



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

**MEME KANSERİ TANILI
ADJUVAN ENDOKRİN TERAPİ ALAN
KADIN HASTALARDA DEPRESYON, ANKSİYETE
VE UYKU KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Meliz KURŞUN

Antalya, 2025



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

**MEME KANSERİ TANILI
ADJUVAN ENDOKRİN TERAPİ ALAN
KADIN HASTALARDA DEPRESYON, ANKSİYETE
VE UYKU KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Meliz KURŞUN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında tıpta uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ramazan SARI olmak üzere bütün değerli öğretim üyelerine,

Tezimi hazırlamamda büyük desteğini aldığım, tez sürecinin her aşamasında sabırla ve yakından ilgilenen, tez hocam Sayın Prof. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU'ya,

Asistanlık sürecimi paylaştığım, birbirimize destek olduğumuz tüm çalışma arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde bana destek olan ve bugünlere gelmemi sağlayan aileme

En içten teşekkürlerimle ...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Grafikler Dizini	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Kanseri	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Risk Faktörleri	3
2.1.3. Klinik	10
2.1.4. Tanı ve Tarama Yöntemleri	11
2.1.5. Evreleme	11
2.1.6. Histopatolojik Sınıflama	16
2.1.7. Prognostik Faktörler	19
2.1.8. Tedavi	22
2.1.8.1. Cerrahi	22
2.1.8.2. Radyoterapi	23
2.1.8.3. Kemoterapi	23
2.1.8.4. HER2 pozitif hastalarda tedavi	25
2.1.8.5. Endokrin terapi	25
2.2. Uyku	31
2.2.1. Uyku Fizyolojisi	32
2.2.2. Uykunun Fonksiyonları	32
2.3. Depresif Bozukluklar ve Anksiyete	34
2.4. Östrojenin Depresyon, Anksiyete ve Uyku ile İlişkisi	35
2.5. Uyku ve Meme Kanseri	37
2.6. Depresyon, Anksiyete ve Meme Kanseri	38

3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
4. VERİ ANALİZİ	42
5. BULGULAR	43
6. TARTIŞMA	70
7. SONUÇLAR	77
8. ÖZET	78
9. ABSTRACT	79
10. KAYNAKLAR	80
11. EKLER	104
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	104
Ek 2. Anket Formu	105
Ek 3. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)	106
Ek 4. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)	107

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AI	Aromataz İnhibitörleri
AIMSS	Aİ ile İlişkili Kas İskelet Sistemi Sendromu
AJCC	Amerikan Kanseri Ortak Komitesi
ALND	Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu
ATM	Ataksi Telenjiyektazi-Mutated
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BRCA	Meme Kanseri (BReast CAncer)
CA	Kanser Antijeni
CDH1	Cadherin 1 Geni
cN0	Lenf Nodu Negatif
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Faktör
DCIS	Duktal Karsinom İn situ
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DM	Diabetes Mellitus
DVT	Derin Ven Trombozu
E2	Östrodiol
EBCTCG	Early Breast Cancer Trials Collaborative Group
ER	Östrojen Reseptörü
ET	Endokrin Tedavi
FISH	Floresan İn situ Hibridizasyon
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
HAD-Ö	Hastane Depresyon ve Anksiyete Ölçeği
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HR	Hormon Reseptör
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
HT	Hipertansiyon
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KOK	Kombine Oral Kontraseptif

LCIS	Lobüler Karsinom İnsitu
LHRH	Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon
LHRHa	Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon Agonisti
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCI	Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü
PALB2	BRCA2 Ortağı ve Yerini Belirleyicisi (Partner and Localizer of BRCA2)
PE	Pulmoner Emboli
PMRT	Postmastektomi Radyoterapi
PR	Progesteron Reseptörü
PTEN	Fosfataz ve tensin homoloğu (Phosphatase & Tensin Homolog)
PTEN	Protein 53, Fosfataz ve Tensin Homolog
PUKİ	Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi
ROLL	Radionuclide Guide Occult Lesion Localization
SEER	The Surveillance, Epidemiology, and End Results (NCI / SEER)
SERM	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü
SHBG	Seks Hormonlarını Bağlayan Globülin
SLN	Sentinel Lenf Nodu
SVO	Serebrovasküler Olay
TNM	Tümör, Nod, Metastaz
TP53	Tümör Protein 53
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLPO	Ventrolateral Preoptik Çekirdeği

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Memenin Benign ve Premalign Hastalıkları	6
2.2. Meme Kanseri TNM Evrelemesi	16
2.3. Meme Kanseri İmmünohistokimyasal Sınıflama	18
2.4. Aromataz İnhibitörleri	29
5.1. Sosyodemografik Özellikler	43
5.2. Evre Bilgileri	44
5.3. Kemoterapi ve Radyoterapi Öyküsü	44
5.4. Endokrin Tedavi Bilgileri	45
5.5. Ek Hastalıklar	45
5.6. Antidepresan Kullanımı	46
5.7. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)	46
5.8. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)	47
5.9. Yaş Gruplarına Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)	48
5.10. Yaş Gruplarına Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)	49
5.11. Medeni Duruma Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)	50
5.12. Medeni Duruma Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)	50
5.13. Eğitim Durumuna Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)	51
5.14. Eğitim Durumuna Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)	52

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
5.15. Mesleğe Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)	53
5.16. Mesleğe Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)	53
5.17. Hastalık Evresine Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)	54
5.18. Hastalık Evresine Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)	55
5.19. Kemoterapi Öyküsü Varlığına Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)	56
5.20. Kemoterapi Öyküsü Varlığına Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)	56
5.21. Radyoterapi Öyküsü Varlığına Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)	58
5.22. Radyoterapi Öyküsü Varlığına Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)	58
5.23. Endokrin Tedavi Kullanım Süresine Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)	59
5.24. Endokrin Tedavi Kullanım Süresine Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)	60
5.25. Tamoksifen ve Aromataz İnhibitörü Kullanımına Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)	60
5.26. Tamoksifen ve Aromataz İnhibitörü Kullanımına Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)	61
5.27. Kullanılan Endokrin Tedavi Türüne Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)	62
5.28. Kullanılan Endokrin Tedavi Türüne Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)	63
5.29. Ek Hastalık Varlığına Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)	63

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
5.30. Ek Hastalık Varlığına Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)	64
5.31. Diyabetes Mellitus Varlığına Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)	65
5.32. Diyabetes Mellitus Varlığına Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)	65
5.33. Hipertansiyon Varlığına Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)	66
5.34. Hipertansiyon Varlığına Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)	67
5.35. Koroner Arter Hastalığı Varlığına Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)	68
5.36. Koroner Arter Hastalığı Varlığına Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)	68
5.37. Evre, KT Öyküsü ve Kullanılan Endokrin Tedavi Türüne Göre Antidepresan Kullanımı	69

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Türkiye’de 2022 Yılında Cinsiyetlere Göre Kanser Dağılımları	4
5.1. Yaş gruplarına göre PUKİ Uyku İlacı Kullanımı Skoru	49
5.2. Kemoterapi Öyküsü Varlığına Göre PUKİ Uyku Süresi	57
5.3. Kullanılan Endokrin Tedavi Türüne Göre HAD Anksiyete Boyutu	61
5.4. Diyabetes Mellitus Varlığına Göre PUKİ Uyku İlacı Kullanımı Skoru	66
5.5. Hipertansiyon Varlığına Göre PUKİ Uyku İlacı Kullanımı Skoru	67

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, meme duktus ve lobüllerini kaplayan epitelin malign proliferasyonudur (1). Amerika’da kadınlarda -cilt kanserleri hariç- en sık teşhis edilen ve akciğer kanserinden sonra ikinci sırada ölüme yol açan kanser türüdür (2). Sağlık Bakanlığı Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre de meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür (3). Tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1’i meme kanseridir (3). Meme kanseri evreleri incelendiğinde vakaların %48,2’sinin lokalize evrede tanı aldığı görülmektedir (3). Meme kanserinde adjuvan sistemik tedaviye ilişkin karar bireyin nüks riskine, tümör yüküne ve tümör biyolojisine bağlıdır.

Meme kanseri farklı biyolojik özellikler gösteren, farklı tedavilere yanıt veren farklı fenotiplerden oluşan bir hastalıktır. Hormon reseptör (HR) pozitif [östrojen (ER) reseptörü ve/veya progesteron (PR) reseptörü] meme kanserleri tüm vakaların %70’ini oluşturur (4).

ER’ler, spesifik genlerin ekspresyonunu düzenleyen nükleer proteinlerdir. Tüm HR+ hastalarda endokrin terapi kullanılmaktadır. HR+ meme kanseri tedavisinde tamoksifen (östrojenin ER’ye bağlanması antagonize ederek), aromataz inhibitörleri (AI’ler) ve luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonistleri (östrojen biyosentezini bloke ederek) ve fulvestrant (ER down regülasyonu) gibi endokrin terapiler kullanılmaktadır (5).

Pre-perimenopozal hastalarda adjuvan endokrin tedavi olarak bir selektif östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen minimum 5 yıl süreyle uzun süredir kullanılan bir tedavidir. Aromataz inhibitörleri gonadotropin salgılatıcı hormon analoglarıyla birlikte premenopozal hastalarda kullanılabilmektedir (6).

Postmenopozal hastalarda aromataz inhibitörleri, östrojen reseptörü pozitif, lokalize meme kanserli postmenopozal hastalarda en az 5 yıl, bazen 10 yıl reçete edilen ve birinci basamak adjuvan tedavidir (6).

Östrojen reseptörlerinin merkezi sinir sisteminde biliş, duygudurum ve uyku ile ilgili bölgelerde bulunduğu bilinmektedir. ER+ meme kanserinde tedavinin asıl amacı vücuttaki östrojen seviyesini azaltarak veya östrojen reseptörlerine bağlanarak tümörün büyümesini ve yayılmasını engellemektir. Bu tedavilerin

tümör üzerindeki olumlu etkilerinin yanı sıra tüm vücudu etkileyen bazı istenmeyen etkileri mevcuttur. Çalışmamızda azalan östrojen seviyelerinin ve reseptör düzenlenmesinin depresyon, anksiyete ve uyku kalitesi üzerine olan etkilerini belirlemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri dünya genelinde her yıl milyonlarca kadını etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Meme kanseri dünya çapında en yaygın 2. kanserdir. Kadınlarda en çok görülen (cilt kanserleri hariç tutulduğunda), akciğer kanserinden sonra da en yüksek mortaliteye neden olan kanserdir. 2022 yılında kadınlar arasında, tüm dünyada 2.296.840, Türkiye’de ise 25.249 yeni meme kanseri vakası görülmüştür. Yine 2022 yılı dünya geneli istatistiklere baktığımızda 670.000 kadının ölümüne sebep olmuştur (7,8).

Ülkelerin gelişmişlik seviyesine göre meme kanserinde çarpıcı eşitsizlikler ortaya çıkmaktadır. Tahminlere göre yüksek İnsani Gelişme Endeksi’ne sahip ülkelerde 12 kadından 1’ine yaşamı boyunca meme kanseri teşhisi konulacağı ve 71 kadından 1’i bu nedenle öleceği öngörülmektedir. Buna karşılık düşük İnsani Gelişme Endeksi’ne sahip ülkelerde 27 kadından sadece 1’ine yaşamı boyunca meme kanseri teşhisi koyulabilirken, 48 kadından 1’inin meme kanseri nedeni öleceği tahmin edilmektedir (8).

2.1.2. Risk Faktörleri

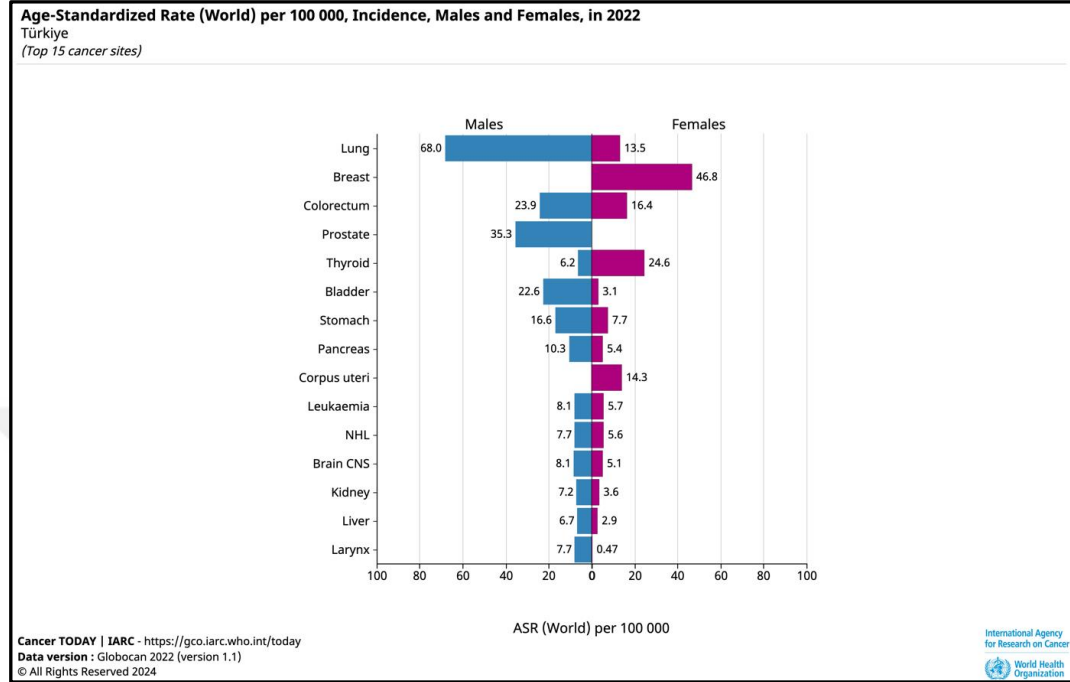
Yaş

Meme kanseri riski yaşla birlikte artmaktadır. En çok yeni tanı alan yaş grubu 70-74 yaşları arasındır (9). Kadınlarda meme kanseri görülme median yaş 69’dur (10). Tüm meme kanserli vakaların yaklaşık %7’si 40 yaşın altında tanı almaktadır. Meme kanseri 40 yaşın altında daha az görülse de bu yaş grubundaki kadınlarda görülen kanserlerin %40’ını meme kanseri oluşturmaktadır (11).

Kadın cinsiyet

Meme kanseri için önemli bir risk faktörü de kadın olmaktır. 2021 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde yeni tanı alan erkek meme kanseri vaka sayısı 2650 iken kadın meme kanseri vaka sayısı bu sayının 100 katıdır (12). Ülkemizde

de oranlar benzerdir, 2018 yılında meme kanseri alan kadın sayısı 24.316 iken tanı alan erkek sayısı 329'dur (13).



Grafik 2.1. Türkiye’de 2022 Yılında Cinsiyetlere Göre Kanser Dağılımları

Kilo

Menopozdan sonra östrojenin üretim yeri yağ dokudur. Hem adrenallerden hem de menopoz sonrası overlerden C19 steroid androstendionun aromatzasyonuyla üretim gerçekleşir. Hem östrojen hem de estradiolün dolaşımdaki seviyeleri, menopoz sonrası kadınlarda vücut ağırlığıyla pozitif olarak ilişkilidir ve bu östrojenlerdeki obeziteyle ilişkili yükselmeler, artmış meme kanseri riskiyle ilişkilendirilmiştir (14,15). Yapılan araştırmalara göre vücut kitle indeksi (VKİ) 31.1 ve üzerinde olanlarda meme kanseri gelişme riski VKİ 22.6 ve daha düşük olanlara göre 2.5 kat fazladır (16). Yapılan bir meta-analizde daha yüksek VKİ’ye sahip kadınların menopoz sonrası özellikle östrojen reseptörü (ER) pozitif meme kanserine yakalanma riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür (17) ABD’de yapılan prospektif bir çalışmada VKİ’si 40 olan kadınlarda meme kanseri nedeniyle ölüm oranının, VKİ’si <18,5 olan kadınlara kıyasla üç kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Yaşam tarzı değişikliği, sağlıklı beslenme ve kalori alımının kısıtlanmasının diğer birçok hastalıkta olduğu gibi meme kanserini önlemede yeri olduğu bu bilgiler ışığında ortaya konmaktadır.

Boy

Uzun boy hem premenopozal hem postmenopozal dönemde artan meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (18). Yapılan bir proepektif çalışmanın sonuçlarına göre >168 cm boyla birlikte meme kanseri riskinin arttığını göstermektedir (19). Boy, öncelikle genetik hususlar tarafından belirlenir ancak kısa boya neden olan erken yaşta düşük kalorili beslenme hücre çoğalmasını ve tümör oluşumundaki erken dönem olayları engelleyebilir. Kısa boylu kadınlar çocukluk ve ergenlik döneminde daha düşük seviyelerde insülin benzeri büyüme faktörü I'e (IGF-I) maruz kalmaktadır. IGF-I, in vitro meme kanseri hücreleri için güçlü bir mitojendir (20–22). Bu durum boy ve meme kanseri arasındaki risk ilişkisini açıklayabilir.

İrk

Meme kanseri insidansı ve ölüm oranları ırklar arası farklılık göstermektedir. Genellikle beyaz kadınlarda diğer ırklara göre daha yüksek oranda görülmektedir. 2017-2021 yılları arasında ABD'de en yüksek insidans 100.000 kadında 139 vaka ile non-hispanik beyaz kadınlarda iken Beyazları sırasıyla non-hispanik Siyahi kadınlar, non-hispanik Asyalı/Pasifik Adalı kadınlar, non-hispanik Amerikan yerlileri/ Nativ Alaskalı kadınlar ve Hispanikler izlemektedir. Ölüm oranları ise Siyahilerde Beyazlara göre belirgin daha yüksektir. En yüksek sağkalım oranı ise Çinli ve Japon kadınlardadır (23–25).

