardır.

3.6. Ölçümler

3.6.1. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

Kardiyopulmoner egzersiz testinde VIA sprint 150P marka bisiklet modülü, bilgisayara entegre QRS-card, 12 derivasyonlu EKG (Cardinal Health, Norristown, ABD), pulse oksimetre, ergometre ve gaz analizatörü donanımlı Cardinal Health marka KPET cihazı, (Norristown, ABD) kardiyopulmoner egzersiz testi ünitesi testi verilerinin kayıt ve analizi için Lab Manager 4.0 yazılımı kullanılmıştır. Gaz analizatörü her test öncesinde kalibre edilmiştir.

Kan basıncı takibi ergoline marka tansiyon aleti ve ergoline marka tansiyon monitörü ile iki dakikada bir olacak şekilde yapılmıştır. Egzersiz testi süresince her hasta için 12 derivasyonlu EKG kullanılmıştır. EKG ekranı düzenli bir şekilde takip edilerek ST segmentinde çökme ya da yükselme olup olmadığı gözlemlenmiştir. Her 5 saniyede bir kayıt alan nefeste ölçüm (breath-by-breath) yöntemi ile VO_2 ve VO_2 solunum gazlarının değerleri metabolik gaz ölçüm cihazı ile takip edilmiştir.

Egzersiz testinin yapılacağı laboratuvar sıcaklığı 20-22 derece aralığında sabit tutulmuştur. Gönüllülerin testten önce en az 24 saat boyunca ağır egzersiz yapmamaları, tok fakat egzersiz testinden en az 2 saat öncesine kadar yemek yememiş olmaları, rahat ve egzersize elverişli kıyafet giymeleri ve en az 6 saat uyumuş olmaları istenmiştir.

Test esnasında kullanılan gaz maskesi test öncesinde ve sonrasında dezenfekte edilmiştir. Gaz maskesi hastaların burun kısmına hava almayacak şekilde yerleştirildikten sonra konforları sorgulanmıştır.

Egzersiz testi için bisiklet ergometresi kullanılmıştır ve hastanın bisikleti dakikada 60 devir olacak şekilde yorgunluk hissedene kadar çevirmeleri istenmiştir. Yorgunluk oluşuktan sonra yük alınarak 20 devirde bireyin bisikleti çevirmeye devam etmesi istenmiştir ve toparlanma periyodu RER değeri 1.00'in altına düşünceye kadar ve kalp hızı 100 atım/dk'nın altına düşünceye kadar devam edilmiştir. Ardından test sonlandırılmıştır.

Kardiyopulmoner egzersiz testi ile hastaların aerobik ve anaerobik kapasiteleri, tükettikleri maksimum oksijen miktarları, artan yüke karşı ulaştıkları kalp hızları ve toparlanma süreleri tespit edilmiştir.



Resim 1. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi gerçekleştirilen örnek hasta

3.6.2. Spirometre Testi

Hastaların solunum parametrelerinin ölçümü sırasında ‘masterscreen’ marka (O₂ ve CO₂) gaz analizatörü ve Lab manager 4.0 yazılım programının spirometre modülü kullanılmıştır.

İlk defa teste tabi tutulan hastalara yöntem basit bir şekilde açıklanmıştır. Hastalardan spirometre cihazına bağlı borunun ucundaki solunum aparatını ağızlarına aldıktan sonra dudaklarıyla aparatı hava kaçışını önlemek adına tam olarak kavramaları ve teste başlarken ilk önce birkaç kez yüzeysel soluk almaları istenmiştir. Ardından derin inspirasyonu takiben hızlı ve zorlu bir ekspirasyon yapıp tüm havayı boşaltmaları istenmiştir. Hastalar kendilerini iyi ve hazır hissettiklerinde teste başlanmıştır. Uyum sağlayamamış olan hastalar için test 2-3 kez tekrar edilmiştir.

Spirometre testi ile ölçülen nicelikler şunlardır (litre cinsinden) : Vital kapasite, tidal hacim, zorlu vital kapasite ve birinci saniye zorlu ekspirasyon hacmi

3.6.3. Vücut Kitle İndeksi

Vücut kütle indeksi, vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine (m²) bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Hastaların vücut kitle indekslerini hesaplamada ‘Tanita Body Composition Analyzer TBF-300 (FEED)’ marka cihaz kullanılmıştır.

Ölçüm hastaların yemeklerini yedikten bir saat sonra ve çıplak ayakla cihaza basarak sabit pozisyondayken ölçülerek gerçekleştirilmiştir. Ölçüm sonrasında hastaların vücut ağırlığı (kg), yağsız vücut kitlesi (kg), vücut yağ oranı (%) ve VKİ değerleri cihazın termal yazıcısından çıkartılarak kaydedilmiştir.



Resim 2. Tanita Body Composition Analyzer TBF-300 (FEED)



Resim 3. Ölçümü yapılan örnek katılımcı

3.6.4. Kısa Yorgunluk Ölçeği (Ing: Brief Fatigue Inventory)

Dokuz maddeden oluşan bir puanlama sistemine sahip olan, yorgunluğun şiddetini ve etkisini değerlendiren bu ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenliği doğrulanmıştır ve tip II diyabetlilerde de kullanılmıştır (161,162). Yorgunluğun şiddetini ve etkisini değişik kanser tanısı olan ve kansere bağlı ağrısı olan hastalarda yorgunluğu hızlı ve pratik olarak belirleyebilmektedir (163). İlk defa MD Anderson Merkezi tarafından geliştirilen (164) sosyo-ekonomik düzeyi düşük kişiler tarafından da kolaylıkla anlaşılabilen ve uygulanması 10 dakikadan az süren bu ölçeğe göre; genel yorgunluk düzeylerini (sorgulamanın yapıldığı anda hissedilen yorgunluk, son 24 saat içinde yaşanan genel yorgunluk ve son 24 saat içinde yaşanan en kötü yorgunluk) ve son 24 saat içinde günlük faaliyetlerin (genel aktivite, ruh durumu, yürüme becerisi, iş yaşamı, diğer kişilerle ilişkiler, yaşam sevinci) etkilenme düzeylerini içermektedir. 0 -10 arası olan puanlamaya göre başlıca 4 kategoriye ayrılır:

0: hiç etkilenmeme

1-3: az düzeyde yorgunluk

4-6: orta düzeyde yorgunluk

7-9: yüksek düzeyde yorgunluk

10: en üst düzeyde yorgunluk durumunu ifade etmektedir.

3.6.5. Çok Boyutlu Yorgunluk Ölçeği (Multidimensional Fatigue Inventory)

Piper Yorgunluk Ölçeğinden uyarlanan Çok Boyutlu Yorgunluk Ölçeği Tack ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Yıldırım ve Ergin (2013) tarafından kronik kas-iskelet sistemi hastalığına sahip olan bireyler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Meme kanseri hastalarında da kullanılmış bir ölçektir. Yüksek total skor daha yüksek akut yorgunluk seviyesini yansıtır (165, 166).

Çok Boyutlu Yorgunluk Ölçeği son bir haftadaki yorgunluğu değerlendiren 16 maddeden oluşmaktadır. Yorgunluğun derecesini, şiddetini, sebebiyet verdiği sıkıntı miktarını, süresini ve tipini sorgular.

Aynı zamanda bireylere günlük yaşam aktivitelerindeki yorgunluğu değerlendirmek adına sorular yöneltilir. (günlük ev işlerini yönetme, boş zaman aktiviteleri, yürüyüş ve egzersiz yapma, cinsel aktivite ve sosyalleşme)

Puanlama yapılırken; birey eğer ilk soruya ‘hiç’ cevabı verirse test sona erdirilir. Ölçekten en fazla 50 (şiddetli yorgunluk derecesi) en az ise 1 (yorgunluk yok) puan alınabilir.

3.6.6. Beck Depresyon Ölçeği

Beck, Ward, Mendelson, Mock, ve Erbaugh (1961) tarafından geliştirilen bu ölçeği Beck, Rush, Shaw ve Emery 1978 yılında güncellemiştir. Ölçeğin Türkçe uyarlamasını Hisli (1988; 1989) gerçekleştirmiştir (167).

21 maddeden oluşan beck depresyon envanteri, depresyon durumunda görülen somatik, kognitif, duygusal ve motivasyonel bulguları inceler. Beck depresyon ölçeğinin puanlaması 0-63 arasında değişmektedir. Alınan puan ne kadar yüksek ise bu depresyon seviyesinin o derece yüksek olduğunu gösterir (168).

4. BULGULAR

Bu tez çalışması meme kanseri tedavisi alıp, sağ kalan ve en az bir yıldır remisyonda olan 35 kadın hasta ile tamamlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşları 50.4 ± 3.3 yıl (minimum: 42, maksimum: 55, $n=35$) olarak tespit edildi. Araştırmaya katılan bireylere ait tanımlayıcı veriler Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri ($n=35$)

Katılımcıların Sosyo-demografik Özellikleri	Kişi Sayısı	
	n=35	Ortalama $\pm$ SS
Yaş (yıl) (Ortalama$\pm$SS)	35	50.4 $\pm$ 3.35
		Yüzde (%)
Eğitim Seviyesi		
İlkokul	12	34.28
Ortaokul	9	25.71
Lise	8	22.85
Üniversite	6	17.14
Çalışma Durumu		
Çalışıyor	5	14.28
Çalışmıyor	26	74.28
Emekli	4	11.42
Medeni Hali		
Evli	32	91.42
Bekar	3	8.57

Araştırma dahil edilme kriterlerine uygun olan, çalışma kapsamında erişerek araştırmaya dahil etmeye gönüllü olan bütün kadınlar aynı zamanda kardiyopulmoner egzersiz testine de davet edildi. Ancak bunların sadece bir kesimi araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etti ve bu grup kardiyopulmoner egzersiz testine alındı.

Kardiyopulmoner egzersiz testine katılan 9 meme kanseri tanılı kadın hastaya ait vücut kompozisyon Değerleri Tablo 3'te sunulmuştur.

Elde edilen verilere göre, KPET testi de gerçekleştirilen katılımcıların yaş ortalaması 50 ± 2.5 yıl (n=9), boy ortalaması 162.4 ± 3.8 cm (n=9), kilo ortalaması 80.1 ± 9.5 kg (n=9), vücut kitle indeksi ortalaması (VKİ) 30.4 ± 3.9 kg/m² (n=9) olarak belirlendi.