Memenin benign ve premalign hastalıkları

Tablo 2.1. Memenin Benign ve Premalign Hastalıkları

Nonproliferatif Lezyonlar	Atipisiz Proliferatif lezyonlar	Atipili Proliferatif Lezyonlar
Basit Kist	Duktal Hiperplazi	Atipik Duktal Hiperplazi
Galaktosel	İntraduktal papillom	Atipik Lobüler Hiperplazi
Papiller Apokrin Değişiklik	Sklerozan Adenozis	Lobüler Karsinoma In-Stu
Klasik Tipte Hafif Hiperplazi	Radial Skar	Flat Epitelyal Atipi
	Fibroadenom	
	Adenom	
	Psödoanjyomatöz Stromal Hiperplazi	

Nonproliferatif meme hastalıkları genellikle meme kanseri riskinde artışa neden olmaz (26). Atipi olmayan proliferatif lezyonlarda meme kanseri riski normal popülasyona göre 1.5-2 kat artmıştır. Ancak ailede meme kanseri öyküsü varsa bu oran 2.5 kata yükselmektedir (27). Atipili proliferatif lezyonlarda risk 4 kat artmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda atipik lobüler hiperplazinin atipik duktal hiperplaziden daha riskli olduğunu göstermiştir (28).

Dens meme dokusu

Yağlı meme dokusuna kıyasla, yoğun memeler daha fazla süt kanalı, bez ve bağ dokusuna sahiptir. Yoğun meme dokusu olan kadınların meme kanseri geliştirme riski daha yüksektir. Meme dokusu yoğunluğunun belli bir kanser alt tipiyle ilişkisi bulunamamıştır. Memenin dens bir yapıya sahip olması genetik bir özelliktir ancak egzersiz ve düşük yağlı diyetin meme dokusu yoğunluğunu azalttığı gösterilmiştir (27,29,30).

Memede malignite öyküsü

Daha önce invaziv veya in situ meme kanseri geçirmiş kadınlarda meme kanserinin tekrarlama riski artar. İkinci meme kanseri, ilk memeye aynı memede veya farklı bir memede ortaya çıkabilir (31). Yaklaşık 340.000 kadını kapsayan SEER verilerinden yararlanılan 2010 tarihli bir çalışma, meme kanseri öyküsü olan hastalarda ortalama 7,5 yıllık bir takip süresince invaziv kontralateral meme kanseri

insidansının %4 olduğunu tespit etmiştir (32). Meme kanseri öyküsü olan hastaların birinci derece akrabalarında da meme kanseri varsa kontralateral meme kanseri riski neredeyse iki katına çıkmaktadır (33).

Aile öyküsü ve genetik faktörler

Ailesinde, özellikle birinci derece akrabasında meme kanseri olan kadınlarda meme kanseri olma riski neredeyse 2 kat artmıştır. Aile öyküsünün yanı sıra etkilenen akrabanın tanı yaşı da riski etkileyen önemli bir faktördür. Birinci derece akraba 30 yaşından önce tanı almışsa risk 3 kat artar (34).

Meme kanserine genetik yakınlık yapan mutasyonlar nadir olarak görülür. Meme kanseri klonal bir hastalıktır (1). Tek bir hücre germline mutasyonlar ve çevresel faktörlerin tetiklediği somatik değişikliklerle malign transformasyon geçirebilir (1). BRCA1, BRCA2, PTEN, TP53, CDH1, PALB2 görülen mutasyonlardan bazılarıdır (1). Meme kanserlerinin %10'undan azı doğrudan germline tek nükleotid polimorfizmine bağlıdır. Ancak bu polimorfizm mevcutsa bireyin yaşamı boyu meme ve diğer kanserler için göreceli ve mutlak riski belirgin oranda artar (1).

Günümüzde en çok bilinen meme kanseri ile ilişkili genler BRCA1 (lokus 17q21) ve BRCA2 (13q12)'dir. Bu genler DNA hasarı ve homolog rekombinasyonda görev alan tümör süpresör genlerdir. Otozomal dominant olarak kalıtılırlar (1).

BRCA1 mutasyonunda ortaya çıkan meme kanserleri triple negatiftir ve daha genç yaşta ortaya çıkar. Triple negatif meme kanserli kadınların yaklaşık %20'si BRCA1 pozitifdir. BRCA1 mutasyonu taşıyan kadınların %60'ı 70 yaşına kadar meme kanserine %33'ü ise over kanserine yakalanmaktadır. Yine BRCA1'in mutant bir alelini taşıyan erkeklerde prostat kanseri ve meme kanseri insidansı artmıştır (35–38).

BRCA2 mutasyonunda da BRCA 1 gibi, çoğu meme kanseri premenopozal evrede teşhis edilir. BRCA 2 ile ilişkili meme kanserleri, ER ve PR pozitif ve Her2 negatif olma eğiliminde oldukları için sporadik meme kanserlerinin histopatolojik fenotipini yansıtmaya eğilimindedir (39). Ancak, BRCA 2 ile ilişkili kanserler daha

sıklıkla daha yüksek gradelidir (40). BRCA 2 mutasyon taşıyıcılarında 70 yaşına kadar meme kanseri geliştirme riski yaklaşık %45-69'dur (41).

Reprodüktif faktörler

Erken yaşta menarş, östrojen maruziyetini artıracak için meme kanseri riskini artıran faktördür. Yapılan bir çalışma, 12 yaşından önce adet görmeye başlayan kadınların, 15 yaşında veya daha sonra adet görenlere göre meme kanserine yakalanma riskinin yaklaşık %50 daha yüksek olduğunu göstermiştir (42). Benzer şekilde bir meta analizden elde edilen kanıtlar premenopozal meme kanseri riskinin, menarşın geciktiği her yıl için %9 azaldığını göstermiştir (43). Aynı çalışma, menopoz sonrası meme kanseri riskinin, menarşın ertelendiği her yıl için yaklaşık %4 azaldığını ileri sürmüştür (43).

Daha erken menopoza giren kadınlarda meme kanseri riski daha ileri yaşta menopoza giren kadınlara göre daha düşüktür. 55 yaşından sonra menopoza giren kadınların 4 yaşından önce menopoza girenlere göre rölatif riski 2'dir (44). Menopoz yaşı geciktikçe östrojen maruziyeti ve anovulatuvar siklus sayısı artar. Bilateral ooforektomi ile yapay menopoz da meme kanseri riskini belirgin şekilde azaltır ve etkisi doğal menopozdan daha fazladır (45).

1900'lü yılların 2. yarısında yapılan bir çalışmada rahibelerde meme kanseri sıklığının yüksek olması araştırmacıları parite ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştırmaya itmiştir (46). Nullipar kadınlar doğum yapmış kadınlara göre daha fazla risk altındadır. Her full term gebelik premenopozal meme kanseri riskini %3, postmenopozal kanser riskini %12 azaltmaktadır (43). Doğum yaptıktan sonraki ilk yıllarda meme kanseri riski daha yüksek olsa da uzun vadede full term gebelik meme kanserinden koruyucu etki gösterir (43).

İleri yaşta gebe kalmak meme kanseri riskini artırmaktadır. Gebelik sonrası meme dokusundaki değişimin koruyucu etki oluşturduğu düşünülse de ilerleyen yaşlarda gebelik sırasında yaşanan proliferasyon riski artırmaktadır (47). İlk full term gebeliğin geciktiği her yıl için premenopozal meme kanseri riskinin %5, postmenopozal meme kanseri riskinin ise %3 arttığı gösterilmiştir (43). Yapılan başka bir çalışma nullipar kadınlarla kıyaslandığında ilk çocuklarını 20 yaşında doğuran kadınlarda %20, ilk çocuklarını 25 yaşında doğuranlarda %10 daha düşük

meme kanseri insidansı olduğunu ancak ilk çocuklarını 35 yaşında doğuranların insidansının %5 daha yüksek olduğunu göstermiştir (48).

Emzirmenin, sağladığı hipoöstrojenik durum göz önüne alındığında, meme kanseri riskini genel olarak azalttığı düşünülmektedir. Her 12 aylık ek emzirme için, menopoz öncesi meme kanseri riski %4 oranında azalmaktadır (49).

Kontraseptifler

Kombine oral kontraseptiflerin (KOK) meme kanseri riski üzerindeki etkilerine dair farklı sonuçları olan çalışmalar mevcut olsa da riski az oranda artırdığı ve etkilerinin geçici olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. 53.000’den fazla kadının katıldığı bir meta-analizde KOK kullanımı meme kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir, bu risk kesildikten sonraki yıllarda azalmıştır, 10 veya daha fazla yıl sonra risk ortadan kalkmıştır (50). 256.000’den fazla kadın üzerinde yapılan 2020 tarihli bir gözlemsel çalışmada, KOK kullananlarda kullanmayanlara kıyasla ilacı kestikten sonraki ilk iki yıl ile sınırlı olmak üzere meme kanseri açısından risk artışı bildirilmiştir (hazard ratio 1.55) (51).

Menopozal endokrin tedavi

Menopozla ilgili vazomotor semptomların kadınların yaşam kalitesini düşürmesi nedeniyle 1942 yılında gebe at idrarından elde edilen konjuge at östrojeni ilk hormon replasman tedavisi (HRT) olarak piyasaya sürülmüştür (52). 1970’lerde ise HRT’nin meme kanseri riskini artırıyor olabileceğine dair raporlar yayınlanmaya başlamıştır (53). Kadın Sağlığı İnisiyatifi (Women’s Health Initiative) çalışmasına göre, tek başına konjuge at östrojeni içeren preparatların meme kanseri riskini önemsiz bir oranda azalmaya, kombine HRT’nin ise riski yılda yaklaşık %8 artırdığı keşfedilmiştir. Çalışma ayrıca, plaseboya kıyasla, kombine HRT’nin nispeten kısa süreli kullanımıyla bile riskin arttığını ortaya çıkarmıştır (54).

Alkol ve sigara

Hem düşük hem de yüksek miktarlarda alkol tüketimi meme kanseri ile ilişkilidir. Haftada üç ila altı adet içki içenlerde, hiç alkol almayanlara kıyasla meme kanseri riskinin küçük bir oranda arttığı gösterilmiştir (55). Günlük her 10 gram

alkol (25 cl bira) alımında riskte %10'luk bir artışa neden olmaktadır. Meme kanseri riski kümülatif olarak yaşam boyu alkol alımıyla doğrusal olarak ilişkilidir (55). ER pozitif tümörlerin proliferasyonu etanole maruz kaldıklarında doz bağımlı olarak artmaktadır (56). BMI<25 olan ve yaşam boyu günde en az 1 içki tüketen kadınların ER pozitif meme kanseri riskinin arttığıyla ilgili veriler mevcuttur (57).

Sigara içiciliği meme kanserini düşük düzeyde artırmaktadır. Pasif içicilikle ilgili kesin bir görüş olmasa da arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur (58).

İyonize radyasyon

Erken yaşta göğüs bölgesine alınan radyasyonunun bilinen gecikmiş bir yan etkisi de meme kanseri riskinin artmasıdır. Riski 7 ila 17 kat arasında artmaktadır (59). Yapılan bir çalışmada 25 yaşından önce Hodgkin lenfoma için göğsüne en az 50 Gy radyasyon alan kadınların 55 yaşına kadar meme kanserine yakalanma riskinin %29 olduğunu bulmuştur (60). Radyasyona ne kadar erken maruz kalınırsa risk o kadar artmaktadır (61).

Meme kanserine zemin hazırlayan birçok genetik, çevresel, değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörü mevcuttur. Bu faktörlerin topluca değerlendirildiği bazı risk hesaplayıcılar geliştirilmiştir. Gail Modeli, breast cancer surveillance consortium risk calculator, Tyrer-Cuzick (IBIS), Breast and Ovarian Analysis of Diseases Incidence and Carrier Estimation Algorithm bunlardan bazılarıdır.

2.1.3. Klinik

Meme kanseri erken evrelerde genellikle belirti ve bulgu vermeyebilir. Başlangıçta, memede elle muayene edilebilen veya görülebilen bir kitle oluşana kadar meme kanseriyle ilişkili hiçbir belirti veya semptom yoktur. Değerlendirilebilen en yaygın fiziksel belirti memede ağrısız bir kitledir. Şişmiş lenf nodları metastazın erken evrelerinde aksiller bölgede mevcut olabilir. Kanlı veya anormal meme başı akıntısı, ağrı, eritem, şişlik, meme deformitesi veya retraksiyon daha az yaygın belirtilerdir ancak meme kanserinin önemli bir göstergeleridir ve hastalığın ileri evrelerinde daha belirgindir (62).

2.1.4. Tanı ve Tarama Yöntemleri

Asemptomatik hastalarda altta yatan hastalığı ortaya çıkarmak amacıyla yapılan testler tarama testi olarak adlandırılır. Yukarıda da bahsedildiği gibi meme kanseri çoğunlukla erken evrede semptomatik olmadığı için erken teşhis açısından tarama testleri önemlidir.

Meme kanseri %90 tek odaklıdır ve üst dış kadranda görülür (63). Meme kanseri taramasında en sık kullanılan yöntemler; mamografi (altın standart), klinik meme muayenesi, kendi kendine meme muayenesi, meme ultrasonu ve meme manyetik rezonans görüntülemesidir.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartlarına göre tarama 20 yaşında kendi kendine meme muayenesi ile başlayıp 40-69 yaş arası 2 yılda 1 olmak üzere mamografi ve gerekli görülmesi halinde klinik meme muayenesi ile devam eder (64).

Amerikan Kanser Derneği'nin tarama programına göre tarama sıklığı ve yaşı memede tespit edilen premalign/malign patolojiler, BRCA mutasyonu varlığı, toraksa radyasyon öyküsüne bağlı olarak belirlenen risk ölçütlerine göre değişmektedir. Ortalama riskli olan kadınlar 45-54 yaş arası yılda 1, >55 yaş 2 yılda 1 taranmalıdır (65).

Tanıda kullanılan görüntüleme yöntemleri mamografi, meme dokusu dansitesine göre meme ultrasonografisi, meme manyetik rezonans görüntüleme ve galaktrografidir (66).

Patolojik tanı için; ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), kalın iğne biyopsi (kor biyopsi, tru-cut), eksizyonel biyopsi, insizyonel biyopsi, telle işaretleme biyopsi, Radionuclide Guide Occult Lesion Localization (ROLL) gibi yöntemler kullanılmaktadır (66).

2.1.5. Evreleme

Meme kanserinde tedavi planına karar vermeden önce evreleme yapılması gerekmektedir. Evreleme klinik ve patolojik olarak yapılabilir. Klinik evrelemede lenf nodu tutulumu ve tümör boyutları muayene ve klinikle tespit edilirken patolojik evreleme ameliyat sonrası çıkarılan tümör dokusu ve lenf nodlarının tutulumuna

göre yapılmaktadır. Evreleme için Tümör, Nod, Metastaz (TNM) ile ilgili sayısal verileri içeren sistem kullanılmaktadır.

Primer Tümör Sınıflaması

Tx: Primer tümör değerlendirilememekte.

T0: Primer tümör olduğuna dair kanıtı yok.

Tis: Karsinoma in situ.

Tis (DCIS): Duktal karsinoma in situ.

Tis (Paget): Meme parakiminde invaziv karsinom ve/veya altta yatan DCIS ile ilişkili olmayan meme ucu Paget hastalığı (Paget hastalığı ile ilişkili meme parankimindeki karsinom parankimal hastalığın boyutuna ve özelliklerine göre kategorize edilir ancak Paget hastalığının varlığı yine de not edilmelidir).

T1: Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm.

T1mi: Tümörün en büyük çapı ≤ 1 mm.

T1a: Tümör çapı > 1 mm ancak en büyük çapı ≤ 5 mm (1,0 ila 1,9 mm arasındaki herhangi bir ölçüm 2 mm'ye yuvarlayın).

T1b: Tümör çapı > 5 mm ancak ≤ 10 mm.

T1c: Tümör çapı > 10 mm ancak ≤ 20 mm.

T2: Tümör çapı > 20 mm ancak ≤ 50 mm.

T3: Tümörün en büyük çapı > 50 mm.

T4: Göğüs duvarına ve/veya cilde (ülserasyon veya makroskopik cilt nodülleri) invaze olan herhangi bir boyuttaki tümör (yalnızca dermise veya pektoral kasa invazyon T4 olarak değerlendirilemez).

T4a: Göğüs duvarına yayılım.

T4b: Ciltte ülserasyon ve/veya ipsilateral satellit nodüller ve/veya ödem (peau d'orange dahil) inflamatuvar meme kanseri kriterlerini karşılamaması gerekir

T4c: T4a ve T4b birlikte bulunması

T4d: İnflamatuvar meme kanseri

Bölgesel Lenf Nodlarının Klinik Evrelemesi

cNX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez (lenf nodları daha önce cerrahi olarak çıkarılmış veya aksillanın fizik muayenesi belgelendirilmemiş).

cN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok (ne görüntüleme ne de klinik muayene ile).

cN1: İpsilateral aksiller seviye I, II'de lenf nodlarında metastaz. Lenf nodları mobil.

cN1mi: Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0,2 mm'den büyük, ancak 2,0 mm'den küçük).

cN2: İpsilateral seviye I, II aksiller lenf nodlarında metastaz, lenf nodları fiks veya konglomere. Klinik olarak belirgin aksiller nod metastazı olmayıp ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz.

cN2a: Birbirine veya diğer yapılara yapışık ipsilateral seviye I, II aksiller lenf nodlarına metastaz.

cN2b: Aksiller nod metastazı olmaksızın ipsilateral internal mammarian nodlarında metastaz.

cN3: Seviye I, II aksiller lenf nodu tutulumu olan veya olmayan, ipsilateral infraklaviküler (seviye III aksiller) lenf nodlarında metastaz; seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz; aksiller veya internal mammarian lenf nodu tutulumu olan veya olmayan, ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı.

cN3a: İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı.

cN3b: İpsilateral internal mammarian ve aksiller lenf nodlarına metastaz.

cN3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı.