Tablo 3. KPET uygulanan katılımcıların vücut kompozisyon ölçümleri (n=9)

	Minimum	Maksimum	Ortalama Değer
Yaş (yıl)	44	53	50 ± 2.5
Boy (cm)	156	168	162.4 ± 3.8
Vücut Ağırlığı (kg)	68	94.6	80.1 ± 9.5
VKİ (kg/m ²)	26.6	37	30.4 ± 3.9

Araştırmanın amacı; meme kanseri tedavisi alıp, sağ kalan ve en az bir yıldır remisyonda olan kadınlarda kanser ile alakalı yorgunluk durumunu belirlemek ve var olan yorgunluğun organik veya psikolojik kökenli mi olduğunu ayırt etmektir. Dahası bu ayırt

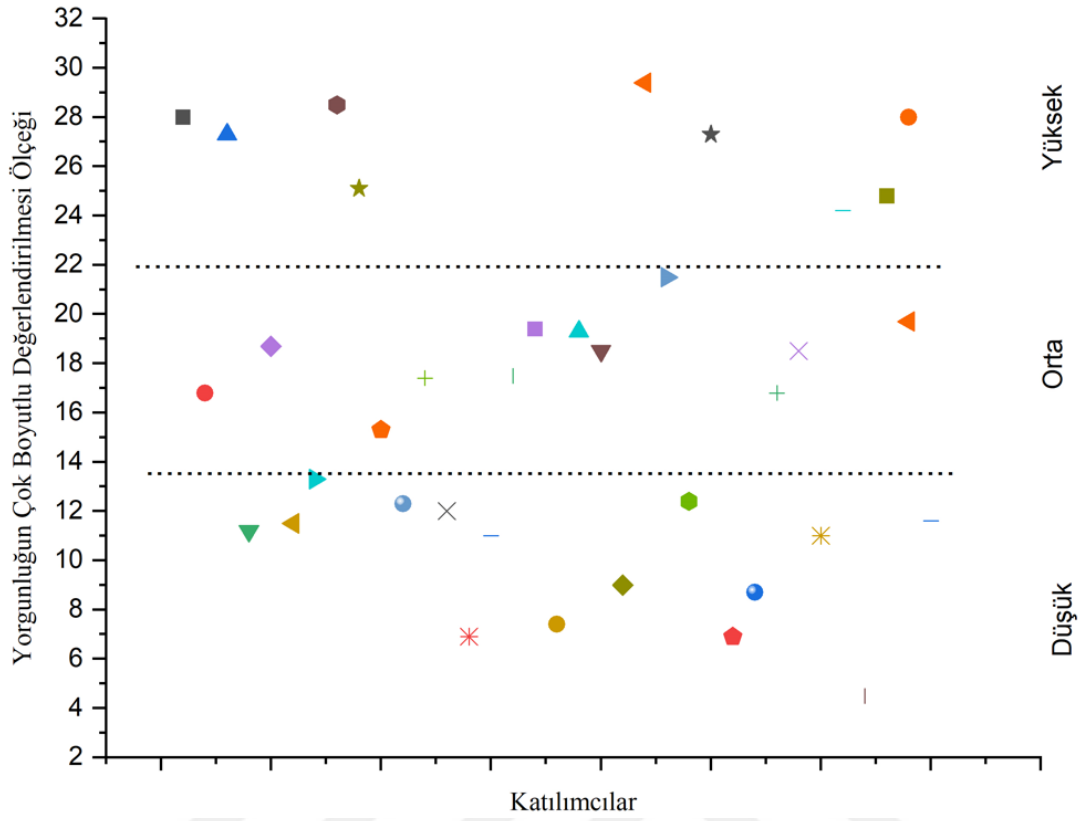
etmede kardiyopulmoner egzersiz testi kullanılarak gerçekleştirilecek aerobik kapasite ölçümünün kanser ile alakalı yorgunluğun kökeninin ayırt etmedeki yerini araştırmaktır. Bu amaçla, ilk aşamada katılımcıların algısal yorgunluk düzeyleri Kısa Yorgunluk Ölçeği ve Çok Boyutlu Yorgunluk Ölçeği ile belirlendi.

Katılımcıların ortalama Kısa Yorgunluk Envanteri skoru 2.9 ± 1.7 (minimum: 0, maksimum: 7.2, n=35) olarak tespit edildi. Bu skora göre katılımcıların genel yorgunluk durumu ‘az düzeyde yorgunluk’ olarak saptandı. Katılımcı bazında ilave değerlendirme yapıldığında; 22 katılımcı (% 62.8) düşük, 8 katılımcı (% 22.8) orta, 1 katılımcı (%2.8) da ağır düzeyde yorgunluk sınıfında yer almaktaydı (Tablo 4).

Tablo 4. Kısa Yorgunluk Ölçeği

Yorgunluk Şiddeti	Katılımcı sayısı (n=35)
Hiç etkilenmeme (0)	4
Az düzeyde yorgunluk (1-3)	22
Orta düzeyde yorgunluk (4-6)	8
Yüksek düzeyde yorgunluk (7-9)	1
En üst düzeyde yorgunluk (10)	-

Katılımcıların ortalama Yorgunluğu Çok Boyutlu Değerlendirme Ölçeği skoru 16.6 ± 7.01 (minimum: 4.5, maksimum: 29.4, n=35) olarak tespit edildi. Katılımcıların Çok Boyutlu Yorgunluk Ölçeğine göre yorgunluk skorları Şekil 1’de sunulmuştur.



Şekil 1. Yorgunluğu Çok Boyutlu Değerlendirme Ölçeği

Kardiyopulmoner egzersiz testinde, beklenen aerobik kapasiteyi etkileyeceğinden ilk aşamada solunum fonksiyon testi uygulandı. Katılımcıların solunum parametre değerleri ergo-spirometre ile ölçüldü.

Solunum parametreleri olarak zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspirasyonunun 1. saniyesinde atılan volüm (FEV1), FEV1/%FEVC ve maksimum ekspiratuar akım (MEF25,50,75,75/25) kriterleri değerlendirildi. Katılımcıların SFT bulguları Tablo 5'te yer almaktadır.

Tablo 5. Katılımcıların solunum fonksiyon testi bulguları

Solunum Parametreleri	Minimum	Maksimum	Ortalama $\pm$ SS
FVC (L)	2.53	3.35	3.01 $\pm$ 0.28
FEV1 (L)	2	3.06	2.5 $\pm$ 0.35
FEV1/%FEVC	78.6	92.1	85 $\pm$ 5.4
MEF25	0.84	2.46	1.53 $\pm$ 0.54
MEF50	1.87	5.88	3.88 $\pm$ 1.16
MEF75	2.87	6.75	4.71 $\pm$ 1.3
MEF75/25	1.86	4.38	2.96 $\pm$ 0.87

FEV1: Zorlu ekspirasyonun 1. seviyesinde çıkarılan hava hacmi, FVC: Zorlu vital kapasite

MEF: Maksimum ekspiratuar akım

Kardiyopulmoner egzersiz testi gerçekleştirilen kadınların egzersiz kapasitesi ile alakalı fizyolojik parametreleri Tablo 4'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Bu değerler, maksimum iş yükünde ve test sırasında bireylerin demografik özelliklerine göre teorik

olarak kendilerinden beklenen seviye (cihaz yazılımında yer alan normatif değerler) ile kıyasla başardıkları yüzde maksimum seviyelerde belirlenerek hesaplanmıştır.

Çalışmada kardiyopulmoner egzersiz testini gerçekleştiren hastaların, ortalama kalp hızları, kardiyovasküler fitness durumlarının en iyi belirteçlerinden biri olan VO_2 pik/maks değerlerinin ortalaması, dakika ventilasyonları ve uygulanan yük miktarlarının ortalama değerleri Tablo 6’da gösterildiği gibidir. Bulunan bu değerlerde bireyler arasında herhangi bir karşılaştırma yapılmamıştır. Yalnızca tanımlayıcı veriler olarak değerlendirilmiştir (n=9).

Tablo 6. KPET Uygulanan katılımcıların egzersiz ile ilgili fizyolojik kapasite parametreleri (n=9)

	Maksimum yük	% Maksimum beklenen
Kalp hızı (atım/dk)	150.1±26.5	86.2±13.08
VO_2 pik (ml/kg/dk)	16.4±3.6	80.8±16.01
VE (L/dk)	50.4±15.7	66.4±16.37
İş yükü (Watt)	88.8±17.09	66.6±28.5

Yorgunluk ve depresyonun birbirini etkileyen iki semptomudur. Araştırmaya katılanların ifade ettikleri yorgunluk derecesinin sebepleri arasında psikolojik zeminin (depresyon) varlığı da irdelendi. Katılımcıların ortalama Beck Depresyon Envanteri skoru 9.8 ± 5.7 (minimum: 0, maksimum: 25, n=35) olarak tespit edildi. Bu skora göre katılımcıların genel depresyon durumu ‘minimal depresyon’ olarak belirlendi (Tablo7). Katılımcı bazında ilave değerlendirme yapıldığında; 19 katılımcı (% 52,2) minimal düzeyde, 13 katılımcı (% 37,1) hafif düzeyde, 3 katılımcı (%8,5) da orta düzeyde depresyon sınıfında yer almaktaydı.

Tablo 7. Beck Depresyon Envanteri

Depresyon Derecesi	Katılımcı sayısı (n=35)
Minimal depresyon (0-9)	19
Hafif depresyon (10-16)	13
Orta depresyon (17-29)	3
Şiddetli depresyon (30-63)	-

Anemi kansere bağlı yorgunluk oluşumunun temel sebeplerinden bir tanesidir. Mevcut laboratuvar verilerinden elde edilen sonuca göre, ankete tabi tutulan katılımcıların ortalama hemoglobin değeri 13.2 ± 0.9 (n=35) olarak tespit edildi. KPET’e katılan bireylerin serum hemoglobin düzeyleri ortalaması 13 ± 0.6 g/dl (n=9) olarak tespit edildi.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Araştırma kesitsel bir non-invazif klinik araştırma niteliğindedir ve bu araştırmada; “meme kanseri tedavisi sonrası sağ kalan hastalarda yaşanan yorgunluğun kökeni kardiyopulmoner egzersiz testi ile objektif olarak belirlenebilir mi?” sorusuna yanıt bulabilmek için, subjektif (yorgunluk ölçeği bulguları) ve objektif veriler (hematolojik veriler ile kardiyopulmoner egzersiz testi verileri) birlikte analiz edilmiştir.

Bu tez çalışmasında remisyondaki meme kanseri hastalarının, kanser ile alakalı halsizlik ve yorgunluk ile aerobik kapasite ve psikolojik durum arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu tez çalışması meme kanseri nedeni ile takibi sürdürülen remisyondaki 35 kadın hastadan elde edilen verilerin analizini kapsamaktadır. Subjektif veriler katılımcıların tamamından elde edilirken, katılımcıların 9 tanesi kardiyopulmoner egzersiz testini gerçekleştirebilmiştir. Çalışmada kardiyopulmoner egzersiz testini gerçekleştirebilen hastaların, ortalama kalp hızları, kardiyovasküler fitness durumlarının en iyi belirteçlerinden biri olan VO_2 pik/maks değerlerinin ortalaması, dakika ventilasyonları ve uygulanan yük miktarlarının ortalama değerleri belirlenerek değerlendirilmede kullanılmıştır.