Bölgesel Lenf Nodlarının Patolojik Evrelemesi

pNX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez (daha önce çıkarılmış).

pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok veya yalnızca izole tümör hücreleri mevcut.

pN0(i+): Bölgesel lenf nodunda 0,2 mm'den küçük malign hücreler mevcut.

pN0(mol+): Pozitif moleküler bulgular (ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu [RT-PCR] ile tespit edilen), histolojik olarak veya immünohistokimya ile metastaz tespit edilememiş.

pN1: Mikrometastaz veya 1-3 adet aksiller lenf nodunda metastaz ve/veya klinik olarak negatif ancak sentinel lenf nodu biyopsisiyle tespit edilen mikro veya makrometastaz bulunan internal mammarian nodları.

pN1mi: Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0,2 mm'den büyük, ancak 2,0 mm'den küçük).

pN1a: 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz, en az bir metastazın 2,0 mm'den büyüktür.

pN1b: İpsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz, izole tümör hücreleri hariç.

pN1c: pN1a ve pN1b'nin birlikte görülmesi

pN2: 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazları yokken görüntülemeyle pozitif ipsilateral internal meme lenf nodları.

pN2a: 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az bir metastaz 2,0 mm'den büyük).

pN2b: Patolojik olarak negatif aksiller lenf nodu ile birlikte sadece klinik olarak tespit edilen, mikroskopik doğrulama ile veya doğrulama olmaksızın internal meme nodlarında metastaz.

pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz veya infraklaviküler (seviye III) lenf nodlarında; seviye I, II aksiller lenf nodlarında 1 veya

daha fazla lenf nodu metastazı varlığında görüntüleme ile ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında da metastaz olması veya üçten fazla aksiller lenf nodunda ve internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen, lenf nodu biyopsisi ile tespit edilen mikrometastaz veya makrometastaz veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

pN3a: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (en az bir metastaz 2,0 mm'den büyük); veya infraklaviküler (seviye III aksiller lenf) nodunlarında metastaz

pN3b: cN2b varlığında pN1a veya pN2a (görüntüleme ile pozitif internal mammarian lenf nodları); veya pN1b varlığında pN2a.

pN3c: İpsilateral supraklaviküler lenf düğümlerinde metastaz.

Uzak Metastaz

M0: Uzak organ metastazına dair klinik veya radyografik kanıt yok

cM0(i+): Uzak metastazlara dair klinik veya radyografik kanıt yok, ancak 0,2 mm'den büyük olmayan moleküler veya mikroskopik olarak tespit edilen tümör hücresi birikimleri, metastaz semptomları veya belirtileri olmayan bir hastada dolaşımdaki kanda, kemik iliğinde veya diğer bölgesel olmayan lenf nodlarında mevcuttur.

M1: Klasik klinik ve radyografik yöntemlerle belirlenen uzak tespit edilebilir metastazlar ve/veya 0,2 mm'den büyük histolojik olarak kanıtlanmış metastazlar (67).

Tablo 2.2. Meme Kanseri TNM Evrelemesi

EVRE	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T0 T1	N1mi N1mi	M0 M0
Evre IIA	T0 T1 T2	N1 N1 N0	M0 M0 M0
Evre IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Evre IIIA	T0 T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0 M0 M0 M0 M0
Evre IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0 M0 M0
Evre IIIC	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.1.6. Histopatolojik Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü 5. Baskı Meme Kanseri Histolojik Sınıflama (68)

Epitelyal Tümörler**İnvaziv meme karsinomu**

Özel bir türü olmayan invaziv karsinom

Mikroinvaziv karsinom

İnvaziv lobüler karsinom

Tübüler karsinom

Kribriform karsinom

Musinöz karsinom

Musinöz kistadenokarsinom

İnvaziv mikropapiller karsinom

Apokrin farklılaşmalı karsinom

Metaplastik karsinomlar

Nadir ve tükürük bezi tipi tümörler

- Asinik hücreli karsinom
- Adenoid kistik karsinom
- Salgılayıcı karsinom
- Mukoepidermoid karsinom
- Polimorf adenokarsinom
- Ters polariteli tall cell karsinom

Nöroendokrin neoplazmalar

Duktal karsinom in situ

İnvaziv olmayan lobüler neoplazi

Papiller neoplazmalar

Epitelyal-miyoepitelyal tümörler

Adenomlar

- Tübüler adenom
- Emziren adenom
- Duktal adenom

Adenozis ve iyi huylu sklerozan lezyonlar

İyi huylu epitel proliferasyonları

Fibroepitelyal Tümörler ve Hamartomlar

Meme Başı Tümörleri (Paget Hastalığı, Meme Başı Adenomu...)

Memenin Mezenkimal Tümörleri

Hematolenfoid Tümörler

Erkek Meme Kanserleri

Memeye Metastaz Yapan Maligniteler

Genetik Malign Sendromlar

Meme kanserinin biyolojik davranışını belirleyen ve tedavi açısından klinisyen yönlendiren, immünohistokimyasal belirteçlere göre belirlenen 4 alt tip mevcuttur. Bu alt tipler ileride bahsedileceği üzere prognozda da yol göstericidir (69).

Tablo 2.3. Meme Kanseri İmmünohistokimyasal Sınıflama

Luminal A	Luminal B	HER2 Exprese Eden	Basal Like (Triple negatif)
ER(+), PR(+) $\geq 20\%$	ER (+), PR $< 20\%$	ER (-), PR(-)	ER (-), PR(-)
HER2 (-)	HER2 (-)	HER2 (+)	HER2 (-)
Ki67 $< 14\%$	Ki67 $\geq 20\%$		

Luminal A tipi tümörler invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %50'sini oluşturur ve konvansiyonel kemoterapiye zayıf yanıt verirken endokrin tedaviye çok iyi cevap verir. Luminal B tümörleri genellikle kötü diferansiasyon eğilimindedir, endokrin tedaviye yanıt verme olasılıkları daha düşük, konvansiyonel kemoterapiye yanıt verme olasılıkları daha yüksektir, invaziv meme kanserlerinin %20'sini oluşturur (67,70).

HER2 eksprese eden tümörler, anti-HER2 tedavisinin (trastuzumab) keşfedilmesinden önce, en agresif alt tipti ve en yüksek ölüm oranına ve en kısa sağ kalıma sahipti ancak mevcut uygulamada, anti-HER2 tedavisiyle uygun şekilde yönetildiğinde, bu tümörlere sahip hastaların prognozu çok daha iyidir. İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %12'sini oluşturur (70).

Miyoeptelyal hücrelerden kaynaklandığı düşünülen bazal like tümörler invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur en yüksek ölüm oranına sahiptir ve genellikle neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilir ayrıca PARB inhibitörlerine duyarlıdır (67,70).

2.1.7. Prognostik Faktörler

Yaş

Meme kanserine erken yaşta yakalanmak kötü prognostik faktördür. 35 yaşın altındaki kadınların diğer yaş gruplarına göre en kötü sağ kalıma sahip oldukları bilinmektedir. 35 yaşın altında tanı alan kadınlarda lenf nodu tutulumu daha sıktır, tümörün grade'i daha yüksektir ve genellikle ER negatiftir (71). Yapılan bir çalışmada 75 yaş üstü kadınlarda tedavinin ilk anında ölüm oranları oldukça yüksekken 5 yıllık süreçte 35 yaşın altındaki kadınların ölüm oranı 75 yaşından büyük olanları geçmiştir (72).

Tümör Boyutu

Tümör boyutu meme kanserinde kötü prognoz göstergesidir. Yapılan bir çalışma lenf nodu tutulum sayısı aynı olan kadınların tümör boyutu arttıkça ölüm oranlarının arttığını göstermiştir (73). Tümör çapındaki her milimetrelilik artış, ölümcüllükte yaklaşık %1'lik bir artışla ilişkilidir (73). Tümör boyutu arttıkça tutulan lenf nodu sayısı da artabilir ancak iki değişkenin prognoza etkisi birbirinden bağımsızdır (74).

Lenf nodu tutulumu

Tutulan lenf nodu sayısı meme kanserinde prognozu gösteren en değerli kriterlerden biridir. Metastazı olmayan kadınlar arasında, lenf nodu tutulumu olmayanların 5 yıllık sağkalımı %99 iken ve bölgesel lenf tutulumu olan kadınların 5 yıllık sağ kalımı oranı %85'tir (75).

Tümör boyutu küçük olsa da lenf nodu tutulumu olması kötü prognoz göstergesidir (74).

Yapılan bir meta analizde ER pozitif T1 tümörü olup 5 yıl endokrin terapi alanlar için 5-20. yıllar arasında nüks riski, lenf nodu tutulumu olmadığında %13, bir ila üç tutulmuş lenf nodu olanlar arasında %20 ve dört ila dokuz tutulmuş nodu olanlar arasında %34'tür (76).

Evre

Her kanser çeşidinde olduğu gibi meme kanserinde de evre önemli bir prognostik faktördür. Anatomik evreye (TNM) göre beş yıllık sağkalım oranları oranlarını hesaplayan ve toplam 9908 hastayı analiz eden bir çalışmada evre IA, IB, IIA, IIB ve IIIA hastalık için sağkalım sırasıyla; %97,3, %94,3, %88,3, %84,0 ve %71,1 olarak hesaplanmıştır. Daha yüksek patolojik evre, meme kanseriyle ilişkili ölüm riskinin önemli ölçüde daha yüksek olmasıyla ilişkilidir (77).

Tümör Morfolojisi

Histolojik derece

Derecelendirme, morfolojik özelliklere göre yani; mitotik aktivite tübül formasyonu ve nükleer pleomorfizm değerlendirilerek yapılmaktadır. Prognostik açıdan kıymetli bir yol göstericidir (69). Büyük bir çalışmada histolojik derece 1, evre II hastalığı olan hastaların; derece 3, evre I hastalığı olanlarla aynı sağkalıma sahip olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca boyutu 2 cm'den küçük derece 1 tümörü olan hastaların pozitif LN ile başvurduklarında bile %99 5 yıllık sağkalım oranıyla mükemmel bir prognoza sahip olduğu görülmüştür (78).

Nottingham serisinde ER pozitif/HER2 negatif, lenf nodu tutulumu olmayan, sadece adjuvan hormon tedavisi alan alt grupta 10 yıllık nüks riski derece 1 için %7, derece 2 için %14 ve derece 3 için %31'dir (79).

Ki-67

Proliferasyon yapan hücrelerde eksprese edilen nükleer bir antijen olan Ki-67 malign tümörlerin proliferasyon hızını yansıtır (80). Düşük Ki-67 indeksi luminal A kanserlerinin düşük dereceli tümörlere ve en iyi prognoza sahip olmasının ana nedenidir (80). Luminal A tümörlü hastalarda patolojik derecelerin dağılımı, luminal B alt tiplerinden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir (80). Ki-67 indeksi, farklı tedavi seçenekleri gerektiren ve ayrıca farklı prognoza sahip olan luminal A ve luminal B (HER2-negatif) alt tiplerini ayırt etmek için kullanılır (81).

Yaklaşık 12.000 hastayı içeren bir meta analizde yüksek Ki-67'nin hem lenf nodu pozitif hem lenf nodu negatif hastalıkta daha yüksek nüks riski, daha kötü sağkalım ile ilişkili olduğu görüldü (82).

Hormon reseptörü

ER ve PR nükleer hormon ailesinin üyeleridir. ER, gen ifadesini düzenleyen bir nükleer transkripsiyon faktörüdür. Östrojen tarafından kontrol edilen genler arasında progesteron reseptörü (PR), bcl2 apoptoz inhibitörü ve östrojenin hücre çoğalması üzerindeki etkilerinden sorumlu diğer büyümeyle ilgili genler bulunur (83).

Hormon reseptörü varlığına göre kıyaslama yapıldığında ER(+)/PR(+) olan vakalarda diğer vakalarla göre mortalite oranları daha düşüktür (84). Mortalite riski ER(+)/PR(-) vakalar için 1,2 ila 1,5 kat, ER(-)/PR(+) vakalar için 1,5 ila 2,1 kat ve ER(-)/PR(-) vakalar için 2,1 ila 2,6 kat artmış mortalite riski mevcuttur (84).

Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)

HER2, dört transmembran tirozin kinaz reseptöründen oluşan HER ailesinin bir üyesidir (85). Aşırı eksprese edildiğinde çeşitli sinyal kaskatılarının aktivasyonu yoluyla tümör büyümesini, invazivliği ve sağ kalımı sürekli olarak uyarır (85). EGFR, IGF1 ve HER2 gibi çeşitli tirozin kinaz reseptörleri, ER ve tirozin reseptör kinaz yolları arasında fosforilasyon yoluyla ligand bağımsız bir şekilde ER'yi aktive edebilir (86). HER2 (+) meme kanseri heterojen bir hastalıktır. Yaklaşık %50'sinde ER ve/veya PR ekspresyonu pozitif bulunur (87).

HER2, meme kanseri için bir driver gen olmasının yanı sıra sağ kalım ile ilişkili önemli bir negatif prognostik faktördür (88). Meme kanseri tanısı alan hastalar ER, PR ve HER2 ekspresyonu açısından rutin olarak test edilir. HER2 pozitifliğinde lenf nodu tutulumu olsa da olmasa da hedefe yönelik ajanlarla tedavi verilmediği durumda prognoz belirgin olarak kötüleşir (89). Hedefe yönelik tedavi kullanılmadığı durumlarda HER2 negatif, lenf nodu tutulumu olan hastaların 5 yıllık sağ kalımı; HER2 pozitif, lenf nodu tutulumu olan hastalara göre %20 daha fazladır (90). HER2 pozitif metastatik meme kanserlerinde ayrıca beyin metastazı daha sık görülmektedir (91).

2.1.8. Tedavi

Meme kanseri tedavisi lokal ve sistemik tedavi yaklaşımlarına dayanır.

Lokal tedavi

- Cerrahi
- Radyoterapi

Sistemik Tedavi

- Kemoterapi
- Endokrin Terapi
- Hedefe yönelik tedavi
- İmmünoterapi

Metastatik olmayan meme kanseri için tedavinin temel hedefi tümörü memeden ve bölgesel lenf nodlarından eradike ederek metastaz ve nüksü önlemektir. Metastatik olmayan meme kanserinde lokal tedavi, cerrahi rezeksiyon ve aksiller lenf düğümlerinin örneklenmesi veya çıkarılması ve postoperatif radyoterapiden oluşur (92). Sistemik tedavi preoperatif (neoadjuvan), postoperatif (adjuvan) veya her ikisi olabilir (92). Meme kanseri alt tipi, uygulanan standart sistemik tedavi açısından klinisyeni yönlendirir.

Metastatik meme kanseri için tedavi hedefleri, yaşam süresini uzatmak ve semptomları hafifletmektir. Esas olarak sistemik tedavi kullanılırken lokal tedaviler palyasyon için kullanılır (92).

2.1.8.1. Cerrahi

Meme kanserinin cerrahi tedavisinde standart yaklaşım *temiz cerrahi sınır* sağlayarak total mastektomi veya eksizyon ve radyoterapidir (93). Mastektomi ile meme koruyucu cerrahi arasında karar vermek tümörün büyüklüğüne, memedeki radyolojik değişikliklerin kapsamına, beklenen kozmetik sonuçlara, hastanın radyasyon tedavisine aday olup olmamasına ve kişisel tercihlerine bağlıdır (93).

Aksiller lenf nodlarının cerrahi tedavisi, memenin cerrahi tedavisinden ayrı olarak düşünülmelidir (93). Lenf nodu çıkarılması hem tanısal bir amaca (meme kanserinin anatomik yayılımını belirleme) hem de tedavi edici bir amaca (kanseri hücrelerin çıkarılması) hizmet eder (93). Cerrahi kararı, aksiller lenf nodu

tutulumunun tanı sırasında belirgin olup olmadığına ve neoadjuvan sistemik tedavi uygulanıp uygulanmadığına dayanır. Tanı sırasında klinik olarak belirgin aksiller tutulumu varsa ve ilk tedavi olarak cerrahiye karar verildiyse aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) uygulanır (93). Klinik olarak lenf nodu negatif (cN0) veya 1-2 lenf nodu tutulumu varsa sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi uygulanır. 3 ve daha fazla sentinel lenf nodu tutulumu olması durumunda ALND yapılır (94).

2.1.8.2. Radyoterapi

Meme kanserinde radyasyon tedavisi tüm memeye veya memenin bir kısmına (lumpektomiden sonra), göğüs duvarına (mastektomiden sonra) ve bölgesel lenf düğümlerine uygulanabilir (95). Lumpektomiden sonra tüm meme radyasyonu, meme koruyucu tedavinin standart bir bileşenidir (95).

Postmastektomi radyoterapinin (PMRT) lokal kontrolü iyileştirmede önemli bir rolü vardır (96). Nüks riski yüksek olan kadınlara (nod pozitif, cerrahi sınır invazyonu, yaygın lenfovasküler invazyon) PMRT verilmesi, uzun vadeli nüks riskini azaltacaktır (96).

2.1.8.3. Kemoterapi

Sistemik kemoterapide amaç mikrometastatik hastalığı ve buna bağlı ilerleyen dönemlerde ortaya çıkabilecek lokal veya uzak nüksleri engellemektir. Neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi uygulanabilir.

Meme kanserinde adjuvan kemoterapi kararı prognoza göre verilir. Endokrin terapidenden tek başına alınacak fayda kemoterapi ile aynıysa hastaya sunulan seçeneklerde endokrin terapinin seçilme olasılığı, sistemik kemoterapinin yan etkilerinden dolayı, daha yüksektir. Endikasyonlar genellikle 1 cm'den büyük tümörler, lenf nodu pozitif hastalık veya ER negatif kanserleri içerir (96). Kemoterapi endike ise adjuvan kemoterapi rutin olarak ameliyattan sonraki altı hafta içinde başlatılır (1).

Dört ila altı kemoterapi döngüsünün uygulanması optimum görünmektedir; bir döngü altıdan daha az etkilidir, ancak altıdan fazlası genellikle daha fazla etkinlik olmaksızın toksisiteyi artırmıştır (1). Ayrıca çoklu ajan kombinasyonları tekli ajanlardan daha etkili olduğu görülmüştür (1).