KPET testi protokolü olarak, şiddeti kişi tükenene kadar kademeli artan kardiyopulmoner egzersiz testi uygulandı. Kardiyopulmoner egzersiz testi boyunca testi sonlandırmayı gerektirecek belirti gelişmemesi koşuluyla, katılımcıların gerçekleştirebileceği en yüksek şiddete kadar test devam ettirilmiş, maksimal egzersiz sonrası kalp hızı toparlanması, maksimum oksijen kullanımı, solunum değişim katsayısı değerleri analiz edildi. Egzersiz testine katılan bütün gönüllüler maksimum efor gösterdi (test için gerekli maksimum RER değerine eriştiler).

Araştırmaya katılan ve özellikle egzersiz testine katılan gönüllülerin yaş ve cinsiyetleri dikkate alındığında aerobik kapasite parametresi olarak VO_2 maks değerleri bakımından çok zayıf bir aerobik kapasiteye (134, bakınız Tablo 1) sahip oldukları tespit edildi. Bu araştırmada sağlıklı benzer yaşa sahip kadın dahil edilerek aerobik kapasite tayini yapılmadı, sadece katılımcı ağırlıklı popülasyon için literatürde rapor edilen (134) ortalama değerler ile kıyas yapılabildi. Bu çalışmaya dahil olan gönüllüler için tespit edilen bu VO_2 maks değeri, benzer yaş grubuna sahip (ortalama 50.5 ± 5.6 yaş) sağ kalmış 30

meme kanseri hastaları için rapor edilen değerden düşüktür (169). Bu bağlamda kıyas yapılabilecek bir başka araştırmada rapor edilen değerler de (27.1 ml/kg/dakika) mevcut araştırma grubunu verilerinden yüksektir (170). Daha önceki çalışmalarda meme kanseri hastalarında VO₂ maks değerlerinin 18 ile 30 ml/kg/dk arasında olduğu rapor edilmiştir (171). Açıkça anlaşıldığı gibi mevcut araştırma grubu verileri bu bağlamda düşüktür. Ancak, ilgili araştırmalarda yorgunluk düzeyi irdelenmemiştir. Dolayısı ile sadece aerobik parametre bakımından karşılaştırma yapılabilmektedir.

Katılımcılara uygulanan Kısa Yorgunluk Ölçeği ve Çok Boyutlu Yorgunluk Ölçeği ile katılımcıların geçirdikleri son bir haftadaki yorgunluk seviyeleri, yorgunluğun genel aktivitelerine, kişisel yaşantılarına, iş ve aile ilişkilerine nasıl etki ettiği, Beck Depresyon Ölçeği ile de kognitif, duygusal ve motivasyonel bulguları incelenmiştir.

Katılımcıların ortalama Kısa Yorgunluk Envanteri skoru 2.9 ± 1.7 (minimum: 0, maksimum: 7.2, n=35) olarak tespit edildi. Bu skora göre katılımcıların genel yorgunluk durumu ‘az düzeyde yorgunluk’ olarak saptandı. Maximum 50 puan alınabilen Yorgunluğu Çok Boyutlu Değerlendirme Ölçeği’nden katılımcılarının puan ortalaması 16.6 ± 7.01 (minimum: 4.5, maksimum: 29.4, n=35) olarak tespit edildi. Bu da az düzeyde yorgunluğa işaret etmektedir. Katılımcıların ortalama Beck Depresyon Envanteri skoru 9.8 ± 5.7 (minimum: 0, maksimum: 25, n=35) olarak tespit edildi. Bu skora göre katılımcıların genel depresyon durumu ‘minimal depresyon’ olarak belirlendi. Teste katılanların maksimum iş yükü bakımından beklenen güç düzeyinde olmadıkları, aerobik kapasitelerinin kısmen etkilenmiş olduğu saptandı. Maksimum iş yükünde egzersize devam edemedikleri egzersiz şiddeti seviyesinde, kalp atım hızı rezervini büyük oranda kullandıkları yani kalp hızı bakımından maksimum egzersiz seviyesine ulaştıkları tespit edildi.

Kanser ile alakalı yorgunluk, kanser hastalığı esnasında ve bazen tedaviyle tamamen atlatıldığı evrede de yaygındır. Kanser ile alakalı yorgunluğun sebebi sıklıkla anlaşılamamakta ve tedavisi de yeterince başarıyla yapılamamaktadır.

Kanser tedavisinde en sık gelişen yan etkilerden biri olan yorgunluk hissi, enerji eksikliği olarak tanımlanır ve kanser tedavisi son bulduğunda genellikle azalma eğilimi gösterir. Fakat kanser tedavisinin üzerinden aylar/yıllar geçse dahi yorgunluk hissinin kendilerinde halen mevcut olduğunu belirten hastalar da vardır. Kansere bağlı yorgunluk

bireylerin hayat kalitesini olumsuz olarak etkilemekte ve sağkalımın azalması açısından da risk faktörü oluşturmaktadır.

Kanser ilintili yorgunluğu tanımlayan kişiler genellikle felç edici nitelikte olduğunu, herhangi bir aktivite ya da efora bağlı olmadan ansızın ortaya çıkıp dinlenme ile azalma göstermediğini belirtirler. Bu durum genellikle fiziksel, duygusal ve bilişsel olarak yıpratıcı hissettirmektedir (172).

Dünya genelinde kadınlarda en sık rastlanan kanser türü meme kanseridir. Nispeden güncel olan (2018 küresel kanser salgını istatistikleri) verilere göre; yılda yaklaşık olarak 2.089 milyon kadına meme kanseri teşhisi konulmakta ve aynı dönemde meme kanseri sebebiyle yaklaşık 627.000 ölüm meydana gelmektedir (173). Erken tarama ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere karşın ölüm oranı hala yüksektir (174). Meme kanseri tanısı almış bireylerin yaşam süresini artırıp ölüm riskini azaltmak için, hastalığı tetikleyen risk faktörlerinin belirlenmesi önem arz etmektedir. Kanser tanısının ardından 5 yıldan fazla yaşayan kanserli bireyler arasında depresyon ilintili mortalite oranının yüksek olduğu belirlenmiştir (175).

Hastalar meme kanseri tanısı aldıktan sonra, yaşam sürelerinin kısalmasından, hayat kalitelerinin azalmasından ve kanserin nüksedip yayılmasından oldukça endişe duymaktadır. Kanser erken teşhisi ve tedavisindeki gelişmeler neticesinde son yıllarda meme kanserinden sağ olarak kurtulan kadınların sayısında önemli düzeyde bir artış da sağlanmıştır. Ayrıca tedavinin agresif oluşu hastaları tedavinin olası yan etkileriyle karşı karşıya bırakmaktadır. Esasen kansere ve kanserin tedavisine bağlı olarak gelişen belirtiler meme kanseri tedavi süreci devam etmekte olan bir hastada ciddi oranda stres faktörü olabilmektedir. Bu sebeple meme kanseri ve tedavisinin uzun süreli sonuçlar üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi önemlidir (176, 177).

Meme kanseri tedavi edilmiş cerrahi geçirmiş kadınların beden imajı bozulmuş ve cinsel yaşam kaliteleri azalmış olabilmektedir. Bu duruma kemoterapinin getirdiği yorgunluk hissi, bulantı, kusma, saç dökülmesi ve uykusuzluk gibi fiziksel semptomlar da eklenince diğer kanser türleri ile kıyaslandığında meme kanseri hastalarında depresyon ve bazı psikiyatrik semptomlara daha sık rastlanabilmektedir (178). Tedavide başarıyı artıracak faktörlerden biri bu yorgunluğun kökeninin psikolojik mi yoksa organik midir

bağlamında doğru olarak tespit edilebilmesidir. Duyarlı bir şekilde kanser ile alakalı yorgunluğu belirleyecek ve derecelendirecek spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Dahası, bu yorgunluğun organik mi psikolojik kökenli mi olduğunu ayırt edecek bir test de yoktur.

Yorgunluk kanser hastalarında zaman ilerledikçe artan, hastaların fiziksel ve zihinsel yeterliliğini azaltan ve psikososyal durumunu bozan çok boyutlu bir durum olarak tanımlanır. Kanserle ilişkili yorgunluk tanı konduğunda da mevcut olabilir, uygulanan tedavilerin etkisi ile şiddeti artabilir ve tedavinin sonlanmasından aylar ve hatta yıllar boyunca da devam edebilir.

Hastalar kanser ilişkili yorgunluğu halsizlik, gücünü yitirmiş olma, ağırlık hissi, eskisine kıyasla erken yorulma, enerjide azalma/yokluk, verimliliğin azalması gibi kelimelerle ifade etmektedirler. Araştırmalar kansere bağlı yorgunluğun yaygınlığının %59-100 olduğunu göstermektedir (179, 180).

Kanser hastalarında yorgunluğun başta gelen sebeplerinden birisinin anemi olduğu düşünülmektedir (181, 182). Ortaya çıkan anemiler kullanılan kemoterapi yöntemine ve maligniteye bağlıdır. Bununla beraber hastaların neredeyse tamamında hafif veya orta derece anemi tespit edilirken neredeyse %80'inde de hayati tehlike ihtiva eden ve ciddi boyutlara ulaşan anemi tabloları gelişmiştir. Ardışık şekilde kemoterapiye gelen hematolojik veya solid tümörlü hastalar anemi açısından incelendiğinde, aneminin prevalansının arttığı görülmüştür (183).

Kardiyovasküler uygunluk seviyesi, meme kanserinde sağ kalma durumu için önemli bir belirleyicidir. Meme kanserinde sağ kalanlarda düşük kardiyovasküler kapasite/fitnessa sahip olma durumuna katkısı olan fizyolojik etmenler tam olarak aydınlatılamasa da meme kanserinden kurtulanlar düşük kardiyovasküler uygunluk ve yüksek kardiyovasküler hastalık prevalansına sahiptir (184).

Kardiyovasküler uygunluğun laboratuvar şartlarında değerlendirilmesi pahalı ekipman ve deneyimli personel gerektirmektedir. Meme kanserinden kurtulan kişilerde bunu uygulayabilmek önemlidir fakat bu gibi detaylar büyük ölçekli girişimsel çalışmalar için bir engel oluşturmaktadır. Bunun yanında bu testte doğru sonuçlar elde etmek katılımcıların tükenme noktasına kadar varan şiddette egzersiz yapmaya devam edebilmesine de oldukça bağlıdır. Sonuç olarak bu durum, zaman ve oluşma ihtimali olan

riskler sebebiyle bu ölçümleri rutin şekilde kliniklerde uygulanmasını sınırlı hale (acil müdahale şartlarının hazır olduğu ve acil müdahale yapabilecek sağlık yetkilisinin de mevcut bulunduğu hastane şartlarında) getirmektedir.

Kardiyovasküler uygunluğa katkıda bulunan üç ana faktörün her birini bozan uygulamalar radyasyon, adjuvan/neoadjuvan kemoterapi ve trastuzumab tedavileridir. Bunlar göz önüne alındığında, meme kanserinden kurtulanlarda kardiyovasküler uygunluğun düşük olmasının da bu tedavilere bağlı olduğu düşünülebilir. Literatüre bakıldığında ise gerçekten de meme kanseri hastalarında trastuzumab tedavisinin kardiyak yan tesirleri rapor edilmiştir (185-187).

Kardiyovasküler uygunluğu değerlendirirken, bunu etkileyen başlıca fizyolojik faktörleri incelemek oldukça önemlidir. Bu faktörler özellikle maksimum egzersiz seviyesinde elde edilen, pulmoner, kardiyak ve kas fonksiyonlarıdır. Bu sayede kardiyovasküler uygunluk kapsamlı bir şekilde değerlendirilebilir. Bu bağlamda meme kanserinden kurtulanlarda önceki yıllarda yapılan çalışmalarda dinlenmede ölçülemeyen kardiyak anormalliklerin egzersiz sırasında kardiyak değerlendirme ile ortaya çıkarılabileceğini göstermiştir. Fakat geçmiş araştırmalarda meme kanserinden kurtulanlarda bu fizyolojik faktörlerin aynı anda aynı çalışmalarda değerlendirilmediği görülmektedir (188). Halbuki meme kanserinden kurtulduktan sonra maksimum egzersiz sırasında yapılacak bu değerlendirmeler, bu kişilerde kardiyovasküler zindeliği korumak ve geliştirmek açısından verilecek egzersiz reçetesini en iyi ve ideal şekilde belirlemek açısından oldukça önemlidir (189).

Son yıllarda ileri evre kanserli yaşlı hastalarda yapılmış olan bir çalışmada, yüksek kas gücünün sağkalım ile ilintili olduğu saptanmıştır. Ayrıca meme kanseri tedavisi görüp sağ kalmış kadınların, sağlıklı kadınlara göre daha yüksek sarkopeni ve diğer nedenlere bağlı gelişen daha yüksek mortalite riski bulunmaktadır. Tüm bu bulgular, iskelet kası kütlelerinin ve fonksiyonunun korunmasının oldukça önem arz ettiğine işaret etmektedir (190, 191). Bu tez çalışmasında KPET testi gerçekleştiren gönüllülerin, maksimum iş yükü bakımından beklenen güç düzeyinde olmadıkları (% 66.6) tespit edilmiştir.

Preklinik ve klinik incelemeler, aralarında meme kanserinin de yer aldığı çeşitli kanser tiplerinde kas güçsüzlüğü geliştiğini ortaya koymuştur (192-194). Dahası, kanser

tedavisinin kas güçsüzlüğüne yol açtığına dair kanıtlar mevcuttur (195). Ön kol izometrik güç durmumun memkanseri tedavisi alıp sağ kalmış kişilerde prognoz için bir belirteç olabileceği de ileri sürülmektedir (196). Ve bu duruma ilave olarak kemoterapinin mitokondri biyogenezisini azaltarak, mitokondri dinamiklerine bağlı mitofajiyi değiştirerek, artmış serbest radikal üretimini tetikleyerek ve apoptozisi uyararak iskelet kası atrofisi, güç kaybı ve kardiyorespiratuar formsuzluğua yol açtığı bildirilmiştir (197). Dolayısı ile bu tez çalışmasında incelenen hasta popülasyonunda tespit edilen yorgunluğun, kas güçsüzlüğünden kaynaklandığını göstermekte veya kas güçsüzlüğünün de rapor edilen yorgunlukta katkısı olduğu açıktır.

Katılımcıların (algısal veri elde edilen ve egzersiz testine tabi tutulan) hemoglobinin seviyelerine göre belirgin bir anemilerinin olmadığı tespit edildi. Bu sebeple, katılımcıların rapor ettiği yorgunluğun kökenin anemi olması düşük olasılıklı olarak değerlendirildi. Çalışmanın sonuçlarına göre hastaların yorgunluk seviyeleri ile hemoglobin değerleri arasında bir ilinti olmadığı belirlendi. Araştırmada elde edilen verileri kıyaslama için meme kanseri hasta grubunda yorgunluk düzeyi ve anemi durumu ilişkisini inceleyen araştırmalar kısıtlıdır. Bu araştırmaların çoğunda prospektif tasarımda aneminin varlığı bir karıştırıcı faktör olarak düşünülmekte ve dışlanma kriterleri arasına eklenmektedir (198). Araştırmaya katılan gönüllülerin veri toplandığı esnada kemoterapi almıyor olmaları da anemik durum göstermemelerinde bir faktördür. Ayrıca, düzenli kontrollerde kan değerleri de takip ediliyor olması bu durumda rol oynamış olabilir.

Tsai ve arkadaşlarının (2007) hospis programlarında bulunan kanser hastalarıyla yapmış oldukları çalışmada, yorgunluk düzeyi ve hemoglobin değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış ve bu durum fizyolojik adaptasyon ile izah edilmiştir (199). Literatürde kanser hastalarının muzdarip oldukları yorgunluğu, hematolojik değerlerindeki düşüklüğe bağlı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Feng ve arkadaşları yorgunluk hissi ile hematolojik bulgular arasındaki bağlantıyı araştırdıkları çalışmalarına radyoterapi görmeye devam etmekte olan 55 prostat kanserli bireyi dahil etmişlerdir. Bu hastaların hematolojik değerlerinde rastlanılan düşüklükler neticesinde yorgunluk şikayetlerinin artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuç olarak hastaların yorgunluk seviyesi ile hematolojik değerleri arasında bir ilinti saptamışlardır (200). Araştırmamızda anemi sadece hemoglobin seviyeleri ile değerlendirilmiş, kan sayım verileri mevcut değildir. Bu durum

hastaların mevcut rutin takip verilerinin kullanılması, bu araştırma amacıyla ilave tetkik yapılamaması (etik onay ve bütçe nedeni ile) kaynaklıdır.

Kanser hastalarınca, hastalık ve tedavi sürecinin her safhasında, bazen de tedavi sonrası yıllar boyunca veya iyileşme safhasında dahi nedeni bilinmeyen, bezdirici bir yorgunluk yaşadıkları anlatılır (114). Cavalli Kluthcovsky ve arkadaşlarının meme kanseri tedavisi sonrası sağ kalan hastalarda yaşanan yorgunluğun oluşumu ile bu durumun yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmada, yorgunluğun hastaların kendilerini sağlıklı ve mutlu hissetmelerini ve yaşam kalitelerini büyük ölçüde etkilediğini tespit etmişlerdir (201). Yapılan araştırmalar meme kanseri hastalarının yaklaşık üçte biri ile yarısının depresyon geçirme ihtimalinin yüksek olduğunu bildirmiştir (202).

Calderon ve arkadaşlarının 440 meme kanseri tanılı kadını dahil ettikleri çalışmada; yorgunluk, depresyon ve karamsarlığın hastaların hayat kaliteleri üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Araştırmalarında partneri olmayan hastaların, bir eşe sahip olanlara göre daha karamsar olduğunu ve düşük eğitim seviyesine sahip olup, eşi olmayan katılımcıların daha fazla depresyon belirtisi sergiledikleri sonucuna varmışlardır (203).

Mevcut tez çalışmasında, ezgersiz testini gerçekleştiren gönüllülerin tamamı evli ve evlilik hayatına devam etmekteydi. Yaşanan depresyona ilintili gelişebilecek yorgunluğa hastaların medeni yalnızlıklarının etkisinin olma ihtimalini katılımcıların medeni durumlarına göre değerlendirmemiz mümkün olmamıştır.

Yorgunluk hissinin meme kanserini atlatan bireyler için sorun teşkil etmeye devam eden bir durum olduğu düşüncesini savunan Bower ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, uzun süreli yorgunluk halinin depresyonla sonuçlandığı bulunmuştur (114). Kanser ilişkili yorgunluk semptomunun depresyon ve anksiyete ile bağlantısına ilişkin kanıtların incelendiği sistematik çalışmada, depresyon ve yorgunluk sendromu arasında orta seviyede bir ilişki saptanmıştır (204).

Çalışmamızda ise katılımcıların ortalama Beck Depresyon Envanteri skoru 9.8 ± 5.7 (minimum: 0, maksimum: 25, n=35) olarak tespit edildi. Bu skora göre katılımcıların genel depresyon durumu 'minimal depresyon' olarak belirlendi. Katılımcı bazında ilave değerlendirme yapıldığında; 19 katılımcı (% 52,2) minimal düzeyde, 13 katılımcı (% 37,1) hafif düzeyde, 3 katılımcı (%8,5) da orta düzeyde depresyon sınıfında yer almaktaydı.

Bu kohordun sadece 9 kişilik alt kesiminde, yorgunluğun fizyolojik, sınırlandırıcı faktörleri (kardiyak, kas gücü, metabolizma ve respiratuar) sorgulanabildi. KPET testi gerçekleştirilerek yapılan bu objektif değerlendirmede, teste katılanların maksimum iş yükü bakımından beklenen güç düzeyinde olmadıkları (% 66.6), aerobik kapasitelerinin kısmen etkilenmiş olduğu (%80.8) tespit edildi. Maksimum iş yükünde egzersize devam edemedikleri egzersiz şiddeti seviyesinde, kalp atım hızı yedeği bakımından kapasitelerinin büyük bir kısmını kullandıkları ve kalp hızı bakımından maksimal egzersiz düzeyini sağladıkları tespit edildi.

Maksimum iş yükünde egzersize devam edemedikleri egzersiz şiddeti seviyesinde, en avantajlı kısmın respiratuar kapasite olduğu tespit edildi. Böylece test edilen grupta egzersiz kapasitesini kısıtlayan faktörler arasında solunum kapasitesinin en düşük düzeyde rol aldığı tespit edildi.

Bu araştırmanın en önemli kısıtlılığı katılımcı sayısının düşük olmasıdır. Dahası, araştırmaya katılan ve algısal yorgunluk verisi elde edilen 35 bireyden sadece 9'u kardiyopulmoner egzersiz testini gerçekleştirmek için gönüllü olmuştur. Bir diğer kısıtlılık ise araştırma grubunda anemi durumu sadece hemoglobin seviyeleri ile değerlendirilmiş olup kan sayım verileri mevcut değildir. Bu durum hastaların mevcut rutin takip verilerinin kullanılması, bu araştırma amacıyla (anılabilen etk izin kapsamında) ilave tetkik yapılamamasından kaynaklıdır. Katılımcıların psikolojik değerlendirmesi ise kişilerin son bir hafta içindeki genel psikolojik durumunu değerlendiren Beck Depresyon Envanteri ile gerçekleştirilmiştir. Bireylerin bir senelik remisyon sürecindeki psikolojilerini ve ayriyeten sadece sağlık durumları ile ilgili psikolojilerini ilgilendiren değerlendirmeleri yapmak kanser ve iyileşme süreçlerindeki durumun etkisini ayırt etmek açısından daha doğru olabilecektir. Nitekim, gönüllülerin anket yapıldığı hafta yaşadığı herhangi bir olumlu/olumsuz deneyim Beck skorunu doğal olarak değiştireceği için çalışmanın sonuçlarını da etkilemiştir.