Neoadjuvan kemoterapi lokal ileri veya inoperabl meme kanserlerinde tümör boyutunu küçültmek (evre küçültme), meme koruyucu cerrahiye olanak sağlamak ve agresif bir operasyona karşı olan hastalarda aksiller diseksiyonu ortadan kaldırmak amacıyla verilmekteydi (97) Ancak şu anda neoadjuvan kemoterapinin rolü erken evre ameliyat edilebilir meme kanseri olan hastaları da kapsayacak şekilde genişlemiştir. Daha iyi kozmetik sonuçlar sağlamakta ve lenfödem gibi komplikasyonların riskini azaltmaktadır (97).

Neoadjuvan tedaviye yanıt meme kanseri alt tipine göre farklılık göstermektedir. Agresif alt tiplerde daha etkili olduğu bilinmektedir (97). Patolojik tam yanıt; primer memede veya lenf düğümlerinde in situ hastalık dışında patolojik tümör kalıntısı olmaması anlamına gelir ve sağkalım ile yakından ilişkilidir (97). Patolojik tam yanıt oranları neoadjuvan kemoterapi alan HER2 pozitif/HR negatif meme kanserinde %52,9, TNMK'de %34,2, HR pozitif meme kanserinde %14,7 olarak saptanmıştır (98). HR pozitif meme kanserlerinde neoadjuvan tedaviye yanıt genel olarak düşük olmakla birlikte patolojik tam yanıt Luminal-A tipi tümörlerde %6,4, luminal B tipi tümörlerde daha yüksek oranda (%11-22) gözlemlenmiştir (98).

Adjuvan ve neoadjuvan kemoterapide etkili olan ajanlar; alkile edici ajanlar (esas olarak siklofosfamid), antrasiklinler (doksorubisin, epirubisin), antimetabolitler (5-florurasil [5FU], kapesitabin, metotreksat) ve taksanlardır (paklitaksel, docetaksel) (1).

İmmünoterapi

Daha çok immünsensitif tümörlerin tedavisinde kullanılan immünoterapiler son yıllarda meme kanseri tedavisinde de denenmektedir. Yapılan çalışmalarda PD-L1 ekspresyonunun TNMK'lerde %50 civarında, HER2 pozitif tümörlerde ise %20 oranında olduğunu ortaya koymuştur (99). Anti-PD-L1 antikoru atezolizumab, avelumab ve anti-PD-1 antikoru olan pembrolizumab ile yapılan umut verici çalışmalar gelecekteki tedavi seçeneklerini yönlendirmektedir (99).

2.1.8.4. HER2 pozitif hastalarda tedavi

HER2 pozitifliği meme kanserlerinin yaklaşık %15-20'sinde görülür. HER2 pozitif tümörler agresif seyretmektedir. Hedefe yönelik tedaviler HER2 pozitif vakalarda prognozu iyileştirmiştir. HER2 pozitifliğinde kullanılan ajanlar; trastuzumab, pertuzumab, lapatinib ve trastuzumab emtansindir (1).

Yapılan bir çalışmada HER2 pozitif hastalarda patolojik tam yanıt oranları; yalnızca kemoterapi için %25, kemoterapi ve trastuzumab için %66 olarak tespit edilmiştir. Randomize çalışmalar 12 ayın ötesinde ek bir fayda göstermezken, 6 ayın 12 aya göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (100). Trastuzumab ve pertuzumab kombinasyonu ile kemoterapinin, tek başına trastuzumab'dan daha yüksek patolojik tam yanıtlarla sonuçlandığını göstermiştir (100).

Antikor-ilaç konjugatı olan trastuzumab emtansin, trastuzumab'ın HER2 hedefli antitümör özelliklerini mikrotübül inhibitör ajan emtansinin (maytansinin bir türevi) sitotoksik aktivitesiyle birleştirir ve bu iki ajan stabil bir bağlayıcı ile birleştirilir. Trastuzumab emtansin, HER2'yi aşırı ifade eden hücrelere özel olarak hücre içi ilaç iletimi sağlar, böylece terapötik indeksi iyileştirir (101).

2.1.8.5. Endokrin terapi

19. Yüzyılın geç dönemlerine ileri evre premenopozal meme kanserli vakaların ooferektomiye yanıtı olduklarının fark edilmesiyle endokrin terapinin meme kanserinde kullanımının kapıları aralanmıştır (102).

Tümör hücreleri üstünde östrojenin büyüme faktörü etkisinin keşfedilmesiyle adrenaletomi ve hipofizektomi gibi cerrahi yöntemler ve östrojen ve androjenlerin direkt kullanıldığı toksisitesi yüksek, yararı tartışmalı yöntemler kullanılmıştır (103).

HR (+) meme kanserinde (toplam meme kanserlerinin %50-80'ini oluşturur) endokrin tedavinin amacı östrojen kaynaklı tümör büyümesini engellemektir (104). Tedavide amaç tümörde mevcut ve aktive edilmiş ER'lerin sayısını azaltmak veya mevcut ER'lere doğrudan bağlanarak onları işlevsiz hale getirmektir (104).

Standart endokrin tedavisi, 5 yıl boyunca günlük alınan oral antiöstrojen ilaçlardan oluşur ve seçenekler menopoz durumuna göre değişir. Tamoksifen, östrojenin ER'ye bağlanmasını yarışmalı inhibe eden, hem pre- hem de

postmenopozal kadınlarda etkili olan seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür (105). Aromataz inhibitörleri (anastrozol, eksemestan ve letrozol) androjenlerin östrojene dönüşümünü engelleyerek dolaşımdaki östrojen seviyelerini azaltırlar ve postmenopozal dönemde etkilidirler. Premenopozal kadınlarda overleri baskılamak için gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri (örneğin loproolid asetat ve goserelin) kullanılabilir (105).

Tamoksifen

Başlangıçta antiöstrojen etkileri nedeniyle kontrasepsiyon amaçlı kullanılan tamoksifen, 1969 yılında ilk defa nüks veya ileri evre meme kanseri tanılı 46 hastada tedavi amaçlı kullanılmıştır (106).

Tamoksifen oral yolla kullanılır (107). Tamoksifen ve majör metabolitlerinin yarı ömrü 7-14 gün arasındadır, günde 1 kere 20 mg uygulanır (107,108).

Tamoksifen parsiyel kompetitif östrojen reseptör agonistidir. İlk selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olarak tanımlanmıştır. Antitümör etkisini östrojen reseptörlerine östrojen bağlanmasının kompetitif inhibe ederek göstermektedir (109). Tümör tarafından salgılanan, östrojen tarafından düzenlenen, otokrin veya parakrin mekanizmalarla tümör büyümesini uyaran büyüme faktörleri ve anjiyojenik faktörler tamoksifenle inhibe edilir ve hücre döngüsünün G1 fazında bloke olur. Daha sonra tümörler, hücre çoğalması ve devam eden hücre kaybı arasındaki bu değişen denge nedeniyle gerileyebilir. Tamoksifen ayrıca doğrudan programlanmış hücre ölümünü indükleyebilir (109,110).

Tamoksifen karaciğerde metabolize edilir. CYP2D6 yoluyla oluşan metabolitlerinden biri olan 4-hidroksitamoksifendir (endoksifen) daha güçlü bir SERM'dir (111).

Tamoksifenin kemoterapiyle eş zamanlı kullanımı, ardışık uygulamaya göre daha az etkilidir (112).

Early Breast Cancer Trials Collaborative Group (EBCTCG) çalışmasından elde edilen veriler ile 5 yıllık tamoksifen tedavisi standart adjuvan tedavi olarak kullanılmaya başlandı (113). 5 yıllık ve 10 yıllık tamoksifen tedavisinin etkilerini kıyaslamak için yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda hem 5 yıllık hem de 10 yıllık tedavinin kısa süreli tedavilere göre nüks ve mortalite riskini önemli düzeylerde

azalttığı görülmüştür (sırasıyla 5 ve 10 yıllık tedavilerde nüks; %21,4 ve %25, mortalite; %12,2 ve %15,0) (114).

Premenopozal kadınlarda tamoksifen ve over ablasyonun tek başına tamoksifene göre 8 yılda hastalıksız sağkalımı ve genel sağkalımı iyileştirdiği, exemestan ve over ablasyonun ise daha yüksek nüks oranlarına yol açtığı gösterilmiştir (115–117).

Postmenopozal hastalar için, 5 yıl tamoksifen ardından 2 ila 3 yıl AI, 2 ila 3 yıl tamoksifen ardından 5 yıla kadar AI veya 5 yıl önceden AI yaygın endokrin tedavi rejimleridir (118,119).

Tamoksifen ile birlikte, endometriyal karsinom ve uterus karsinomu (sarkom) gibi uterus maligniteleri bildirilmiştir. Endometriyal kanser riskinin artması tamoksifen tedavisi sırasında devam eder ancak tedavi kesildikten sonra azalır (120).

Endometriumda, östrojen seviyelerinin artması epitel büyümesinin uyarılması ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonunun artmasıyla sonuçlanır. Tamoksifenle ilişkili uterotrofik etkiler hem doza hem de süreye bağlıdır (121,122) Ancak tamoksifen tedavisi ortamında endometriyal kanser, tedavinin başlamasından sonraki 2 yıl içinde bile ortaya çıkabilir bu da tedavinin ne zaman durdurulacağı ve/veya endometriyal gözetimin ne zaman başlatılacağı tahminlerini zorlaştırmaktadır (123).

5 yıla kıyasla, 10 yıllık tamoksifen tedavisi; pulmoner emboli RR, 1,87; (%95 CI, 1,13–3,07; P = .01), inme RR, 1,06; (%95 CI, 0,83–1,36), iskemik kalp hastalığı RR, 0,76; (%95 CI, 0,6–0,95; P = .02), endometriyal kanser RR, 1,74; (%95 CI, 1,30–2,34; P = .0002) riskini artırmaktadır. Özellikle, meme kanseri teşhisinden itibaren 5 ila 14. yıllar arasında endometriyal kanser kümülatif riski, 10 yıl tamoksifen alan kadınlarda %3,1 iken, 5 yıl tamoksifen alan kadınlarda %1,6 idi (114).

Sıcak basması tamoksifenin sık görülen yan etkilerindendir. Östrojen seviyelerinin azalmasıyla hipotalamustaki sıcaklık düzenleme mekanizmasının bozulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (124). Tamoksifen alan kadınların sıcak basması ve gece terlemesi yaşama olasılığı iki kat daha fazladır ve diğer meme

kanseri hastalarına göre şiddetli ve dayanılmaz sıcak basması bildirme olasılıkları daha yüksektir (125,126).

Tamoksifenin ürogenital epiteldeki etkileri menopoz durumuna göre değişmektedir. Premenopozal dönemde vajinal epitelde antiöstrojenik etki gösterirken post menopozal dönemde östrojenik etkileri vardır (127). ATAC çalışmasında, anastrozol alan grupta tamoksifen alan gruba göre vajinal kuruluk (%18,5'e %9,1), azalmış libido (%34'e %26,1) ve dispareni (%17,3'e %8,1) gibi yan etkilerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (128).

Tamoksifen kullanan hastalarda oküler etkiler; korneal depositler, katarakt, keratopati, maküla ödemi, makülopati, optik nörit, retina trombozu, retinopati ve görme rengi değişiklikleri dahil bildirilmiştir (129).

Tamoksifen kullanımı ile serebrovasküler olay (SVO), derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) dahil olmak üzere ciddi ve yaşamı tehdit eden tromboembolik olaylar görülebilir. Tedavinin kesilmesinden sonra risk normale döner (130).

Aromataz inhibitörleri

Östrojen tükenmesi, premenopozal kadınlarda ooferektomi ile cerrahi yoldan veya gonadotropin salgılatıcı hormon süperagonisti (GnRH agonisti) ile hipofiz taşiflaksisine neden olarak over baskılanması ile sağlanabilir (1). İster indüklenmiş ister doğal menopozla olsun, işlevsiz overleri olan kadınlar yine de az miktarda östrojen üretir. Bu kadınlarda östrojen üretimi adrenalde üretilen östrojen öncüllerinin [testosteron, dehidroepiandrosteron (DHEA)] periferik yağ ve olası kanser hücrelerinde aromataz aktivitesi ile estradiol ve estrona dönüştürülmesiyle gerçekleşir (1).

Aromataz, sitokrom P-450 süper ailesinin bir enzimi ve CYP19 geninin ürünüdür (131). Plasentada ve over foliküllerinin granüloza hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir, bu ekspresyon döngüsel gonadotropin uyarımına bağlıdır. Aromataz ayrıca, daha düşük seviyelerde, deri altı yağ, karaciğer, kas, beyin, normal meme ve meme kanseri dokusu dahil olmak üzere çeşitli over dışı dokularda da bulunur (132,133) Menopozdan sonra kalan östrojen üretimi yalnızca over dışı kaynaklardan, özellikle deri altı yağdan gelir. Bu nedenle, periferik aromataz

aktivitesi ve plazma östrojen seviyeleri, menopo  sonrası kadınlarda vücut kitle indeksi ile ilişkilidir (134).

Premenopozal kadınlarda -muhtemelen tümör içi aromataz varlığı nedeniyle- meme karsinomu dokusundaki estradiol konsantrasyonu plazmadaki konsantrasyonun yaklaşık 10 katıdır (135).

Tablo 2.4. Aromataz İnhibitörleri

Nesil	Tip 1 (Steroidal)	Tip 2 (Nonsteroidal)
1. Nesil	-	Aminoglutetimid
2. Nesil	Formestane	Fadrozol, Rogletimid
3. Nesil	Eksemestan	Anastrozol, Letrozol, Vorozol

Aromataz inhibitörleri geliştirilme tarihlerine ve steroidal yapıda olup olmamalarına göre gruplandırılmı lardır. 1990'ların başında geliştirilen üçüncü nesil aromataz inhibitörleri arasında triazoller anastrozol ve letrozol ve steroidal ajan eksemestan bulunur. Aminoglutetimid ve fadrozol n aksine, bunların özgüllüğü klinik dozlarda neredeyse tam görünmektedir ve kortizol veya aldosteronun bazal seviyeleri üzerinde çok az veya hiç etkisi yoktur (136–138).

Anastrozol, letrozol ve eksemestan oral yoldan uygulanır. Anastrozol ve letrozol benzer farmakokinetik özelliklere sahiptir, yarı ömürleri yaklaşık 48 saattir, günde bir kullanılırlar (139,140). Eksemestan'ın yarı ömrü 27 saattir (141).

Postmenopozal kadınlarda, aromataz inhibitörleri östrojen konsantrasyonlarını büyük ölçüde azaltabilir ve böylece ER pozitif meme kanseri hücrelerinin uyarılmasını önleyebilir. 5 yıl veya 2-3 yıllık tamoksifenden sonra 2-3 yıl verilen aromataz inhibitörleri, tek başına 5 yıllık tamoksifen kullanımından daha az nüksle sonuçlanmıştır (142).

Erken evre ER pozitif meme kanseri olan postmenopozal kadınlara 10 yıl boyunca tamoksifen, 5 yıl boyunca bir aromataz inhibitörü, başlangıçta 5 yıl boyunca tamoksifen ve ardından 5 yıla kadar bir aromataz inhibitörü veya 2-3 yıl boyunca tamoksifen ve ardından 5 yıla kadar bir aromataz inhibitörü önerilmektedir (143).

Lenf nodu negatif veya lenf nodu pozitif hastalığı olan postmenopozal hastalarda 33,3 aylık takip süresiyle yapıla çalışmada anastrozol kullanan hastalarda tamoksifen kullananlara göre önemli ölçüde daha uzun bir hastalıksız sağkalım olduğu görülmüştür (128).

Uluslararası Meme Kanseri Çalışma Grubu'nun 4.922 kadın ile yapılan analizinde 5 yıl boyunca tamoksifen veya letrozol alan ve medyan takip süresi 51 ay olan hastalarda hastalıksız sağkalım letrozol ile tedavi edilen hastalarda önemli ölçüde üstündü (%84,0'a karşı %81,1) (144).

Aromataz inhibitörleri birbirleriyle karşılaştırıldığında ortalama 5 yıllık tedavide anastrozol veya eksemestan etkinlikte hiçbir fark görülmemiştir. İki tedavi de kemik mineral yoğunluğu veya kırık oranları üzerindeki etki açısından benzerdir.

Letrozol veya anastrozol hastalıksız sağkalım ve yan etkiler açısından benzerdir (145).

FATA-GIM3 denemesinde, hormon reseptörü pozitif hastalığı olan 3.697 hasta, 5 yıl boyunca rastgele üç Aİ'den biri veya 2 yıllık tamoksifen sonrası rastgele üç Aİ'den biri ile tedavi edildi. Üç Aİ arasında 5 yıllık sağkalımda önemli bir fark görülmemiştir (anastrozol %90, eksemestan %88 ve letrozol %89,4) (146).

Sıcak basması tamoksifen gibi aromataz inhibitörlerinin de sık görülen bir yan etkisidir. Mekanizma aynı şekilde merkezi sinir sisteminde termoregülasyonun bozulmasına yol açan antiöstrojenik etkidir (124).

Aİ'ler, karpal tünel sendromu (147) ve Aİ ile ilişkili kas-iskelet sistemi sendromu (AIMSS) olarak tanımlanan artralji, eklem rijiditesi ve kemik ağrısı gibi semptomlara neden olan kas-iskelet sistemi yan etkileriyle ilişkilidir [47-51]. Bu semptomlar hastaların neredeyse üçte birinde şiddetli olabilir [49].

Tamoksifen kullanan hastalarda daha sık endometrial kanser ve serebrovasküler olay gelişirken, anastrozol kullanan hastalarda kırıklar daha fazla görülmüştür. Miyokard enfarktüsü sıklığı her iki grupta da benzerdir. Tamoksifen grubunda endometrial kanser sıklığının sürekli artması dışında diğer yan etkiler tedavi bitiminden sonra devam etmemiştir (148).

LHRH antagonistleri

Doğal yollardan veya bilateral ooforektomi ile indüklenen erken menopozun meme kanseri riskinde önemli bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (149). Erken evre meme kanseri olan genç hastalarda, sistemik kemoterapi ile ilişkili over hasarı ve over fonksiyonlarının azalması amenore ve erken menopoza yol açabilir ve bu durumun meme kanseri açısından olumlu sonuçları olduğu düşünülmektedir. EBCTCG tarafından yapılan bir meta-analiz, over ablasyonunun, aksiller nod pozitif ve nod negatif hastalığı olan 50 yaş altı kadınlarda nüks riskini kesin olarak azalttığını göstermiştir (over ablasyonu geçirenler için 15 yıllık sağ kalım %52,4 iken, geçirmeyenlerde %46,1'dir) (150).

Over fonksiyonlarının süpresyonu; cerrahi over ablasyonu, luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonistlerinin (LHRHa) uygulanması veya radyasyon tedavisi yoluyla elde edilebilir (151). LHRH hipotalamustan salgılanır ve hipofizdeki G proteinine bağlı reseptörler üzerine etki ederek folikül uyarıcı hormon (FSH) ve LH üretimini artırır, FSH ve LH ise overlerden östradiol salınımını uyarır (152). LHRHa'lar, GnRHR1'deki LHRH'nin etkilerini taklit ederek etki eder. LHRH agonistlerinin uzun süreli uygulanması, hipofiz gonadotropik hücrelerinde LHRH reseptörlerinin down regülasyonuna ve duyarsızlaşmasına neden olarak overlerin hormon üretimini azaltır (153). Dolaşımdaki östrojenlerin azalması, HR+ tümörlerinin büyümesini yavaşlatır. En çok kullanılan LHRHa'lar goserelin, triptorelin ve leuprorelin'dir.

2.2. Uyku

Uyku, tepki verilebilirliğin, metabolizmanın ve motor aktivitelerin azaldığı, hızlı bir şekilde geri döndürülebilen bir durumdur (154). Beynin göreceli bir dinlenme halinde olduğu ve öncelikli olarak içsel uyarılara tepki verdiği, vücut tarafından üretilen aktif bir bilinçsizlik halidir (155). Uykunun kesin amacı tam olarak açıklanmamıştır (155). Öte yandan uyku, memelilerde enerjinin korunmasını sağlayan, nörolojik açıdan gelişime ve restorasyona yardımcı olan doğal bir süreçtir (156).

Uyku sirkadyen bir ritme sahiptir ancak uyku alışkanlıkları çevresel, genetik ve hormonal faktörlere göre farklılık gösterebilmektedir. İnsan uyku eğilimleri kalıtsaldır. Hem ikiz hem de aile çalışmaları, normal uyku süresinin, aşırı uykululuğun ve günlük tercihlerin kalıtsal olduğunu kanıtlamıştır (157).

2.2.1. Uyku Fizyolojisi

Uyku ve uyanıklık durumları nörolojik bağlantılarla üretilir ve sirkadyen mekanizmalar tarafından düzenlenir. Uykunun başlatılması ve sürdürülmesi, uyanıklığı teşvik eden uyarılma sistemlerinin baskılanmasını gerektirir (158). Uykuyu meydana getiren ve sürdüren mekanizma beyindeki uyku merkezi ve sirkadyen ritim arasındaki dengeyle kontrol edilir (158). Uyanıklık boyunca artan adenozin ön hipotalamusun ventrolateral preoptik çekirdeğinin (VLPO) inhibitör nöronlarını uyarır ve tuberomamiller çekirdek, lateral hipotalamus, locus coeruleus, dorsal raphe, laterodorsal tegmental çekirdek gibi birçok uyarılabilir bölge inhibe edilir ve uyku başlatılır (155).

Sirkadyen ritim vücudun uyku isteği için olan doğal döngüsüdür, endojen olarak kontrol edilir (155). Hipotalamus, retinadan algılanan ışık seviyelerine bağlı olarak retinohipotalamik yoldan gelen duyuşal girdiyle suprakiasmatik çekirdek aracılığıyla sirkadyen ritmi kontrol eder (155). Sirkadyen ritim yaklaşık 24 saatlik bir döngü uzunluğuna sahiptir. Epifiz bezinde üretilen melatoninin, vücut ısısının artıp azalması ve yaş gibi etmenler sirkadyen ritmi etkilemektedir (155).

2.2.2. Uykunun Fonksiyonları

Restoratif fonksiyon

Vücudun uyku durumunda kendini onardığı düşünülmektedir. Tam bir gece uykusundan uyanan kişiler genellikle kendilerini yenilenmiş hissederler. Yetersiz bir uyku ise gün içindeki fonksiyonelliğın düşmesine, yorgunluk veya uyuşukluk hissine ve bağışıklık sistemi üzerinde olumsuz etkilere neden olur.

Bir teoriye göre, uyku-uyanıklık döngüsü, uyanıklığın enerji gereksinimlerini azaltmanın ve toplam günlük enerji harcamasını düşürmenin bir yolu olarak uyku sırasında temel biyolojik süreçleri gerçekleştirmek üzere evrimleşmiştir (159). Uykunun onarıcı işlevi lehine önemli bir argüman da uyku sırasında salgılanan

hormonların -büyüme hormonu gibi- baskın bir anabolik işleve sahipken, uyanıklıkla ilişkili olan -kortizol gibi- katabolik etkili hormonların uyku sırasında baskılanmasıdır (160).

Uyku, stresin olumsuz sonuçlarını hafifletmede önemli bir rol oynadığı varsayılmaktadır. Farelerle yapılan bir çalışmada orta beynin ventral tegmental bölgesindeki nöronlar stres ile aktive edildiğinde hipotalamusu uykuyu başlatmaya ve kortikotropin salgılatıcı faktörü (CRH) inhibe etmeye yönlendirdiği görülmüştür. Büyüme hormonu salgılanması da uyku sırasında zirveye ulaşmaktadır. Bu durum kas büyümesine ve hücre yenilenmesine katkıda bulunma (161).

Temizleme fonksiyonu

Uykuda beynin metabolik faaliyetlerinin, gün boyunca biriken ve derin NREM uykusunu başlatmaya yardımcı olan adenosin gibi maddelerin temizlenmesi yoluyla onarıcı bir rol oynadığı düşünülmektedir (162). Beynin atıklarının klirensi glial hücrelere sağlanmaktadır ve bu sistem glimfatik sistem olarak adlandırılmıştır (162). Uyku ve anestezi kaynaklı delta dalgasının görüldüğü durumlarda omurilik sıvısı (BOS) akımı parankime doğru yönlendirilir ve nörotoksik metabolitler glimfatik yol aracılığıyla yıkılır. Uyku, glifatik klirens ve nörotoksik maddelerin yıkaması arasında ilişki olduğu bilinmektedir (162).

Beyin plastisitesi ve öğrenme

Beyin parankiminin dış etkenler nedeniyle geçirdiği yapısal ve işlevsel değişiklikler beyin plastisitesi olarak adlandırılır (163). Öğrenme, hafıza gibi fizyolojik durumlarda ve patolojik nedenlerle zarar gören nöronların onarılmasında ve bozulan işlevlerin yeniden kazanılmasında yararlanılan bir mekanizmadır (164). Deneysel veriler uykunun öğrenmeye bağlı sinaps oluşumunu ve onarımını teşvik ederek beyin plastisitesinde rol oynadığını göstermektedir (164). Ayrıca yapılan çalışmalara göre uykusuzluk öğrenme kabiliyeti azaltmaktadır (165). Ek olarak rüya görme sırasında oluşan duyuşal girdinin ve motor korteks aktivitesinin beyin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (165).

Uyku eksikliği, kardiyovasküler hastalık, diyabet, obezite ve kanser dahil olmak üzere birçok sağlık sorununa yönelik riski artırmaktadır (166). Bağışıklık sistemi üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (166). Ek olarak uyku bozukluklarının nörobilişsel işlev bozuklukları, dikkat eksiklikleri, bozulmuş bilişsel performans, depresyon, anksiyete, stres ve zayıf dürtü kontrolleriyle ilişkili olduğu kabul edilmektedir (167).

Araştırmalar depresyon/anksiyete ve uyku sorunları arasında çift yönlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Hem depresyon hem de anksiyete uyku mimarisinde bir dizi olumsuz değişikliklerle ilişkilidir. Ayrıca, uyku bozuklukları depresif olmayan bireylerde depresyon gelişim ve yeni anksiyete atakları riskini iki katına çıkarır (168).

2.3. Depresif Bozukluklar ve Anksiyete

Depresif bozukluk alt kategorilerden oluşan geniş bir gruptur. Bu alt gruplar; yıkıcı duygu durum düzenleyememe bozukluğu, majör depresif bozukluk, persistan depresif bozukluk, premenstrüel disforik bozukluk, madde/ilaç kaynaklı depresif bozukluk, başka tıbbi duruma bağlı depresif bozukluk, diğer tanımlanmış depresif bozukluk (tüm depresyon kriterlerini karşılamayan) ve spesifiye edilmemiş depresif bozukluktur (169). Tüm bu bozuklukların ortak özelliği bireyin işlevselliğini önemli düzeyde etkileyen değişikliklerle birlikte; üzgün, boş veya sinirli ruh halinin varlığıdır (169).

Uyku sorunları yaşayan kişilerde bipolar bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, intihar düşünceleri ve depresyon gibi ruhsal bozukluklar görölme olasılığı daha yüksektir (170). Depresif hastalarda da uyku nörofizyolojisinde değişiklikler sıklıkla gözlenir ve bozulmuş uyku birçok durumda depresyonun başlıca şikayetidir (171).

Majör depresif epizodun semptomlarının değerlendirilmesi, başka bir tıbbi rahatsızlığı (kanser, felç, miyokard enfarktüsü, diyabet, gebelik vb.) olan bireylerde ortaya çıktığında zordur (169). Majör depresif epizodun bazı kriter ve semptomları başka bir tıbbi bozuklukla benzerlik gösterebilir (kontROLSÜZ diyabette kilo kaybı; kanser hastalarında yorgunluk; gebeliğin erken döneminde hipersomni; gebeliğin ilerleyen dönemlerinde veya doğum sonrasında uykusuzluk vb.) (169). Bu tür

semptomlar başka bir tıbbi durumla açıklanabiliyorsa majör depresyon kriteri sayılmaz (169).

Anksiyete bozuklukları, aşırı korku ve kaygı ve ilgili davranış bozukluklarını içerir. Korku, gerçek veya algılanan yakın tehdide karşı oluşan duygusal bir tepkidir. Kaygı ise tehdit beklentisidir. Bu iki durum örtüşür ancak aynı zamanda farklılık gösterir. Korku daha çok savaş veya kaç için gerekli olan otonomik uyarılmayla, ani tehlike kanısıyla ve kaçış davranışlarıyla ilişkilendirilir. Kaygı; kas gerginliği, gelecekteki tehlikeye hazırlık için ihtiyatlı davranma ve kaçınma davranışlarıyla ilişkilendirilir.

Kanser, hastaların sosyal rollerini, ilişkilerini ve geleceğe bakış açılarını bozar. Kansere yakalanan çoğu insan hem kaygılı hem de üzgündür. Kanser hastalarında psikiyatrik semptomlar üzerine yapılan çoğu çalışmada, tek başına anksiyeteden ziyade anksiyete ve depresif semptomlar birlikte bildirilmiştir (172,173).

2.4. Östrojenin Depresyon, Anksiyete ve Uyku ile İlişkisi

Östrojen reseptörleri (ER) hem erkek hem de kadın beyinde biliş ve duygulanımla ilişkili beyin bölgelerinde önemli yoğunlukta bulunur (174). Östrojen, merkezi ER'lerle etkileşimi yoluyla nöroprotektif etkilere sahiptir (175).

Serotonin, dopamin ve asetilkolin gibi ruh hali ve bilişle ilgili diğer nörotransmitterlerin aktivitesini de desteklediği bilinmektedir (176–178). Östrojenin ruh hali üzerindeki etkileri, östrojen seviyelerindeki değişiklikler sırasında en belirgindir. Östrojen seviyeleri yaşam boyunca nispeten sabit kalan erkeklerin aksine kadınlarda adet döngüsü boyunca, hamilelik sırasında, doğumdan sonra ve menopoz sırasında ruh halinde değişiklikler görülür (179).

Östrojenin beyin serotonin (5-hidroksitriptamin veya 5-HT) postsinaptik duyarlılığını artırdığı bilinmektedir ve kümülatif olarak bir serotonin agonisti olarak hareket ettiği düşünülmektedir (180). Serotonerjik sistemin, ruh hali, uyku, cinsel aktivite, iştah ve bilişsel işlev dahil olmak üzere duygusal bozukluklarda bozulan davranışlarda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bazı beyin bölgelerinde, östrojen ayrıca bir kolinerjik agonist olarak hareket eder ve norepinefrin aktivitesini artırır (181). Bu çoklu modülasyonlar, östrojenin antidepresan benzeri bir etkiye

sahip olabileceğini veya nörotransmitter aktivitesini artırabileceğini düşündürmektedir.

Major depresyonun görülme sıklığı ve yaygınlığı kadınlarda erkeklere göre iki ila üç kat daha fazladır (182). Erkeklerde majör depresyon oranları ergenlikten yaşlılığa kadar sabit seyreder ancak kadınlarda ergenlikte artar ve menopoza kadar erkeklerden daha yüksek kalır (183). Kadınlarda depresyon riski yaşam boyu değişir ve daha yüksek risk, overyen hormonların aylık adet döngüsü boyunca dalgalandığı yaşam evrelerine ve doğum ve menopoz gibi üreme olaylarına karşılık gelir. Tüm bu bilgiler ışığında östrojen seviyelerindeki değişimlerin kadınların ruh halinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Östrojenlerin hem insanlarda hem de kemirgenlerde anksiyete ve anksiyete benzeri davranışları etkilediğini gösteren ikna edici kanıtlar vardır. Bu etkinin doğası, kullanılan östrojen reseptörünün alt tipine göre farklılık gösterir. Hayvan modelleri, ER β aktivasyonunun anksiyolitik benzeri etkiler üretmeye hizmet edebileceğini öne sürerken, ER α 'nın büyük ölçüde anksiyojenik benzeri özelliklere sahip olduğu görülmektedir (184).

Östrojen replasman tedavisi, menopoz sonrası kadınlarda uyku şikayetlerini önemli ölçüde azaltmıştır. Klimakterik semptomların hafifletilmesi, östrojen replasman tedavisinin uyku şikayetleri üzerindeki faydalı etkisi için en önemli öngörücü faktördür. Kendi kendine bildirilen klimakterik semptomları olmayan kadınlarda östrojen replasman tedavisinin kullanımı da düşünülebilir çünkü kadınlar klimakterik semptomlarını her zaman fark etmezler veya onları görmezden gelirler (185).

Bu çalışmada, genç kadınlarda seks hormonu eksikliği, klimakterik semptomlara ve adetlerin kesilmesine neden oldu ve uyku parçalanması veya klinik olarak önemli SDB ile ilişkili değildi (186).

Yapılan bazı hayvan deneylerinde overleri alınmış farelere tamoksifen verildiğinde antidepresan ve anksiyolitik etkilerinin olduğu halde overleri çalışan farelerde yani östrojen varlığında anksiyete ve depresyona yol açtığı gözlenmiştir (187).

2.5. Uyku ve Meme Kanseri

Kanser hastalarında uyku bozuklukları sık görülmektedir (188). Meme kanseri hastaları da tedavi ve sağ kalım sırasında yüksek oranda uyku bozukluğu yaşamaktadırlar (189). Sadece tanı aldıkları dönemde değil ilerleyen yıllarda da uykusuzluk semptomları görülmektedir. Erken evre hastalarda ameliyat öncesi %69 oranında uykusuzluk semptomları görülmüş, ameliyattan 18 ay sonra dahi hastaların %42'sinde uyku bozuklukları tespit edilmiştir (190). Yine tanı süresi üstünden 1-5 yıl geçen kadınlarla yapılan bir çalışmada katılımcıların %44'ü uykusuzluk semptomları göstermiştir (191).

Hastaların uyku sorunları yaşamalarının altında farklı nedenler yatmaktadır. Tedavi süreci, prognozla ilgili kaygı, aile, sosyal ve mesleki rutinlerin bozulması gibi faktörlere bağlı olarak fiziksel ve ruhsal stres, bu strese bağlı diurnal ritmin bozulması, kemoterapi yan etkileri, depresyon, hem kemoterapinin etkisiyle hem de endokrin tedavilerin etkisiyle ortaya çıkan menopoza bağlı sıcak basmaları, aromataz inhibitörlerinin neden olduğu kas ve iskelet sistemi semptomları bu nedenlerin arasında sayılmaktadır.

Olası mekanizmalardan biri stresin artmasıyla kortizolün diurnal ritmini kaybetmesi, aynı seviyelerde seyir izlemesi ve hiperkortizolizm gelişmesidir. Sephton ve ark. yaptığı çalışmada yüksek kortizol düzeylerine sahip olan meme kanseri tanılı hastalarda geceleri uykunun bölünmesinin arttığı görülmüştür (192). Bu hastalarda diurnal ritmin bozulmasının tek nedeni stres değildir. Kemoterapi alan hastalarda bulantı ve kusmayı engellemek için verilen deksametazon gibi ilaçların diurnal ritmi ve uykuyu bozduğu bilinmektedir (193,194).

Uykunun düzenlenmesi sirkadyen ritimle sağlanmaktadır. Preklinik ve klinik çalışmalar, hipotalamusun suprakiasmatic çekirdeğinde, sirkadyen ritimleri düzenleyen kritik bir beyin çekirdeği olan östrojen reseptörlerini ortaya koymuştur (195). Uyku-uyanıklık döngülerini düzenlemekten sorumlu birincil hormon olan melatoninin, kadınlarda menopoz geçişi civarında azaldığı gösterilmiştir (196).