Bu tez çalışması genel olarak değerlendirildiğinde, bir senelik remisyon dönemini tamamlamış katılımcılardan oluşan bu küçük kohortta anketle değerlendirilen subjektif verilere göre katılımcılardan sadece küçük bir kesim yüksek şiddetli yorgunluk rapor etti. Gerçekleştirilen egzersiz testine göre, katılımcıların yaşamakta olduğu yorgunluğun en

önemli sebebi olarak kas güçsüzlüğü ve aereobik kapasite sınırlılığı tespit edildi. Bu iki faktöre ilave olarak, psikolojik faktörlerin de katkıda bulunabileceği kanaatine varıldı. Egzersiz testi gerçekleştirilabilen alt grupta maksimum egzersiz seviyesinde önemli düzeyde kalp ve solunum yedeklerinin olduğu tespit edildi. Bu da kullanılan tedavilerin kalp ve solunum sistemine anlamlı bir kalıcı tesir etmediğini göstermektedir.

Sonuç olarak; yorgunluk, kanserin tanısından tedavisine kadar her evresinde mevcut ve ancak sağ kalımın sağlanması sonrasında öncelik verilebilecek bir problem olduğundan; bu öncül araştırmanın bulguları klinik açıdan önem arz edebilir potansiyeldedir. Bu bağlamda kardiyopulmoner egzersiz testi yorgunluğun kökenini ayırt etmede faydalı bilgiler sunma kapasitesindedir.



6. KAYNAKLAR

1. Cella D, Peterman A, Passik S, Jacobsen P, Breitbart W (1998). Progress toward guidelines for the management of fatigue. *Oncology (Williston Park)* 12: 369-377.
2. Minton O, Stone P (2009). A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF). *Ann Oncol* 20: 17-25.
3. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS (1999). The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 85: 1186-1196.
4. Forlenza MJ, Hall P, Lichtenstein P, Evengard B, Sullivan PF (2005). Epidemiology of cancer-related fatigue in the Swedish twin registry. *Cancer* 104: 2022-2031.
5. Jacobsen PB, Hann DM, Azzarello LM, Horton J, Balducci L, Lyman GH (1999). Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: characteristics, course, and correlates. *J Pain Symptom Manage* 18: 233-242.
6. Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G (2001). Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 19: 3385-3391.
7. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, Mustian KM, Fiscella K, Morrow GR (2007). Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist* 12: 22-34.
8. Morrow GR, Shelke AR, Roscoe JA, Hickok JT, Mustian K (2005). Management of cancer-related fatigue. *Cancer Invest* 23: 229-239.
9. Ceylan E (2014). Kardiyopulmoner egzersiz testleri. *J Clin Exp Invest* 5: 504-509.
10. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ (2007). Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgrad Med J* 83: 675-682.

11. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery (2008): Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Anesth Analg* 106: 685-712.
12. Roy PS, Saikia BJ (2016). Cancer and cure: A critical analysis. *Indian J Cancer* 53: 441-442.
13. Hill BT (2019). *Clinical Ophthalmic Oncology*. Springer Sayfa: 11-17.
14. Keleş MA (2020). Kanser Tedavisi alan kadınların bakım vericilerinin yaşam kalitesi ve etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Koç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Programı, İstanbul
15. Baduryeri G (2020). Kemoterapi alan kanser hastalarının öz bakım davranışları ve etkileyen faktörler. Yüksek Lisans Tezi, Ufuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, Ankara
16. Youn HJ, Han W (2020). A review of the epidemiology of breast cancer in Asia: Focus on risk factors. *Asian Pac J Cancer Prev* 21: 867-880.
17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2020). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 70: 313.
18. Ben-Dror J, Shalamov M, Sonnenblick A (2022). The history of early breast cancer treatment. *Genes (Basel)* 13: 960.
19. Coleman C (2017). Early detection and screening for breast cancer. *Semin Oncol Nurs* 33: 141-155.
20. Çetin AG (2022). Aile Hekimlerinin Kanserle Mücadeledeki Yeri. Tıpta Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

21. Demirci U, Benekli M, Buyukberber S, Coskun U (2010). Late side effects of cancer therapy. *Int J Hematol* 32: 250-261.
22. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB (2019). Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J Clin* 69: 363-385.
23. Baykara O (2016). Kanser tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi* 5: 154-165.
24. Çelik F, Bektaş H (2020). Onkolojide yeni bir tedavi yöntemi: elektrokemoterapi uygulaması. *Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi* 7: 194-8.
25. Cross D, Burmester JK (2006). Gene therapy for cancer treatment: past, present and future. *Clin Med Res* 4: 218-227.
26. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW (2016). Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi. Çeviren: Müftüoğlu E, Kadiroğlu AK, Kara İH. Akademisyen Tıp Kitabevi, Ankara; 54: 1630-50.
27. Akdemir N, Bektaş H (2009). Kanserli bireylerde fonksiyonel durumun önemi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 12: 54-60.
28. Polgár C, Major T, Varga S (2022). Radiotherapy and radio-chemotherapy of cervical cancer. *Magy Onkol* 66: 307-314.
29. Canyılmaz E, Yoney A, Serdar L, Uslu GH, Aynaci O, Hacıislamoglu E, Yavuz MN (2015). Long-term results of a concomitant boost radiotherapy technique for elderly patients with muscle-invasive bladder cancer. *J Geriatr Oncol* 6: 316-323.
30. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G (2005). Breast cancer. *Lancet* 365: 1727-1741.
31. Orłowski C, Mah LJ, Vasireddy RS, El-Osta A, Karagiannis TC (2011). Double-strand breaks and the concept of short- and long-term epigenetic memory. *Chromosoma* 120: 129-149.
32. Koçak S, Çelik, L, Özbaş S, Sak S. D, Tükün A, Yalçın B (2011). Meme kanserinde risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon: İstanbul 2010 konsensus raporu. *Meme Sağlığı Dergisi /Journal of Breast Health* 7: 47-67.

33. Simon J, Goueslard K, Bechraoui-Quantin S, Arveux P, Quantin C (2021). Is gestational diabetes mellitus a risk factor of maternal breast cancer? A systematic review of the literature. *Biomedicines* 9: 1174.
34. Sung H, Ferlay J, Siegel RL Global Cancer Statistics (2021). 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 71: 209-249.
35. Aslan FE, Gürkan A (2007). Kadınlarda meme kanseri risk düzeyi. *Meme Sağlığı Dergisi* 3: 63-68.
36. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN (2017). Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci* 13: 1387-1397.
37. Thomas M, Kelly ED, Abraham J, Kruse M (2019). Invasive lobular breast cancer: A review of pathogenesis, diagnosis, management, and future directions of early stage disease. *Semin Oncol* 46:121-132.
38. Greif JM, Pezzi CM, Klimberg VS, Bailey L, Zuraek M (2012). Gender differences in breast cancer: analysis of 13,000 breast cancers in men from the national cancer data base. *Ann Surg Oncol* 19: 3199-3204.
39. Kayar N (2019). Meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesi eğitiminin meme kanseri korkusu ve sağlık inançlarına etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Ordu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, Ordu
40. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R (2021). A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *N Engl J Med* 384: 440-451.
41. Lee A, Moon BI, Kim TH (2020). BRCA1/BRCA2 pathogenic variant breast cancer: treatment and prevention strategies. *Ann Lab Med* 40: 114-121.
42. <https://shgm.saglik.gov.tr/TR67115/memekanserikorunmataramatanitedaviveizlemklinikrehberiyayinlanmistir.html>. [Erişim Tarihi 09.04.2021]
43. Abdelwahab Yousef AJ (2017). Male breast cancer: Epidemiology and risk factors. *Semin Oncol* 44: 267-272.

44. Kabat GC, Xue X, Kamensky V (2015). Risk of breast, endometrial, colorectal, and renal cancers in postmenopausal women in association with a body shape index and other anthropometric measures [published correction appears in cancer causes control. *Cancer Causes Control* 26: 219-229.
45. Yaghjyan L, Colditz GA, Collins LC (2011). Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 103: 1179-1189.
46. Özmen V, Gürdal Ö, Cabioğlu N, Özcınar B, Özaydın N, Kayhan A (2017). Cost effectiveness of breast cancer screening in Turkey, a developing country: Results from Bahçeşehir mammography screening project. *Eur J Breast Health* 13: 117-122.
47. Zhao Y, Tan YS, Aupperlee MD (2013). Pubertal high fat diet: effects on mammary cancer development. *Breast Cancer Res* 15: 100.
48. Rojas K, Stuckey A (2016). Breast cancer epidemiology and risk factors. *Clin Obstet Gynecol* 59: 651-672.
49. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ (2017). Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res* 19: 118.
50. McHale CT, Cruickshank S, Torrens C (2020). A controlled pilot trial of a nurse-led intervention (Mini-AFTERc) to manage fear of cancer recurrence in patients affected by breast cancer. *Pilot Feasibility* 6: 60.
51. Özmen V, Özmen T, Doğru V (2019). Breast cancer in Turkey; an analysis of 20.000 patients with breast cancer. *Eur J Breast Health* 15: 141-146.
52. Aydoğan T, Cakcak E, Şimşek O, Erginöz E, Aydoğan F, Hatipoğlu S, Kapan S (2013). Güncel çevresel risk faktörlerinin meme kanserine etkisi. *Bakırköy Tıp Dergisi* 9: 176-182.

53. Çakır S, Kafadar MT, Arslan ŞN, Türkan A, Berrin K, Aydın İ (2016). Meme kanseri tanısı konmuş kadınlarda risk faktörlerinin güncel veriler ışığında gözden geçirilmesi. İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi 2: 186-194.
54. Güdük Ö (2018). Radyasyonun zararlı etkileri hakkında hastaların bilgi düzeyinin değerlendirilmesi. Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 4: 874- 889.
55. Klarenbach S, Sims-Jones N, Lewin G (2018). Recommendations on screening for breast cancer in women aged 40-74 years who are not at increased risk for breast cancer. CMAJ 190: 1441-1451.
56. Parlar S, Kaydul N, & Ovayolu N (2005). Meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesinin önemi. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi 8: 72-83.
57. Pınar Coşkun S (2019). Yoksul kadınlarda meme kanseri korkusu ve kadercilik algısının erken tanı davranışlarına etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir
58. Ekici M (2019). Sağlık Çalışanlarının Radyasyon Tutumunu Belirleme Ölçeği Geliştirme ve Uygulama Çalışması. Yüksek Lisans Tezi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Matematik ve Fen Bilimleri Eğitimi Anabilim Dalı, Erzincan
59. Yarış F, Şahin MK, Dikici MF (2014). Aile hekimliğinde meme kanserlerine yaklaşım-approach to breast cancer in family medicine. Türkiye Klin J Fam Med-Special Top 5: 46-54.
60. Pelit P (2019). Hemşirelerin meme kanseri taramalarına yönelik uygulamaları ve sağlık inançları. Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Evde Hasta Bakımı Hemşireliği Anabilim Dalı, Samsun
61. Al-Naggar RA, Bobryshev YV (2012). Practice and barriers of mammography among Malaysian women in the general population. Asian Pac J Cancer Prev 13: 3595-3600.