Bir diğer uykusuzluk nedeni de sıcak basmalarıdır. Couzi ve ark. araştırmasında sıcak basmaları ve gece terlemelerinin şiddeti arttıkça uyku bozukluğundan şikâyet oranlarının önemli ölçüde arttığı görülmüştür (191). Yapılan polisomnografik bir incelemenin sonuçları endokrin tedavi alan meme

kanseri hastalarının sıcak basmaları ile eşzamanlı, çok sayıda ve uzun süreli gece uyanma dönemleri ile karakterize önemli uyku bozukluğunun varlığını gösterdi (197). Savard ve ark yaptığı çalışmada meme kanseri tanılı hastalarda sıcak basması etrafındaki 10 dakikalık periyotların, gece boyunca diğer 10 dakikalık periyotlara kıyasla önemli ölçüde daha fazla uyanıklık süresi ve daha fazla evre değişikliğine sahip olduğu bulunmuştur (198).

Lorizio ve ark. tamoksifenin en aktif metaboliti olan endoksifen seviyeleri daha yüksek olan kadınların uyku bozukluğu yaşama olasılığının daha yüksek olduğunu bildirmiştir (199). Hem kemoterapinin hem de hormonal tedavinin artan uyku bozukluğuyla ilişkili olduğunu ve kemoterapi ile bozulan uyku arasındaki ilişkiye mide bulantısı, sıcak basması ve ağrının varlığıyla aracılık edildiği bildirildi (194).

Meme kanserinde uyku bozukluğu genellikle depresyon ve yorgunluk gibi psikolojik sonuçlarla ilişkilidir (200). Meme kanseri olan kadınların %20 ila %30'undan fazlası depresyon bildirirken ve depresyon daha ileri meme kanserinde kötüleştiğinde, kanser ve depresyon kombinasyonu uykuyu engellemek için sinerjik olarak etki eder (201,202).

2.6. Depresyon, Anksiyete ve Meme Kanseri

Kanser ve psikiyatrik bozuklukların ilişkisi uzun yıllardır değerlendirilmektedir. Erken teşhis ve gelişmiş tedavi seçeneklerine rağmen kanser, hastaların kafasında yaygın olarak ısırap ve en temel varoluşsal korkumuz olan ölüm ile bağlantılıdır. Ölüm korkusunun yanında sevdiklerinden ayrılma, izolasyon, ağrı gibi durumlar da hastalarda endişe yaratmaktadır.

Meme kanseri için depresyon oranı, pankreas ve orofaringeal kanserler hariç, diğer çoğu kanserden daha yüksek görünmektedir (203). Meme kanseri popülasyonunda, depresif bozukluk düşük gelir, ağrı, kaygı ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ile ilişkilendirilir (204). Ağrı ve yorgunluk meme kanserinde belirgin olarak depresyon ve anksiyete ile ilişkilidir (205).

Harter ve ark. çalışmasında iki yatılı bakım kliniğinden, iki rehabilitasyon kliniğinden ve dokuz onkoloji uzman muayenehanesinden alınan 517 hastada (%75'i kadın hasta) ruhsal bozuklukların yaygınlık oranlarının yaşam boyu %56,5 olduğu öngörülmüştür. Duygusal ve anksiyete bozukluklarının oranlarının genel popülasyona

göre yaklaşık %25-33 daha yüksek olduğunu bulunmuştur. En yaygın olarak, özellikle kadın popülasyonda, anksiyete bozuklukları (%13) görülmüştür (206).

Meme kanseri hastalarında görülen psikolojik rahatsızlıklar depresyon ve depresif bozukluklar, anksiyete ve kaygı bozuklukları, öfke ve düşük öz saygı ve düşük duygusal destek gibi bozuklukları içermektedir (207). Morasso ve ark., evre I-III sahip 132 meme kanseri hastasında psikiyatrik bozuklukların yaygınlığının %38'e yakın olduğunu ve klasik depresyon oranının (majör epizot, uyum bozukluğu) %25'inin takip sırasında Majör Depresif Bozukluğu, %10,6'sının depresif ruh hali ile uyum bozuklukları, %4,5'inin karışık anksiyete ve depresif ruh hali ile uyum bozuklukları olduğunu tespit etmişlerdir (208).

Meme kanseri hastalarında majör depresyonun görülmesinin olası bir nedeni de menopoza ve östrojen düşüşünün depresyonla ilişkili olmasıdır. Erken menopozun akut başlangıcı, kemoterapinin ve endokrin tedavinin etkisidir. Ek olarak, endokrin tedavi postmenopozal kadınlarda da östrojen seviyelerini azaltır.

Yukarıda da bahsedildiği gibi östrojenin serotonerjik ve noradrenerjik etkiler olduğu ve depresyonu engellediği düşünülmektedir (180,181). Kan 5-HT düzeyleri menopoz sonrası kadınlarda, menopoz öncesi kadınlara kıyasla azaldığı bilinmektedir (209). Endokrin tedavilerin depresyon ve anksiyete gibi ruh hali değişikliklerine neden olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (210). Ancak bu konuda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda seçici östrojen reseptör modülatörü (SERM) tamoksifenin de ruh halini etkilediği ve bazı kadınların depresyon nedeniyle tamoksifeni kesmesi gerektiği gösterilmiştir (211,212), ancak yapılan çalışmaların bir kısmında tamoksifen ile depresyon arasında bir ilişki bulunamamıştır (213,214).

Aromataz inhibitörlerinin depresyon ve anksiyete ile ilişkisi net olarak ortaya koyulamamıştır. Letrozol ve plasebo grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada depresif semptom görülme oranında anlamlı fark bulunmamıştır (215).

Meme kanseri hastalarında tedavi sürecine bağlı olarak sirkadyen ritim bozulabilir. Yapılan çalışmalarda daha yüksek sirkadyen ritim aktivitesi daha düşük depresif semptomlar ile ilişkilendirilmiştir (216,217).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Helsinki Bildirgesi kararlarına ve etik kurallara uygun olarak planlandı ve yürütüldü. Çalışma öncesi Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurularak 24.05.2023 tarihinde etik kurul onayı alındı (Ek-1).

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde 2023 Ocak- 2024 Haziran ayları arasında takip edilen, 18 yaşını doldurmuş, meme kanseri tanısı olan, HR+ veya HR+/HER2+, adjuvan endokrin terapi alan kadın hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya metastatik hastalığı olan hastalar, santral sinir sistemi patolojisi olan hastalar, alkol ve madde kullanımı olan hastalar, anadili Türkçe olmayan hastalar, başka nedenler bağlı olarak depresyon, anksiyete ve uyku bozukluğu yaşama ihtimali olan hastalar (depresyönel, yakın zamanda akrabasını kaybetmiş olanlar veya anket sırasında mevcut ruh hali ve uyku düzeninin başka nedenlerden bozulduğunu belirtenler), HER2+ olup kemoterapisi bittiği halde halen trastuzumab tedavisini tamamlamamış hastalar (kemoterapi ünitesinde tedavi almaya devam ettikleri için çalışmanın sonuçlarını etkileyebileceği göz önünde bulunduruldu) dahil edilmedi.

Çalışmamız kesitsel olarak planladı. Örneklem büyüklüğü, evreni bilinen örneklem sayısı hesaplama formülü ile Raosoft örneklem büyüklüğü hesaplama çevrim içi uygulaması (<http://www.raosoft.com/samplesize.html>) kullanılarak hesaplanmıştır. Yılmaz tarafından yapılan çalışmada (2020) meme kanseri hastalarında Pittsburgh Uyku Kalitesi ölçeğine göre kötü uyku kalitesi olan hasta oranı %60 olarak rapor edilmiştir. Bu bulguya göre, %95 güven aralığı ve %5 sapma ile minimum örneklem büyüklüğü 130 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda hedef örneklem 200 olarak belirlenmiştir.

Etik Kurul onayı alındıktan sonra hastaların demografik verilerini ve onkolojik geçmişlerini belirlemek için anket formu (Ek-2) dolduruldu. Hastalarla ilgili tıbbi verilere hastane dosya arşivi hastane veri tabanı kullanılarak ulaşıldı.

Hastaların depresyon ve anksiyete seviyelerini belirlemek için Hastane Depresyon ve Anksiyete Ölçeği (HAD-Ö) (Ek 3), uyku kalitesini belirlemek için Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) kullanıldı (Ek-4). Testler hastalara bir defa

ve aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Testler uygulama kılavuzları göz önüne alınarak aynı araştırmacı tarafından değerlendirildi ve puanlamalar yapıldı.

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) klinik geçerliliği kanıtlanmış, kanser hastaları ile yapılan çalışmalarda da sıkça ve güvenle kullanılan bir ölçektir. PUKİ, 1989'da Buysse ve ark. tarafından geliştirilmiştir. PUKİ'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ise 1996'da Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. PUKİ 7 alt bileşenden oluşur. Bu bileşenler; öznel uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, alışılmış uyku verimliliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı, gündüz işlev bozukluğudur. Alt bileşenleri değerlendirmek için toplamda 24 soru sorulmaktadır. Son 5 soru katılımcının yatak partneri veya oda arkadaşı olması durumunda yöneltir ve bu sorular puanlamaya dahil edilmez. Sorular 0-3 puan aralığında değerlendirilir. Sıfır puan zorluk yaşamadığını, 3 puan ciddi anlamda zorluk yaşandığını temsil eder. 7 alt bileşen daha sonra toplanarak 0-21 puan aralığında genel bir puana ulaşılır. Anketin kesim puanı 5 olup puanı ≤ 5 ise uyku kalitesi iyi, ≥ 5 ise uyku kalitesi kötü olarak değerlendirilir. Ölçeğin tanısallık duyarlılığı %89,6, özgüllüğü %86,5'tur (kappa = 0.75, $p \leq 0.001$) (218,219).

Hastane Depresyon ve Anksiyete Ölçeği (HAD-Ö) 14 maddeden oluşur. Tek sayılı sorular anksiyeteyi, çift sayılı sorular depresyonu tespit etmek için sorulmaktadır. Ölçek dördümlü Likert tipi bir değerlendirme aracıdır. Puanlar 0-3 arasındadır. 1., 3., 5., 6., 8., 10., 11. ve 13. maddeler giderek azalan şiddet gösterirler ve puanlama 3, 2, 1, 0 biçimindedir. 2., 4., 7., 9., 12. ve 14. maddeler ise 0, 1, 2, 3 biçiminde puanlanırlar. Alt ölçeklerin toplam puanları bu madde puanlarının toplanması ile elde edilir. Anksiyete alt ölçeği için 1., 3., 5., 7., 9., 11. ve 13. maddeler toplanırken; depresyon alt ölçeği için 2., 4., 6., 8., 10., 12. ve 14. maddelerin puanları toplanır. HAD-Ö Türkçe formunun anksiyete alt ölçeğinin kesme noktası 10, depresyon alt ölçeğinin kesme noktası ise 7 olarak bulunmuştur. Bu puanların üzerinde puan elde edilen hastalar risk grubunda olarak kabul edilmektedir (220). HAD ölçeğinin iştahsızlık, yorgunluk ve uyku bozukluğu gibi depresyon veya fiziksel hastalıktan kaynaklanabilecek semptomları özel olarak hesaba katmaması bu aracın başlıca güçlü yönlerinden biridir ve bu nedenle altta yatan tıbbi durumlar nedeniyle yanlış pozitifleri önler (221).

4. VERİ ANALİZİ

Veri IBM SPSS Statistics 25[©] Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu örneklem sayısına bağlı olarak Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Bağımsız iki grup analizlerinde, veri normal dağılım göstermediğinden, Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında, gruplardan en az birinde örneklem sayısı 30'un altında olduğu durumda ise nonparametrik test tercih edilmiş ve Kruskal-Wallis H testten yararlanılmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Exact Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test ve Yates Düzeltmesi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Tablo 5.1’de çalışmaya katılan hastaların sosyodemografik özelliklerine yer verilmiştir. En genci 30, en yaşlısı 85 yaşında olan hastaların ortalama yaşı $54,11 \pm 10,77$ yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların büyük bir bölümü (%80,5’i) 65 yaşın altındadır. %73,5’i evli olan hastaların yoğunlukla ilkokul mezunu oldukları (%42) anlaşılmıştır. Üniversite mezunu hastaların oranı %22,5 iken, yüksek lisans mezunu hastalar tüm hastaların yalnızca %2,5’i kadardır. Hastaların meslek dağılımlarına bakıldığında, %53’lük oran ile ev hanımlığının öne çıktığı görülmektedir. Emekli hastaların oranı %12 iken, memurlar %7 ve işçiler ise %3,5 oranına sahiptir.

Tablo 5.1. Sosyodemografik Özellikler

Değişkenler (n=200)	Ort±SS	Med (IQR)	Min-Max
Yaş (Yıl)	54,11±10,77	54 (46-63)	30-85
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Yaş Grupları			
<65	161	80,5	
≥65	39	19,5	
Medeni Durum			
Evli	147	73,5	
Bekar	53	26,5	
Eğitim Durumu			
İlkokul Mezunu	84	42,0	
Ortaokul Mezunu	17	8,5	
Lise Mezunu	49	24,5	
Üniversite Mezunu	45	22,5	
Yüksek Lisans	5	2,5	
Meslek			
Ev Hanımı	106	53,0	
Memur	14	7,0	
İşçi	7	3,5	
Emekli	24	12,0	
Diğer	49	24,5	

Hastaların %51,2'si Evre 2 hastasıyken, Evre 1'de yer alanların oranı %25 ve Evre 3'te yer alanların oranı %23,5'tir (Tablo 5.2).

Tablo 5.2. Evre Bilgileri

Değişkenler (n=200)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Evre		
Evre 1	50	25,0
Evre 2	103	51,5
Evre 3	47	23,5

Hastaların %77,5'inde kemoterapi, %82,5'inde ise radyoterapi öyküsü bulunmaktadır (Tablo 5.3).

Tablo 5.3. Kemoterapi ve Radyoterapi Öyküsü

Değişkenler (n=200)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kemoterapi Öyküsü		
Var	155	77,5
Yok	45	22,5
Radyoterapi Öyküsü		
Var	165	82,5
Yok	35	17,5

Tablo 5.4'te hormon tedavisi bilgileri yer almaktadır. Endokrin tedavi kullanım süresi 5 yılın üzerinde olan hastaların oranı %33,5 iken, hastaların %30,5'inde ise endokrin tedavi 3-5 yıl aralığında, %16,5'inde ise 1-3 yıl aralığında sürdüğü anlaşılmıştır. Endokrin tedavi süresi 1 yılın altında olan hastaların oranı ise %19,5'tir. Hastaların %60'ında aromataz inhibitörü, geriye kalan %40'ında ise tamoksifen kullanılmıştır. GNRH kullanım öyküsü olan hastaların oranı ise %16,5'tir.

Tablo 5.4. Endokrin Tedavi Bilgileri

Değişkenler (n=200)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Endokrin Tedavi Kullanım Süresi		
<1 Yıl	39	19,5
1-3 Yıl Arası	33	16,5
3-5 Yıl Arası	61	30,5
>5 Yıl	67	33,5
Kullanılan Endokrin Tedavi		
Tamoksifen	80	40,0
Aromataz İnhibitörü	120	60,0
GNRH Kullanım Öyküsü		
Var	33	16,5
Yok	167	83,5

En sık görülen ek hastalıklar %19,5 ile hipertansiyon ve %19 ile diyabetes mellitus olmuştur. Koroner arter hastalığı görülen hastaların oranı %7,5'tir. Tablo 5'te listelenen ek hastalıklar dışında bir hastalığına sahip olan hastaların oranı ise %27'dir.

Tablo 5.5. Ek Hastalıklar

Değişkenler (n=200)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Diyabetes Mellitus		
Var	38	19,0
Yok	162	81,0
Hipertansiyon		
Var	39	19,5
Yok	161	80,5
Koroner Arter Hastalığı		
Var	15	7,5
Yok	185	92,5
Diğer		
Var	54	27,0
Yok	146	73,0

Hastaların %26,5'i antidepresan kullandıklarını ifade etmiştir (Tablo 5.6).

Tablo 5.6. Antidepresan Kullanımı

Değişkenler (n=200)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Antidepresan Kullanımı		
Var	53	26,5
Yok	147	73,5

Tablo 5.7'de Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD) skorları ve bu skorlara göre hastaların risk değerlendirmeleri yer almaktadır. En fazla 38 olarak ölçülen HAD toplam skorunun aldığı ortalama değer $9,58 \pm 7,22$ 'dir. HAD anksiyete boyutu ortalama $5,69 \pm 4,26$ ve HAD depresyon boyutu ise ortalama $3,88 \pm 3,8$ değerlerini almıştır. Literatürde kabul gören Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği yönergesinde yer alan kesme noktaları dikkate alındığında, HAD Anksiyete boyutu için hastaların %16'sının, HAD depresyon boyutu içinse hastaların %19'unun risk grubunda yer aldıkları anlaşılmaktadır.

Tablo 5.7. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)

Değişkenler (n=200)	Ort $\pm$ SS	Med (IQR)	Min-Max
HAD Toplam Skoru	9,58 $\pm$ 7,22	8 (4-14)	0-38
HAD Anksiyete Boyutu	5,69 $\pm$ 4,26	5 (2-9)	0-20
HAD Depresyon Boyutu	3,88 $\pm$ 3,8	3 (1-6)	0-18
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
HAD Anksiyete Boyutu Grupları			
≤ 10	168	84,0	
> 10	32	16,0	
HAD Depresyon Boyutu Grupları			
≤ 7	162	81,0	
> 7	38	19,0	

Tablo 5.8’de ise Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) değerlerine ilişkin istatistiki bilgiler yer almaktadır. PUKİ’nin her biri 0 ile 3 arasında değerler alan 7 bileşenine ilişkin ortalama değerler tablodaki gibidir. Söz konusu 7 bileşenin toplamı ile hesaplanan ve 0 ile 16 arasında değişen değerler aldığı görülen Toplam Skorun ortalamasının ise $4,80 \pm 3,29$ olduğu anlaşılmaktadır. PUKİ toplam skorunun 5 ve üzerinde olması durumuna göre belirlenen uyku kalitesi değerlendirmesi, hastaların %37’sinin kötü uyku kalitesine sahip olduğunu göstermektedir.

Tablo 5.8. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Değişkenler (n=200)	Ort±SS	Med (IQR)	Min-Max
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi			
Öznel Uyku Kalitesi	1,15±0,61	1 (1-1)	0-3
Uyku Latansı	1,31±1,08	1 (1-2)	0-3
Uyku Süresi	0,3±0,6	0 (0-0)	0-3
Alışılmış Uyku Etkinliği	0,35±0,79	0 (0-0)	0-3
Uyku Bozukluğu	1,04±0,33	1 (1-1)	0-2
Uyku İlacı Kullanımı	0,16±0,61	0 (0-0)	0-3
Gündüz İşlev Bozukluğu	0,48±0,72	0 (0-1)	0-3
Toplam Skor	4,80±3,29	3 (3-7)	0-16
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi Grupları			
İyi Uyku Kalitesi	126	63,0	
Kötü Uyku Kalitesi	74	37,0	

Çalışmanın bu bölümünden itibaren çeşitli parametreler çerçevesinde ölçek skorlarının istatistiki açıdan anlamlı şekilde farklılık gösterip göstermediğine ilişkin yapılan analiz sonuçlarına yer verilmiştir. Tablo 5.9’da yer alan analiz sonuçlarına göre yaş gruplarına göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği skor ve değerlendirmelerinin istatistiksel açıdan herhangi anlamlı bir farklılık göstermediği anlaşılmıştır ($p>0,05$). HAD toplam skoru ve HAD depresyon boyutu skoru 65 yaş ve üzeri hastalarda; HAD anksiyete boyutu skoru ise 65 yaşın altında olan hastalarda daha yüksek değerler almış olsa da, bu farklılıklar anlamlı değildir. Yine,

65 yaş ve üzeri grupta yer alan hastalarda anksiyete ve depresyon skorlarına göre riskli grupta olanların aldığı oranlar daha yüksektir. Ancak burada da, anlamlı bir farklılık söz konusu değildir.

Tablo 5.9. Yaş Gruplarına Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)

Değişkenler	Yaş Grupları		p
	<65 (n=161)	≥65 (n=39)	
HAD Toplam Skoru	7 (4-14)	9 (3-15)	0,980 ^u
HAD Anksiyete Boyutu	5 (2-9)	4 (2-7)	0,330 ^u
HAD Depresyon Boyutu	3 (1-6)	3 (1-8)	0,349 ^u
HAD Anksiyete Boyutu Grupları			0,899*
≤10	136 (84,5)	32 (82,1)	
>10	25 (15,5)	7 (17,9)	
HAD Depresyon Boyutu Grupları			0,160*
≤7	134 (83,2)	28 (71,8)	
>7	27 (16,8)	11 (28,2)	

^u Mann Whitney U test, *Med (IQR)*

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, *n (%)*

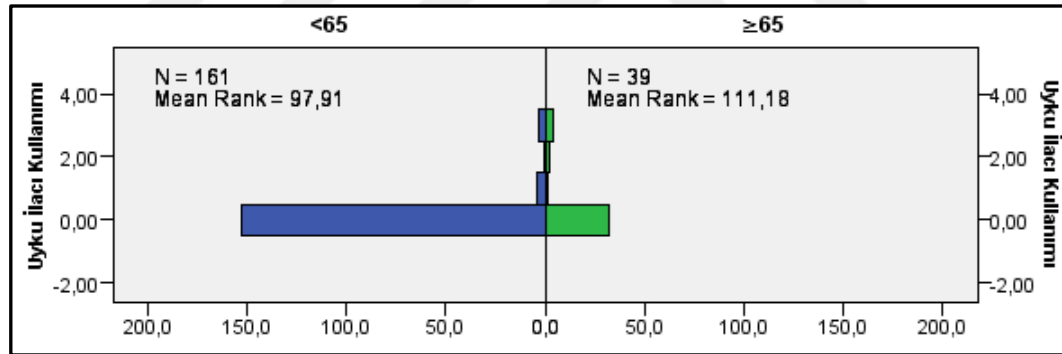
Tablo 5.10’da ise bu kez Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) skorlarının yaş gruplarına göre dağılımlarına yer verilmiştir. Tüm PUKİ skorları arasında yaş gruplarına göre anlamlı farklılık gösteren tek boyut “Uyku İlacı Kullanma” boyutu olmuştur (p=0,005). Bu anlamlı farklılık Grafik 5.1’de de görülmektedir. Bu grafikte, yaş gruplarındaki PUKİ Uyku İlacı Kullanma skorlarının Mann-Whitney U testi dağılımları yer almaktadır. Grafiğin X eksenindeki değerler hasta sayısını, Y eksenindeki değerler ise PUKİ Uyku İlacı Kullanma boyutunun birleşik skorlarını ifade etmektedir. Grafikte yer alan “mean rank (sıra ortalaması)” ifadesi ise, Mann-Whitney U testinin iki grubu karşılaştırırken kullandığı temel parametredir. Bu test, tüm değerleri düşükten yükseğe olacak şekilde sıralar ve sonrasında iki grubu mean-rank parametresine göre karşılaştırır. Buna göre, 65 yaş ve üzeri hastaların uyku ilacı kullanma skorları, 65 yaşın altında olan hastalara göre anlamlı şekilde yüksektir.

Tablo 5.10. Yaş Gruplarına Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Değişkenler	Yaş Grupları		p
	<65	≥65	
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi			
Öznel Uyku Kalitesi	1 (1-1)	1 (1-2)	0,910 ^μ
Uyku Latansı	1 (1-2)	1 (1-3)	0,389 ^μ
Uyku Süresi	0 (0-0)	0 (0-1)	0,403 ^μ
Alışılmış Uyku Etkinliği	0 (0-0)	0 (0-1)	0,244 ^μ
Uyku Bozukluğu	1 (1-1)	1 (1-1)	0,448 ^μ
Uyku İlacı Kullanımı	0 (0-0)	0 (0-0)	0,005^μ
Gündüz İşlev Bozukluğu	0 (0-1)	0 (0-1)	0,896 ^μ
Toplam Skor	3 (3-6)	4 (2-8)	0,585 ^μ
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi Grupları			0,444*
İyi Uyku Kalitesi	104 (64,6)	22 (56,4)	
Kötü Uyku Kalitesi	57 (35,4)	17 (43,6)	

^μ Mann Whitney U test, Med (IQR)

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, n (%)



Grafik 5.1. Yaş gruplarına göre PUKİ Uyku İlacı Kullanımı Skoru

Tablo 5.11 ve Tablo 5.12’de ise ölçek skorlarının medeni duruma göre farklılık gösterip göstermediğine ilişkin yapılan analiz sonuçları görülmektedir. Analiz sonuçlarına göre, hastaların evli veya bekar olmaları ölçek skorları üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmamıştır ($p>0,05$). Evli hastaların HAD anksiyete boyutunda, bekar hastaların ise HAD depresyon boyutunda daha yüksek oranda riskli grupta yer aldıkları görülse de, bu durum istatistiki açıdan anlam ifade etmemektedir. Kötü uyku kalitesine sahip olan hastaların bekar hastalarda daha

yüksek oranda olduğu görülmüş, ancak bu durum da istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 5.11. Medeni Duruma Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)

Değişkenler	Medeni Durum		p
	Evli (n=147)	Bekar (n=53)	
HAD Toplam Skoru	8 (4-15)	8 (3-14)	0,507 ^u
HAD Anksiyete Boyutu	5 (3-9)	3 (2-8)	0,144 ^u
HAD Depresyon Boyutu	3 (1-6)	3 (1-8)	0,796 ^u
HAD Anksiyete Boyutu Grupları			<0,999*
≤10	123 (83,7)	45 (84,9)	
>10	24 (16,3)	8 (15,1)	
HAD Depresyon Boyutu Grupları			0,161*
≤7	123 (83,7)	39 (73,6)	
>7	24 (16,3)	14 (26,4)	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, *n(%)*

Tablo 5.12. Medeni Duruma Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Değişkenler	Medeni Durum		p
	Evli (n=147)	Bekar (n=53)	
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi			
Öznel Uyku Kalitesi	1 (1-1)	1 (1-2)	0,084 ^u
Uyku Latansı	1 (0-2)	1 (1-3)	0,422 ^u
Uyku Süresi	0 (0-0)	0 (0-0)	0,779 ^u
Alışılmış Uyku Etkinliği	0 (0-0)	0 (0-1)	0,121 ^u
Uyku Bozukluğu	1 (1-1)	1 (1-1)	0,955 ^u
Uyku İlacı Kullanımı	0 (0-0)	0 (0-0)	0,208 ^u
Gündüz İşlev Bozukluğu	0 (0-1)	0 (0-1)	0,643 ^u
Toplam Skor	3 (3-7)	4 (3-7)	0,151 ^u
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi Grupları			0,261*
İyi Uyku Kalitesi	96 (65,3)	30 (56,6)	
Kötü Uyku Kalitesi	51 (34,7)	23 (43,4)	

^u Mann Whitney U test, *Med (IQR)*

* Pearson Ki-Kare Testi, *n (%)*

Eğitim durumuna göre ölçek skorlarının dağılımlarının yer aldığı Tablo 5.13 ve Tablo 5.14'e bakıldığında, ortaokul mezunu hastaların HAD ölçek boyutlarında diğer eğitim durumlarına göre daha yüksek oranda riskli grupta yer aldığı anlaşılmaktadır. PUKİ ölçeğinde ise, kötü uykuya sahip olan hastaların birbirine yakın oranlarla ilkökul, ortaokul ve lise mezunu hasta kategorilerinde yoğunlaştığı görülmüştür. Ancak, analiz sonuçları bu farklılıkların istatistiksel bir anlam ifade etmediğini, söz konusu oranların eğitim durumu gruplarında benzer dağılım sergilediğini göstermiştir ($p>0,05$).

Tablo 5.13. Eğitim Durumuna Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)

Değişkenler	Eğitim Durumu					P
	İlkokul Mezunu (n=84)	Ortaokul Mezunu (n=17)	Lise Mezunu (n=49)	Üniversite Mezunu (n=45)	Yüksek Lisans (n=5)	
HAD Toplam Skoru	8,5 (4,5-12)	9 (4-14)	9 (4-18)	7 (3-13)	7 (4-8)	0,485 ^k
HAD Anksiyete Boyutu	4 (2-7)	6 (3-12)	6 (3-10)	4 (3-8)	4 (2-6)	0,174 ^k
HAD Depresyon Boyutu	3 (1-6,5)	2 (1-4)	3 (1-7)	2 (0-5)	2 (1-5)	0,225 ^k
HAD Anksiyete Boyutu Grupları						0,138*
≤10	74 (88,1)	11 (64,7)	39 (79,6)	39 (86,7)	5 (100)	
>10	10 (11,9)	6 (35,3)	10 (20,4)	6 (13,3)	0 (0)	
HAD Depresyon Boyutu Grupları						0,807*
≤7	68 (81)	13 (76,5)	38 (77,6)	38 (84,4)	5 (100)	
>7	16 (19)	4 (23,5)	11 (22,4)	7 (15,6)	0 (0)	

^k Kruskal-Wallis H Test, *Med (IQR)*

* Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, *n (%)*

Tablo 5.14. Eğitim Durumuna Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Değişkenler	Eğitim Durumu					P
	İlkokul Mezunu (n=84)	Ortaokul Mezunu (n=17)	Lise Mezunu (n=49)	Üniversite Mezunu (n=45)	Yüksek Lisans (n=5)	
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi						
Öznel Uyku Kalitesi	1 (1-2)	1 (0-1)	1 (1-1)	1 (1-2)	7 (4-8)	0,200 ^ķ
Uyku Latansı	1 (1-2)	1 (0-3)	1 (1-2)	1 (0-2)	4 (2-6)	0,793 ^ķ
Uyku Süresi	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-1)	2 (1-5)	0,621 ^ķ
Alışılmış Uyku Etkinliği	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1 (1-1)	0,805 ^ķ
Uyku Bozukluğu	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (0-2)	0,744 ^ķ
Uyku İlacı Kullanımı	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,166 ^ķ
Gündüz İşlev Bozukluğu	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0,962 ^ķ
Toplam Skor	4 (3-6,5)	3 (2-7)	3 (2-7)	4 (3-7)	1 (1-1)	0,623 ^ķ
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi Grupları						0,988*
İyi Uyku Kalitesi	53 (63,1)	11 (64,7)	32 (65,3)	27 (60)	3 (60)	
Kötü Uyku Kalitesi	31 (36,9)	6 (35,3)	17 (34,7)	18 (40)	2 (40)	

^ķ Kruskal-Wallis H Test, Med (IQR)

* Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, n (%)

Eğitim durumunda olduğu gibi, meslek gruplarında da ölçek skorları benzer skorlar ve dağılımlar göstermiştir ($p>0,05$). HAD anksiyete boyutunda riskli grupta yer alan hastaların Memur sınıfında, HAD depresyon boyutunda riskli grupta yer alan hastaların ise işçi sınıfında diğer meslek gruplarına göre daha yüksek oranlar gösterdiği görülmektedir (Tablo 5.15). Kötü uyku kalitesi ise, emekli sınıfında en yüksek oranına ulaşmıştır. Analiz sonuçları, bu dağılımların istatistiksel açıdan benzer olduğunu ifade etmektedir.

Tablo 5.15. Mesleğe Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)

Değişkenler	Meslek					P
	Ev Hanımı (n=106)	Memur (n=14)	İşçi (n=7)	Emekli (n=24)	Diğer (n=49)	
HAD Toplam Skoru	8,5 (4,5-12)	9 (4-14)	9 (4-18)	7 (3-13)	7 (4-8)	0,630 ^k
HAD Anksiyete Boyutu	4 (2-7)	6 (3-12)	6 (3-10)	4 (3-8)	4 (2-6)	0,180 ^k
HAD Depresyon Boyutu	3 (1-6,5)	2 (1-4)	3 (1-7)	2 (0-5)	2 (1-5)	0,818 ^k
HAD Anksiyete Boyutu Grupları						0,925*
≤10	90 (84,9)	11 (78,6)	6 (85,7)	21 (87,5)	40 (81,6)	
>10	16 (15,1)	3 (21,4)	1 (14,3)	3 (12,5)	9 (18,4)	
HAD Depresyon Boyutu Grupları						0,788*
≤7	84 (79,2)	11 (78,6)	5 (71,4)	20 (83,3)	42 (85,7)	
>7	22 (20,8)	3 (21,4)	2 (28,6)	4 (16,7)	7 (14,3)	

^k Kruskal-Wallis H Test, *Med (IQR)** Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, *n (%)***Tablo 5.16.** Mesleğe Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Değişkenler	Eğitim Durumu					P
	Ev Hanımı (n=106)	Memur (n=14)	İşçi (n=7)	Emekli (n=24)	Diğer (n=49)	
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi						
Öznel Uyku Kalitesi	1 (1-2)	1 (0-1)	1 (1-1)	1 (1-2)	7 (4-8)	0,306 ^k
Uyku Latansı	1 (1-2)	1 (0-3)	1 (1-2)	1 (0-2)	4 (2-6)	0,810 ^k
Uyku Süresi	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-1)	2 (1-5)	0,274 ^k
Alışılmış Uyku Etkinliği	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1 (1-1)	0,786 ^k
Uyku Bozukluğu	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (0-2)	0,649 ^k
Uyku İlacı Kullanımı	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,936 ^k
Gündüz İşlev Bozukluğu	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0,588 ^k
Toplam Skor	4 (3-6,5)	3 (2-7)	3 (2-7)	4 (3-7)	1 (1-1)	0,956 ^k
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi Grupları						0,569*
İyi Uyku Kalitesi	72 (67,9)	9 (64,3)	4 (57,1)	13 (54,2)	28 (57,1)	
Kötü Uyku Kalitesi	34 (32,1)	5 (35,7)	3 (42,9)	11 (45,8)	21 (42,9)	

^kKruskal-Wallis H Test, *Med (IQR)**Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, *n (%)*

Ölçek skorlarının ve değerlendirmelerinin anlamlı farklılık göstermediği bir diğer değişken hastalık evresidir. HAD anksiyete boyutunda riskli grupta yer alan hastaların oranı üç hastalık evresinde birbirine çok yakın değerler aldığı ve en fazla riskli hastanın Evre 2’de olduğu anlaşılmıştır. HAD depresyon boyutunda ise riskli hastaların en fazla görüldüğü evre Evre 1’dir (Tablo 5.17). Kötü uyku kalitesine sahip olan hastaların da hastalık evresine göre oldukça benzer oranlar aldığı ve Evre 1’de yer alan hastaların diğer evredeki hastalara göre daha yüksek oranda kötü uyku kalitesine sahip oldukları anlaşılmıştır (Tablo 5.18). Ancak analiz sonuçlarına göre söz konusu farklılıklar istatistiki açıdan bir anlam ifade etmemektedir ($p>0,05$).