62. Miller SJ, O'Hea EL, Lerner JB, Moon S, Foran-Tuller KA (2011). The relationship between breast cancer anxiety and mammography: experiential avoidance as a moderator. *Behav Med* 37: 113-118.
63. Kozan R, Tokgöz V (2016). Türkiye'de meme kanseri farkındalığı ve tarama programı. *Acıbadem Sağlık Bilimleri Dergisi* 4: 185-188
64. Koca B (2010). Kendi kendine meme muayenesini bilmenin kadın sağlığı açısından önemi. *Yeni Tıp Dergisi* 27: 10-14.
65. Baskan S, Atahan K, Arıbal E, Özaydın N, Balcı P, Yavuz E (2012). Meme kanserinde tarama ve tanı. *Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health* 8: 100-125.
66. Akyolcu N, Uğraş GA (2011). Kendi kendine meme muayenesi: erken tanıda ne kadar önemli? *Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health* 7: 10-14.
67. Gürsoy A, Candaş B (2016). Sağlığın korunması ve geliştirilmesinde erken tanının önemi. Demirbağ BC (Ed.), *Sağlığı Koruma ve Geliştirme*. Göktuğ Basın Yayın, Ankara, Sayfa: 275-291.
68. Carney PA, Tosteson AN, Titus-Ernstoff L (2006). Hormone therapies in women aged 40 and older: prevalence and correlates of use. *Maturitas* 53: 65-76.
69. Yılmaz C (2020). Ebe ve hemşirelerde meme kanseri korkusunun sağlıklı yaşam biçimi davranışlarına etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ebelik Anabilim Dalı, Sivas
70. Kolak A, Kamińska M, Sygit K (2017). Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med* 24: 549-553.
71. Açıkgöz A (2010). Meme ve serviks kanseri risk düzeyleri ve erken tanı hizmetleri kullanımı ilişkisi. Doktora tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir
72. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J (2013). Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 132: 1133-1145.
73. Mills S (2013). Performing a clinical breast exam. *Nursing* 43: 68.

74. Ersin F (2012). Sağlığı geliştirme modelleri ile yapılan hemşirelik girişimlerinin kadınların meme ve serviks kanserine yönelik erken tanı davranışlarına etkisi. Doktora Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir
75. İğci A, Asoğlu O (2003). Meme kanserinin erken tanısında tarama yöntemleri. İçinde: Meme Kanseri. Topuz E, Aydınar A, Dinçer M (Ed.), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 113-123.
76. Punglia RS, Morrow M, Winer EP, Harris JR (2007). Local therapy and survival in breast cancer. N Engl J Med 356: 2399-2405.
77. Massat NJ, Diben A, Parmar D, Cuzick J, Sasieni PD, Duffy SW (2016). The effect of screening on breast cancer mortality. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 25: 455-462.
78. Açıkgöz A, ehreli R, Ellidokuz H (2015). Hastanede alışan kadınların meme kanseri konusunda erken tanı yöntemlerine yönelik bilgi ve davranışlarının belirlenmesi, uygulanan planlı eğitimin etkinliğinin incelenmesi. Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health 11: 31-38.
79. Güzelgöl B (2022). Kırsal alanda yaşıyan kadınların mamografi öz yeterlilik, meme kanseri korkusu ve riskinin mamografi çektirmeye etkisi. Yüksek Lisans Tezi, İzmir Ekonomi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Programı, İzmir
80. Sardanelli F, Fallenberg EM, Clauser P (2017). Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. Insights Imaging 8: 11-18.
81. Tezcan Y, Koç M, Demir H (2012). Agressif seyirli bilateral meme kanserli olguda cilt metastazının elektron beam tedavisi: olgu sunumu. Seluk Tıp Dergisi 28: 125-127.
82. Hamolsky D (2014). Nursing management breast disorders. medical surgical nursing assestment and management of clinical problems. 9th ed. Canada: Mosby 1238-60.

83. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Cardoso F (2015). Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26: 8-30.
84. Ramani K, Ramani H, Alurkar S, Ajaikumar B, Trivedi RG (2017). Breast Cancer: Medical treatment. Campbell A (Ed.), *Breast cancer: medical treatment, side effects, and complementary therapies*. New York: Momentum Press, Sayfa: 31-41.
85. Tarhan ÖR, Şahin G, Söker S, Argun A, Türker AK, Üstündağ BB (2019). Meme Hastalıkları. Tarhan OR (Ed.), *Genel Cerrahi*. Sayfa: 187-220.
86. Özkan S, Alçalar N. (2009). Meme kanserinin cerrahi tedavisine psikolojik tepkiler. *Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health* 5: 60-64.
87. Akyolcu N (2015). Onkoloji hastasında cerrahi tedavi ve bakım. Can G (Ed.), *Onkoloji Hemşireliği*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, Sayfa: 119-32.
88. Ursavaş FE, Karayurt Ö, İşeri Ö (2014). Meme kanseri nedeniyle meme koruyucu cerrahi yapılan bir hastaya roy uyum modeline temellendirilmiş hemşirelik yaklaşımı. *Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health* 10: 134-140.
89. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H (2018). Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 4: 27-48.
90. Kanmaz Z (2019). Meme kanseri hastalarında mastektomi ve mastektomi sonrası rekonstrüktif cerrahinin depresyon, benlik saygısı ve öz yeterlik inancı üzerindeki etkisinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Hasan Kalyoncu Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Psikoloji Anabilim Dalı, Gaziantep
91. Yenigün VB (2011). Tamoxifen effect on isolated breast cancer stem cells and MCF-7 breast cancer cells in the aspect of autophagy and apoptosis. Yüksek lisans tezi, Yeditepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul
92. Bilge Ç, Yılmaz B, Oskay Ü (2019). Jinekolojik kanserli kadınların brakiterapi sonrası cinsel işlevinin değerlendirilmesi ve cinsel danışmanlık. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 28: 210-215.

93. Fisher B, Anderson S, Bryant J (2002). Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347: 1233-1241.
94. Angahar LT (2017). An overview of breast cancer epidemiology, risk factors, pathophysiology, and cancer risks reduction. *MOJ Biol Med* 1: 92-96.
95. Cheevers K, Armes J, Harris J, Rafferty AM (2020). Adaptation and preliminary testing of the registered nursing forecasting (RN4CAST) nurse survey for use in the ambulatory chemotherapy setting. *Eur J Oncol Nurs* 47: 101794.
96. DeMichele A, Yee D, Esserman L (2017). Mechanisms of resistance to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* 377: 2287-2289.
97. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, Green AR, Ellis IO (2009). Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat* 117: 199-204.
98. Turna H (2006). Erken evre meme kanserinde adjuvan kemoterapi ve hormonal tedavi. *Meme Kanseri Dergisi* 54: 105-9.
99. Özlük AA, Oytun MG, Güneş D (2017). Kanser immünoterapisi. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplantasyon Dergisi* 2: 21-23.
100. Furedi F (2001). Korku Kültürü, Çeviren: Yıldırım B, İstanbul, Sayfa: 95.
101. Austin LT, Ahmad F, McNally MJ, Stewart DE (2002). Breast and cervical cancer screening in Hispanic women: a literature review using the health belief model. *Womens Health Issues* 12: 122-128.
102. Koç Z, Sağlam Z (2009). Kadınların meme kanseri, koruyucu önlemler ve kendi kendine meme muayenesi ile ilgili bilgi ve uygulamalarının belirlenmesi ve eğitimin etkinliği. *Meme Sağlığı Dergisi* 5: 25-33.
103. Hinshaw DB, Carnahan JM, Johnson DL (2002). Depression, anxiety and asthenia in advanced illness. *J Am Coll Surg* 195: 271-277.
104. Morrow GR, Shelke AR, Roscoe JA, Roscoe JA, Hickok JT, Mustian K (2005). Management of cancer-related fatigue. *Cancer Invest* 23: 229-239.

105. Sayın A, Candansayar S (2007). Yorgunluk kavramı ve yorgun hastalara klinik yaklaşım. *Gazi Tıp Dergisi* 18: 1-8.
106. Glaus A, Crow R, Hammond SA (1996). Qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *Supportive Care Cancer* 4: 82-96.
107. Arring NM, Barton DL, Brooks T, Zick SM (2019). Integrative therapies for cancer-related fatigue. *Cancer J* 25: 349-356.
108. Davis MP, Walsh D (2010) Mechanisms of fatigue. *J Support Oncol* 8: 164–174.
109. Berger AM, Gerber LH, Mayer DK (2012). Cancer-related fatigue: implications for breast cancer survivors. *Cancer* 118: 2261-9.
110. Ebede CC, Jang Y, Escalante CP (2017). Cancer-related fatigue in cancer survivorship. *Med Clin North Am* 101: 1085-1097.
111. Ruiz-Casado A, Álvarez-Bustos A, de Pedro CG, Méndez-Otero M, Romero-Elías M (2021). Cancer-related fatigue in breast cancer survivors: A review. *Clin Breast Cancer* 21: 10-25.
112. Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G (2001). Cancer-related fatigue: Prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 19: 3385–3391.
113. Serveas P, Gielissen M, Verhagen S, Bleijenberg G (2007). The course of severe fatigue in disease-free breast-cancer patients: a longitudinal study. *Psychooncology* 16: 787–95.
114. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Bernaards C, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR (2006). Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer* 106: 751–7.
115. Beyhan BAG (2012). Kanser hastalarında yorgunluğa bağlı psikososyal sorunlar ve çözüm önerileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 21: 253-273.

116. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ, Portenoy RK (1997). Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. *Semin Hematol* 34: 4-12.
117. Cella D (1998). Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue. *Semin Oncol* 25: 43–6.
118. Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH (2001). Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 19: 2875–82.
119. Smets EMA, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve ALJ, De Haes JCJM (1993). Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer* 68: 220-224.
120. Portenoy RK, Itri LM (1999). Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. *Oncologist* 4: 1-10.
121. Luctkar-Flude MF, Groll DL, Tranmer JE, Woodend K (2007). Fatigue and physical activity in older adults with cancer: a systematic review of the literature. *Cancer Nursing* 30: 35-45.
122. Egbert LD, Battit GE, Welch CE, Bartlett MK (1964). Reduction of postoperative pain by encouragement and instruction of patients. *N Engl J Med* 207: 825–827.
123. Thong MSY, Noorden CJF, Steindorf K, Arndt V (2020) . Cancer-related fatigue: Causes and current treatment options. *Curr Treat Options Oncol* 23: 450-451.
124. Berger AM (1998). Patterns of fatigue and activity and rest during adjuvant breast cancer chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 25: 51–62.
125. Cimprich B (1992). Attentional fatigue following breast cancer surgery. *Res Nurs Health* 15: 199–207.
126. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ (1999). Principles of exercise testing and interpretation. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 10-56.

127. Weber KT, Janicki JS, Shroff SG, Likoff MJ (1983). The cardiopulmonary unit. The body's gas transport system. Clin Chest Med 4: 101-110.
128. Rudski LG, Gargani L, Armstrong WF (2018). Stressing the cardiopulmonary vascular system: The role of echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 31:527-550.
129. Demir M, Filiz K (2004). Spor egzersizlerinin insan organizması üzerindeki etkileri. Ahi Evran Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi 5: 109-114.
130. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA (2008). Fizyoloji. 5th ed. Çeviren: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., Ankara, 445-520.
131. Ehrman JK, Kerrigan DJ, Keteyian S (2018). Advanced Exercise Physiology: Essential Concepts and Applications. İleri Egzersiz Fizyolojisi: Temel Kavramlar ve Uygulamalar. Çeviren: Baltacı G. Hipokrat Yayınevi, Ankara, 85-105.
132. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ (2007). Cardiopulmonary exercise testing and its application. Postgrad Med J 83: 675-682.
133. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians (2003). ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. J Respir Crit Care Med 167: 211-277.
134. McArdle WD, Katch VL (2010). Exercise physiology: nutrition, energy and human performance. 8rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 295-360.
135. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO (2006). Understanding the basics of cardiopulmonary exercise testing. Mayo Clin Proc 81: 1603-1611.
136. Koike A, Wasserman K, Taniguchi K, Hiroe M, Marumo F (1994). Critical capillary oxygen partial pressure and lactate threshold in patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 23: 1644-1650.
137. Davis JA (1985). Anaerobic threshold: review of the concept and directions for future research. Med Sci Sports Exerc 17: 6-21

138. Jennings GL, Esler MD (1990). Circulatory regulation at rest and exercise and the functional assessment of patients with congestive heart failure. *Circulation* 81: 5-13.
139. Older P, Hall A, Hader R (1999). Cardiopulmonary exercise testing as a screening test for perioperative management of major surgery in the elderly. *Chest* 116: 355–362.
140. Thompson D, Karpe F, Lafontan M, Frayn K (2012). Physical activity and exercise in the regulation of human adipose tissue physiology. *Physiol Rev* 92: 157-191.
141. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 100: 126-131.
142. Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Koskenvuo M (1998). Relationship of leisure-time physical activity and mortality: the Finnish twin cohort. *JAMA* 279: 440-444.
143. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E (2016). Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *JAMA Intern Med* 176: 816-825.
144. Rivera-Brown AM, Frontera WR (2012). Principles of exercise physiology: responses to acute exercise and long-term adaptations to training. *PMR* 4: 797-804.
145. Wingate S (1991). Acute effects of exercise on the cardiovascular system. *J Cardiovasc Nurs* 5: 27-38.
146. Lavie CJ, Arena R, Swift DL, Johannsen NM, Sui X, Lee D, Earnest CP, Church TS, O'keefe JH, Milani RV, Blair SN (2015). Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. *Circ Res* 117: 207-219.
147. Williamson JW, Nóbrega AC, Winchester PK, Zim S, Mitchell JH (1985). Instantaneous heart rate increase with dynamic exercise: central command and muscle-heart reflex contributions. *J Appl Physiol* 78: 1273-1279.

148. Matsukawa K (2012). Central command: control of cardiac sympathetic and vagal efferent nerve activity and the arterial baroreflex during spontaneous motor behaviour in animals. *Exp Physiol* 97: 20-28.
149. Karvonen J, Vuorimaa T (1988). Heart rate and exercise intensity during sports activities. Practical application. *Sports Med* 5: 303-311.
150. Ehrman JK, Kerrigan DJ, Keteyian S (2018). Advanced exercise physiology: essential concepts and applications. İleri egzersiz fizyolojisi: Temel kavramlar ve uygulamalar. Çeviren: Baltacı G, Hipokrat Yayınevi, Ankara, 51-84.
151. Plowman SA, Smith DL (2013). Exercise physiology for health, fitness and performance. 2 nd ed. Walters-KluverPublishing. Philedelphia: 351-381.
152. Barroso MTC, Hoppe MW, Boehme P (2019). Test-Retest reliability of non-invasive cardiac output measurement during exercise in healthy volunteers in daily clinical routine. *Arq Bras Cardiol* 113: 231-239.
153. Borresen J, Lambert MI (2008). Autonomic control of heart rate during and after exercise. *Sports Med* 38: 633-646.
154. Wilmore JH, Stanforth PR, Gagnon J (2001). Cardiac output and stroke volume changes with endurance training: the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc* 33: 99-106.
155. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A (2007). Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (esh) and of the european society of cardiology (esc). *Eur Heart J* 28: 1462-1536.
156. Wielemborek-Musial K, Szmigielska K, Leszczynska J, Jegier (2016). Blood pressure response to submaximal exercise test in adults. *Biomed Res Int* 1-8.
157. Sharman JE, LaGerche A (2015). Exercise blood pressure: clinical relevance and correct measurement. *J Hum Hypertens* 201529: 351-8.
158. Uzun M (2016). Kardiyovasküler sistem ve egzersiz. *J Cardiovasc Nurs* 7: 48-53.

159. Hermansen L, Osnes JB (1972). Blood and muscle pH after maximal exercise in man. *J Appl Physiol* 32: 304-308.
160. Amann M (2012). Pulmonary system limitations to endurance exercise performance in humans. *Exp Physiol* 97: 311-318.
161. Çınar S, Sezerli M, Sarsmaz N, Menteş AÖ (2000). Hemodiyaliz akut yorgunluk sendromuna neden olabilir mi. *Hemşirelik Forumu Dergisi* 3: 28-33.
162. Azak A, Altundağ S, Sert H, Çınar S (2008). Tip II diabetes mellituslu hastalarda akut yorgunluk sendromu ve etkileyen faktörler. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 22: 73-76.
163. Kudubeş AK (2014). Çocuğun kansere bağlı yaşadığı yorgunluk ve hemşirelik bakımı. *Turkish Journal of Oncology/Türk Onkoloji Dergisi* 29: 120-124.
164. Pouraboli B, Poodineh Z, Jahani Y (2019). The effect of relaxation techniques on anxiety, fatigue and sleep quality of parents of children with leukemia under chemotherapy in south east Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 20: 2903-2908.
165. Yang M, Chen S, Wan Y, Hu X (2020). Psychometric properties of the multidimensional fatigue inventory 10 in breast cancer patients. *Contemp Nurse* 56: 90-100.
166. Yıldırım Y, Ergin G (2013). A validity and reliability study of the Turkish Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF) scale in chronic musculoskeletal physical therapy patients. *J Back Musculoskelet Rehabil* 26: 307-316.
167. Hisli N (1989). Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği, güvenilirliği.(A reliability and validity study of Beck Depression Inventory in a university student sample). *J. Psychol* 7: 3-13.
168. Aksan AT, Gizir CA (2019). Meme kanseri tanısı almış kadınların hastalık temsilleri ve başa çıkma tarzları ile kaygı ve depresyon düzeyleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi. *Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi* 9: 623-658.
169. Burnett D, Kluding P, Porter C, Fabian C, Klemp J (2013). Cardiorespiratory fitness in breast cancer survivors. *Springerplus* 2: 68.

170. Ceseiko R, Tomsone S, Majevska L, Vetra A (2019). Aerobic capacity for breast cancer survivors 2 to 3 years after breast surgery. SHS Web Conf 68.
171. Peel AB, Thomas SM, Dittus K, Jones LW, Lakoski SG (2014). Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients: a call for normative values. J Am Heart Assoc 3: 432.
172. Bower JE (2014). Cancer-related fatigue mechanisms, risk factors, and treatments. Nat Rev Clin Oncol 11: 597-609.
173. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 68: 394-424.
174. Plevritis SK, Munoz D, Kurian AW (2018). Association of Screening and Treatment With Breast Cancer Mortality by Molecular Subtype in US Women. JAMA 7: 724.
175. Jiang MJ, Jin AZ, Feng L (2014). Late life depression predicts mortality among long-term cancer survivors. Ann Acad Med Singapore 43: 42-3.
176. Jim HS, Andrykowski MA, Munster PN, Jacobsen PB (2007). Physical symptoms/side effects during breast cancer treatment predict posttreatment distress. Ann Behav Med 34: 200-8.
177. Schreier AM, Johnson LA, Vohra NA, Muzaffar M, Kyle B (2019). Post-Treatment symptoms of pain, anxiety, sleep disturbance, and fatigue in breast cancer survivors. Pain Manag Nurs 20: 146-151.
178. Rosedale M, Fu MR (2010). Confronting the unexpected: temporal, situational, and attributive dimensions of distressing symptom experience for breast cancer survivors. Oncol Nurs Forum 37: 28-33.
179. Weis J (2011). Cancer-related fatigue: prevalence, assessment and treatment strategies. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 11: 441-446.
180. Karakoç T (2008). Kanser hastalarında yorgunluk ve hemşirelik bakımı. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi 3: 99-118.

181. Barnes EA, Bruera E (2002). Fatigue in patients with advanced cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 12: 424-428.
182. Gutstein HB (2001). The biologic basis of fatigue. *Cancer* 92: 1678-1683.
183. Coiffier B, Guastalla JP, Pujade-Lauraine E, Bastit P (2001). Predicting cancer-associated anaemia in patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a retrospective survey. *Eur J Cancer* 37: 1617-23.
184. Grigoriadis G, Sherman SR, Lima NS (2022). Breast cancer survivors with preserved or rescued cardiorespiratory fitness have similar cardiac, pulmonary and muscle function compared to controls. *Eur J Appl Physiol* 122: 2189-2200.
185. Huszno J, Leś D, Sarzyczny-Słota D, Nowara E (2013). Cardiac side effects of trastuzumab in breast cancer patients - single center experiences. *Contemp Oncol (Pozn)* 17: 190-195.
186. Nowsheen S, Aziz K, Park JY (2018). Trastuzumab in female breast cancer patients with reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 7: 37.
187. Seferina SC, de Boer M, Derksen MW (2016). Cardiotoxicity and cardiac monitoring during adjuvant trastuzumab in daily dutch practice: A Study of the Southeast Netherlands breast cancer consortium. *Oncologist* 21: 555-562.
188. Canada JM, Trankle CR, Carbone S (2020). Determinants of cardiorespiratory fitness following thoracic radiotherapy in lung or breast cancer survivors. *Am J Cardiol* 125: 988–996.
189. Kearney MC, Gallop-Evans E, Cockcroft JR (2017). Cardiac dysfunction in cancer survivors unmasked during exercise. *Eur J Clin Invest* 47: 213–220.
190. Villaseñor A, Ballard-Barbash R, Baumgartner K, Baumgartner R, Bernstein L, McTiernan A, Neuhouster ML (2012). Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors: the HEAL Study. *J Cancer Surviv* 6: 398–406.
191. Christensen JF, Jones LW, Andersen JL, Dagaard G, Rorth M, Hojman P (2014). Muscle dysfunction in cancer patients. *Ann Oncol* 25: 947–958.

192. Mallard J, Hucteau E, Hureau TJ, Pagano AF (2021). Skeletal muscle deconditioning in breast cancer patients undergoing chemotherapy: Current knowledge and insights from other cancers. *Front Cell Dev Biol* 9: 719643.
193. Mallard J, Hucteau E, Charles AL, Bender L, Baeza C, Péliissie M, Trenszt P, Pflumio C, Kalish-Weindling M, Gény B, Schott R, Favret F, Pivot X, Hureau TJ, Pagano AF (2022). Chemotherapy impairs skeletal muscle mitochondrial homeostasis in early breast cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 13: 1896-1907.
194. Mallard J, Hucteau E, Bender L, Charlot A, Debrut L, Pflumio C, Trenszt P, Schott R, Favret F, Pivot X, Hureau TJ, Pagano AF (2022). Development of skeletal muscle atrophy and intermuscular adipose tissue in patients with early breast cancer treated with chemotherapy. *Am J Physiol Cell Physiol* 323: 1325-1332.
195. Klassen O, Schmidt ME, Ulrich CM, Schneeweiss A, Potthoff K, Steindorf K, Wiskemann J (2017). Muscle strength in breast cancer patients receiving different treatment regimes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 8: 305-316.
196. Matias CN, Cavaco-Silva J, Reis M, Campa F, Toselli S, Sardinha L, Silva AM (2020). Phase angle as a marker of muscular strength in breast cancer survivors. *Int J Environ Res Public Health* 17: 44-52.
197. Kalish-Weindling M, Gény B, Schott R, Favret F, Pivot X, Hureau TJ, Pagano AF (2022). Chemotherapy impairs skeletal muscle mitochondrial homeostasis in early breast cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 13: 1896-1907.
198. Tabrizi FM, Alizadeh S (2017). Cancer related fatigue in breast cancer survivors: in correlation to demographic factors. *Maedica (Bucur)* 12: 106-111.
199. Tsai LY, Li IF, Lai YH, Liu CP, Chang TY, Tu CT (2007). Fatigue and its associated factors in hospice cancer patients in Taiwan. *Cancer Nurs* 30: 24-30.
200. Feng L, Chen MK, Lukkahatai N (2015). Clinical predictors of fatigue in men with non-metastatic prostate cancer receiving external beam radiation therapy. *Clin J Oncol Nurs* 19: 744-750.

201. Garabeli Cavalli Kluthcovsky AC, Urbanetz AA, de Carvalho DS, Pereira Maluf EM, Schlickmann Sylvestre GC, Bonatto Hatschbach SB (2012). Fatigue after treatment in breast cancer survivors: prevalence, determinants and impact on health-related quality of life. *Support Care Cancer* 20: 1901-1909.
202. Zainal NZ, Nik-Jaafar NR, Baharudin A, Sabki ZA, Ng CG (2013). Prevalence of depression in breast cancer survivors: A systematic review of observational studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 14: 2649–56.
203. Calderon C, Carmona-Bayonas A, Hernández R (2019). Effects of pessimism, depression, fatigue, and pain on functional health-related quality of life in patients with resected non-advanced breast cancer. *Breast* 44: 108-112.
204. Brown LF, Kroenke K (2009). Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: a systematic review. *Psychosomatics* 50: 440-447.



EKLER

Ek 3. Bilgilendirilmiş Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Bu formun amacı katılmanız rica edilen araştırma ile ilgili olarak sizi bilgilendirmek ve katılmanız ile ilgili izin almaktır.

Bu kapsamda “Kanserde Yorgunluk: Aerobik Kapasite Ölçümü İle Remisyondaki Meme Kanseri Hastalarında Yorgunluk ve Kökenine Yönelik Bir Araştırma” başlıklı araştırma “Sema VELİOĞLU” tarafından **gönüllü katılımcılarla** yürütülmektedir. Araştırma sırasında sizden alınacak bilgiler gizli tutulacak ve sadece araştırma amaçlı kullanılacaktır. Araştırma sürecinde konu ile ilgili her türlü soru ve görüşleriniz için aşağıda iletişim bilgisi bulunan araştırmacıyla görüşebilirsiniz. Bu araştırmaya **katılmama** hakkınız bulunmaktadır. Aynı zamanda çalışmaya katıldıktan sonra çalışmadan istediğiniz zaman **çıkabilirsiniz**.

Bu formu onaylamanız, **araştırmaya katılım için onam verdiğiniz** anlamına gelecektir.

Araştırmayla İlgili Bilgiler:

Araştırmanın Amacı: En temel amacı meme kanseri tedavisi görüp sağ kalmış ama kendini sürekli yorgun hisseden hastalarda bu yorgunluğun sebebinin vücut ile alakalı bir eksiklik/bozukluktan mı yoksa ruhen yorgun hissetmekten mi olduğunu ayırt etmektir.

Bu araştırma için size bir ücret ödenmeyecek, sizden de (veya sosyal güvenlik sisteminizden ücret alınmayacaktır) bu protokollere katılmanız karşılığında hiçbir ücret talep edilmeyecektir.

Araştırmanın bir kısmı sorulara cevap (bu amaçla bilgi toplamaya uygun sorulardan oluşan standart anket), diğer kısmı ise laboratuarda bisiklet çevirmek ve o esnada kalp grafiği ve ağzınız takılacak maske aracılığı ile nefesinizden gaz ölçümleri yapmayı kapsar.

Bu test esnasında size bir ilaç veya uygulama yapılmayacak, kan alınmayacak sadece nefesten gaz analizi ve deri üzerinden yapıştırılacak elektrotlar ile kalp grafiği çekimi yapılacaktır.

Böylece, tedavi ile kontrol sağlanmış meme kanseri hastalarında yorgunluk düzeyinin belirlenmesi ve hastaların aerobik kapasitesinin girişimsel olmayan bir yöntem olarak egzersiz testi ile belirlenerek; bu yorgunluğun primer olarak organik mi psikolojik kökenli mi olduğu ayırt etmede kardiyopulmoner egzersiz testinin geçerlik ve güvenilirliğini incelemektir.

Araştırmanın Nedeni: Yapılacak testler ile (egzersiz testi ile vücudun aerobik kapasite ölçümü gerçekleştirip) kanser ile alakalı yorgunluğun organik mi psikolojik kökenli mi olduğunu (depresyon ölçeği de uygulanacaktır) ayırt etmede işe yarayıp yaramadığını belirlemek ve bu yolla bilimsel bilgi birikimine katkı sağlayarak ileride bu grup hastaların tedavi süreçlerine katkı sağlamak hedeflenmektedir.

Süresi: 12 (on iki) ay

Araştırmanın Yürütüleceği Yer: Karadeniz Teknik Üniversitesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Binası Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı

Çalışmaya Katılım Onayı:

Katılmam beklenen çalışmanın amacını, nedenini, katılmam gereken süreyi ve yeri ile ilgili bilgileri okudum ve gönüllü olarak çalışma süresince üzerime düşen sorumlulukları anladım. Çalışma ile ilgili ayrıntılı açıklamalar sözlü olarak araştırmacı tarafından yapıldı. Bu çalışma ile ilgili faydalar ve riskler ile ilgili bilgilendirildim. Bu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının (Islak imzası ile)

Bu form bir örnektir.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) asgari olarak aşağıda belirtilen başlıkları içermelidir:

1. Çalışmanın bir araştırma olduğu,
2. Araştırmanın amacı,
3. Araştırmada uygulanacak tedaviler,
4. Varsa, farklı tedaviler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığının bulunduğu,
5. Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dahil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü,
6. Gönüllünün sorumlulukları,
7. Araştırmanın deneysel kısımları,
8. Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya loğusalarda yapılacak ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının) maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar,
9. Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirildiği,
10. Gönüllüye uygulanabilecek olan alternatif yöntemler veya tedavi şeması ve bunların olası yarar ve riskleri,
11. İlgi mevzuat gereğince gerekiyorsa, gönüllüye verilecek tazminat veya sağlanacak tedaviler,
12. Varsa, gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler hakkındaki bilgiler,
13. Gönüllünün araştırmaya katılımının isteğe bağlı olduğu ve gönüllünün istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebileceği veya araştırmadan çekilebileceği,

14. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimlerinin bulunabileceği, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya yasal temsilcisinin söz konusu erişime izin vermiş olacağı,
15. İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanamayacağı; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliğinin gizli kalacağı,
16. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya yasal temsilcisinin zamanında bilgilendirileceği,
17. Gönüllünün araştırma hakkında, kendi hakları hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa geçebileceği kişiler ile bunlara günün 24 saatinde erişebileceği telefon numaraları,
18. Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler,
19. Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre,
20. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı,
21. Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçla kullanılacağı,
22. Biyolojik materyallerin analizlerinin yurtdışında yapılıp yapılmayacağı hususunun açıklanması,
23. “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.” benzeri ifadenin yer alması,
24. “Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.” benzeri ifadenin yer alması,

25. Gönüllünün adı / soyadı / imzası / tarih yer almalı,
26. Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının adı / soyadı / imzası / tarih yer almalı,
27. Gerekiyorsa olur işlemine tanık olan kişinin adı / soyadı / imzası / tarih yer almalı,
28. Gerekiyorsa yasal temsilcinin adı / soyadı / imzası / tarih yer almalı,
29. Gönüllülerden elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için; “[Araştırmanın Açık Adı] araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.); “Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum” veya “İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum” veya “hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum” şeklinde uygun ifadenin işaretlendiği bilgi yer almalıdır.
30. Ayrıca, BGOF, gönüllü veya kanuni temsilcisinin yasal haklarını ortadan kaldıracak bir hüküm veya ifade içeremez ayrıca araştırmacıyı, kurumu, destekleyici veya bunların temsilcilerini kendi ihmallerinden kaynaklanan herhangi bir yükümlülüğten kurtaracak hüküm veya ifade taşıyamaz.