Tablo 5.17. Hastalık Evresine Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)

Değişkenler	Hastalık Evresi			P
	Evre 1 (n=50)	Evre 2 (n=103)	Evre 3 (n=47)	
HAD Toplam Skoru	8,5 (3-16)	8 (4-13)	7 (4-15)	0,569 ^k
HAD Anksiyete Boyutu	5 (3-8)	5 (3-9)	4 (1-9)	0,254 ^k
HAD Depresyon Boyutu	3 (1-8)	3 (1-5)	3 (1-6)	0,950 ^k
HAD Anksiyete Boyutu Grupları				0,969*
≤10	42 (84)	86 (83,5)	40 (85,1)	
>10	8 (16)	17 (16,5)	7 (14,9)	
HAD Depresyon Boyutu Grupları				0,345*
≤7	37 (74)	86 (83,5)	39 (83)	
>7	13 (26)	17 (16,5)	8 (17)	

^k Kruskal-Wallis H Test, *Med (IQR)*

* Pearson Ki-Kare Testi, *n (%)*

Tablo 5.18. Hastalık Evresine Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Değişkenler	Hastalık Evresi			P
	Evre 1 (n=50)	Evre 2 (n=103)	Evre 3 (n=47)	
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi				
Öznel Uyku Kalitesi	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-2)	0,771 ^k
Uyku Latansı	1 (1-3)	1 (0-2)	1 (0-2)	0,420 ^k
Uyku Süresi	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,397 ^k
Alışılmış Uyku Etkinliği	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,672 ^k
Uyku Bozukluğu	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	0,816 ^k
Uyku İlacı Kullanımı	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,523 ^k
Gündüz İşlev Bozukluğu	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,729 ^k
Toplam Skor	4 (3-7)	3 (3-7)	4 (3-6)	0,714 ^k
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi Grupları				0,692*
İyi Uyku Kalitesi	29 (58)	67 (65)	30 (63,8)	
Kötü Uyku Kalitesi	21 (42)	36 (35)	17 (36,2)	

^k Kruskal-Wallis H Test, Med (IQR)

* Pearson Ki-Kare Testi, n (%)

Tablo 5.19’da yer alan analiz sonuçlarına göre kemoterapi öyküsünün varlığı Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği skorları üzerinden anlamlı bir farklılık yaratmamıştır ($p>0,05$). Anlamlı bir farklılık saptanmamış olsa da, tabloda yer alan dağılımlar incelendiğinde, HAD anksiyete risk grubunda olan hastaların kemoterapi öyküsü olan ve olmayan hasta gruplarında benzer olduğu, HAD depresyon boyutunda riskli grupta yer alan hastaların ise kemoterapi öyküsü olmayan hastalarda daha yüksek olduğu görülmektedir.

Tablo 5.19. Kemoterapi Öyküsü Varlığına Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)

Değişkenler	Kemoterapi Öyküsü		p
	Var (n=155)	Yok (n=45)	
HAD Toplam Skoru	7 (4-14)	9 (6-16)	0,174 ^u
HAD Anksiyete Boyutu	4 (2-9)	6 (3-8)	0,476 ^u
HAD Depresyon Boyutu	3 (1-6)	3 (1-8)	0,157 ^u
HAD Anksiyete Boyutu Grupları			>0,999*
≤10	130 (83,9)	38 (84,4)	
>10	25 (16,1)	7 (15,6)	
HAD Depresyon Boyutu Grupları			0,088*
≤7	130 (83,9)	32 (71,1)	
>7	25 (16,1)	13 (28,9)	

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, n (%)

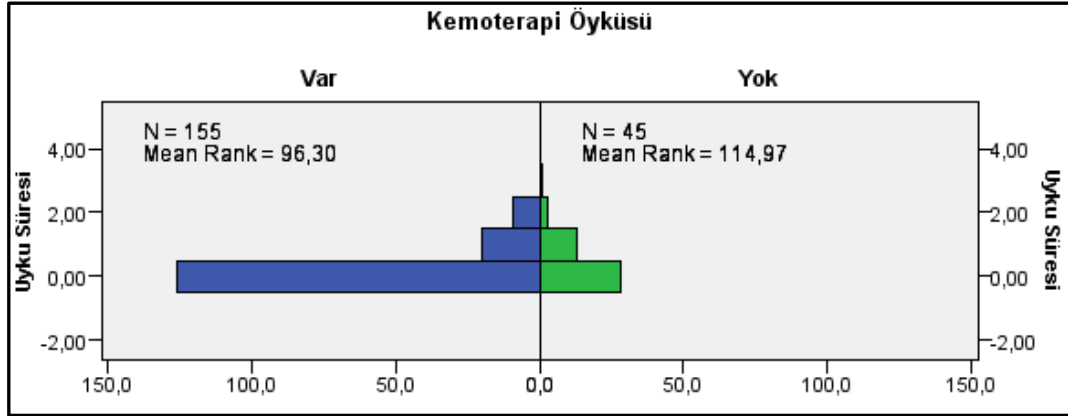
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) boyutlarından Uyku Süresi boyutu kemoterapi varlığına göre anlamlı farklılığın görüldüğü tek boyut olmuştur (p=0,009; Tablo 5.20). Kemoterapi öyküsü olmayan hastaların uyku süreleri, kemoterapi almış hastalara göre daha yüksektir (Grafik 5.2).

Tablo 5.20. Kemoterapi Öyküsü Varlığına Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Değişkenler	Kemoterapi Öyküsü		p
	Var (n=155)	Yok (n=45)	
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi			
Öznel Uyku Kalitesi	1 (1-1)	1 (1-2)	0,437 ^u
Uyku Latansı	1 (1-2)	1 (1-3)	0,119 ^u
Uyku Süresi	0 (0-0)	0 (0-1)	0,009^u
Alışılmış Uyku Etkinliği	0 (0-0)	0 (0-0)	0,385 ^u
Uyku Bozukluğu	1 (1-1)	1 (1-1)	0,684 ^u
Uyku İlacı Kullanımı	0 (0-0)	0 (0-0)	0,269 ^u
Gündüz İşlev Bozukluğu	0 (0-1)	0 (0-1)	0,583 ^u
Toplam Skor	3 (3-6)	4 (3-8)	0,220 ^u
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi Grupları			0,240*
İyi Uyku Kalitesi	101 (65,2)	25 (55,6)	
Kötü Uyku Kalitesi	54 (34,8)	20 (44,4)	

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)

* Pearson Ki-Kare Testi, n (%)



Grafik 5.2. Kemoterapi Öyküsü Varlığına Göre PUKİ Uyku Süresi

Ölçek skorlarının radyoterapi öyküsü varlığına göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediği de incelenmiş ve analiz sonuçları Tablo 5.21 ve Tablo 5.22’de sunulmuştur. Analiz sonuçlarına göre, ölçek skorları radyoterapi varlığına göre benzer değerler almıştır ($p>0,05$). HAD ölçeği boyutlarında, kemoterapi varlığına ilişkin analizlerdekine benzer bir sonuç ve dağılım ortaya çıkmıştır. HAD anksiyete boyutu risk grubunda yer alan hastaların oranı, radyoterapi öyküsü olan hastalarda, radyoterapi almamış hastalara göre az bir farkla daha yüksek çıkmıştır. HAD depresyon boyutu risk grubunda yer alan hastalar ise, radyoterapi öyküsü olmayan hastalarda daha yüksek orana sahiptir. Radyoterapi öyküsü olan hastalarda kötü uyku kalitesine rastlanma oranı da radyoterapi almayanlara göre yüksek çıkmıştır. Ancak farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Tablo 5.21. Radyoterapi Öyküsü Varlığına Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)

Değişkenler	Radyoterapi Öyküsü		p
	Var (n=165)	Yok (n=35)	
HAD Toplam Skoru	8 (4-14)	5 (3-15)	0,305 ^u
HAD Anksiyete Boyutu	6 (2-9)	3 (2-6)	0,107 ^u
HAD Depresyon Boyutu	3 (1-6)	2 (1-9)	0,770 ^u
HAD Anksiyete Boyutu Grupları			0,960*
≤10	138 (83,6)	30 (85,7)	
>10	27 (16,4)	5 (14,3)	
HAD Depresyon Boyutu Grupları			0,176*
≤7	137 (83)	25 (71,4)	
>7	28 (17)	10 (28,6)	

^u Mann Whitney U test, *Med (IQR)*

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, *n (%)*

Tablo 5.22. Radyoterapi Öyküsü Varlığına Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Değişkenler	Radyoterapi Öyküsü		p
	Var (n=165)	Yok (n=35)	
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi			
Öznel Uyku Kalitesi	1 (1-1)	1 (1-1)	0,737 ^u
Uyku Latansı	1 (1-2)	1 (1-3)	0,617 ^u
Uyku Süresi	0 (0-0)	0 (0-0)	0,510 ^u
Alışılmış Uyku Etkinliği	0 (0-0)	0 (0-0)	0,344 ^u
Uyku Bozukluğu	1 (1-1)	1 (1-1)	0,736 ^u
Uyku İlacı Kullanımı	0 (0-0)	0 (0-0)	0,727 ^u
Gündüz İşlev Bozukluğu	0 (0-1)	0 (0-1)	0,497 ^u
Toplam Skor	4 (3-7)	3 (2-6)	0,533 ^u
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi Grupları			0,576*
İyi Uyku Kalitesi	102 (61,8)	24 (68,6)	
Kötü Uyku Kalitesi	63 (38,2)	11 (31,4)	

^u Mann Whitney U test, *Med (IQR)*

* Pearson Ki-Kare Testi, *n (%)*

Hastaların endokrin tedavi kullanım sürelerine göre ölçek skorları analiz edilmiş ve analiz sonuçları Tablo 5.23 ve Tablo 5.24'te sunulmuştur. HAD anksiyete boyutu risk grubunda yer alan hastalar yoğunlukla 1 ile 3 yıl aralığında endokrin tedavi almış hastalarda, HAD depresyon boyutu risk grubunda yer alan hastalar ise yoğunlukla 1 yıldan daha kısa süredir endokrin tedavi gören hastalarda görülmüştür. Endokrin tedavi kullanım süresi 1 ile 3 yıl arasında olan hastalarda kötü uyku kalitesine rastlama sıklığı da yine diğer endokrin tedavi kullanım süresi kategorilerine göre yüksek çıkmıştır. Ancak tablolarda yer alan analiz sonuçları, endokrin tedavi kullanım süresine göre ölçek skorlarında ve değerlendirmelerinde görülen bu farklılıkların anlamlı olmadığını işaret etmektedir ($p>0,05$).

Tablo 5.23. Endokrin Tedavi Kullanım Süresine Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)

Değişkenler	Endokrin Tedavi Kullanım Süresi				P
	<1 Yıl (n=39)	1-3 Yıl (n=33)	3-5 Yıl (n=61)	>5 Yıl (n=67)	
HAD Toplam Skoru	10 (3-16)	11 (5-18)	6 (4-12)	7 (4-14)	0,228 ^k
HAD Anksiyete Boyutu	6 (2-9)	7 (4-11)	4 (2-8)	4 (2-7)	0,072 ^k
HAD Depresyon Boyutu	3 (1-7)	3 (1-7)	2 (1-5)	3 (1-7)	0,584 ^k
HAD Anksiyete Boyutu Grupları					0,182*
≤10	33 (84,6)	24 (72,7)	55 (90,2)	56 (83,6)	
>10	6 (15,4)	9 (27,3)	6 (9,8)	11 (16,4)	
HAD Depresyon Boyutu Grupları					0,742*
≤7	30 (76,9)	26 (78,8)	52 (85,2)	54 (80,6)	
>7	9 (23,1)	7 (21,2)	9 (14,8)	13 (19,4)	

^k Kruskal-Wallis H Test, *Med (IQR)*

* Pearson Ki-Kare Testi, *n (%)*

Tablo 5.24. Endokrin Tedavi Kullanım Süresine Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Değişkenler	Endokrin Tedavi Kullanım Süresi				p
	<1 Yıl (n=39)	1-3 Yıl (n=33)	3-5 Yıl (n=61)	>5 Yıl (n=67)	
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi					
Öznel Uyku Kalitesi	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-1)	0,751 ^k
Uyku Latansı	1 (0-3)	1 (1-3)	1 (0-2)	1 (1-2)	0,886 ^k
Uyku Süresi	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,974 ^k
Alışılmış Uyku Etkinliği	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,981 ^k
Uyku Bozukluğu	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	0,292 ^k
Uyku İlacı Kullanımı	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,518 ^k
Gündüz İşlev Bozukluğu	0 (0-1)	1 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,075 ^k
Toplam Skor	3 (2-7)	4 (3-7)	3 (2-6)	4 (3-6)	0,472 ^k
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi Grupları					0,302*
İyi Uyku Kalitesi	23 (59)	17 (51,5)	43 (70,5)	43 (64,2)	
Kötü Uyku Kalitesi	16 (41)	16 (48,5)	18 (29,5)	24 (35,8)	

^k Kruskal-Wallis H Test, Med (IQR)

* Pearson Ki-Kare Testi, n (%)

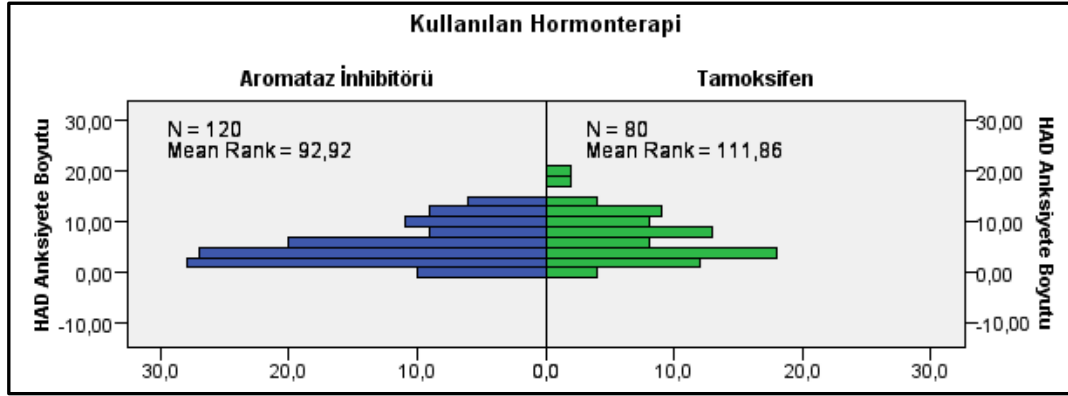
AD Anksiyete boyutu skoru endokrin tedavi türü olana tamoksifen tercih edilen hastalarda [5,5(3-10)], aromataz inhibitörü kullanılan hastalara [4(2-7,5)] göre istatistiki açıdan anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır (p=0,023; Tablo 5.25; Grafik 5.3). Tablo 5.25'te yer alan diğer HAD ölçeği skor ve değerlendirmeleri ise kullanılan endokrin tedavi türüne göre benzer bulunmuştur (p>0,05).

Tablo 5.25. Tamoksifen ve Aromataz İnhibitörü Kullanımına Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)

Değişkenler	Kullanılan Endokrin Tedavi Türü		p
	Tamoksifen (n=80)	Aromataz İnhibitörü (n=120)	
HAD Toplam Skoru	7 (4-15)	8 (4-14)	0,517 ^u
HAD Anksiyete Boyutu	5,5 (3-10)	4 (2-7,5)	0,023^u
HAD Depresyon Boyutu	2 (1-5)	3 (1-6,5)	0,172 ^u
HAD Anksiyete Boyutu Grupları			0,145*
≤10	63 (78,8)	105 (87,5)	
>10	17 (21,3)	15 (12,5)	
HAD Depresyon Boyutu Grupları			0,797*
≤7	66 (82,5)	96 (80)	
>7	14 (17,5)	24 (20)	

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, n (%)



Grafik 5.3. Kullanılan Endokrin Tedavi Türüne Göre HAD Anksiyete Boyutu

Kullanılan endokrin tedavi türünün PUKİ skorları üzerinde ise herhangi bir anlamlı fark yaratmadığı anlaşılmıştır ($p>0,05$; Tablo 5.26). Her ne kadar, tamoksifen tercih edilen hastaların kötü uyku kalitesine sahip olma yüzdeleri (%37,5), aromataz inhibitörü kullanılan hastalara (%36,7) göre yüksek görülse de, bu farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p=0,905$)

Tablo 5.26. Tamoksifen ve Aromataz İnhibitörü Kullanımına Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Değişkenler	Kullanılan Endokrin Tedavi Türü		P
	Tamoksifen (n=80)	Aromataz İnhibitörü (n=120)	
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi			
Öznel Uyku Kalitesi	1 (1-1)	1 (1-1,5)	0,610 ^u
Uyku Latansı	1 (1-2)	1 (0-2)	0,268 ^u
Uyku Süresi	0 (0-1)	0 (0-0)	0,329 ^u
Alışılmış Uyku Etkinliği	0 (0-0)	0 (0-0)	0,986 ^u
Uyku Bozukluğu	1 (1-1)	1 (1-1)	0,162 ^u
Uyku İlacı Kullanımı	0 (0-0)	0 (0-0)	0,555 ^u
Gündüz İşlev Bozukluğu	0 (0-1)	0 (0-1)	0,142 ^u
Toplam Skor	4 (3-7)	3 (2-6)	0,289 ^u
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi Grupları			0,905*
İyi Uyku Kalitesi	50 (62,5)	76 (63,3)	
Kötü Uyku Kalitesi	30 (37,5)	44 (36,7)	

^uMann Whitney U test, Med (IQR)

*Pearson Ki-Kare Testi, n (%)

Çalışmada yer alan hastalar kullanılan endokrin tedavi türüne göre dört gruba ayrılmış ve sadece tamoksifen kullanılan, sadece aromataz inhibitörü kullanılan, tamoksifen ve GNRH birlikte kullanılan ve aromataz inhibitörü ve GNRH birlikte kullanılan hastalardan oluşan söz konusu dört grupta ölçek skorları karşılaştırılmıştır. Tablo 5.27’de görülen HAD ölçek skorları ve Tablo 5.28’de görülen PUKİ skorları kullanılan endokrin tedavi türüne göre ortaya çıkan bu dört grupta istatistiksel olarak benzer değerler almıştır ($p>0,05$). Tablolara bakıldığında, sadece tamoksifen kullanan hastalarda HAD anksiyete boyutu risk grubunda olma oranının diğer endokrin tedavi türlerinin kullanıldığı hastalara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. HAD depresyon boyutu risk grubunda yer alma sıklığı ise sadece aromataz inhibitörü tercih edilen hastalarda daha yüksek çıkmıştır. Kötü uyku kalitesi görülme sıklığı ise tamoksifen ve GNRH birlikte kullanılan hastalarda daha yüksektir. Ancak bu farklılıklar anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 5.27. Kullanılan Endokrin Tedavi Türüne Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)

Değişkenler	Kullanılan Endokrin Tedavi Türü				p
	Sadece Tamoksifen (n=56)	Sadece Aromataz İnhibitörü (n=111)	Tamoksifen ve GNRH (n=24)	Aromataz İnhibitörü ve GNRH (n=9)	
HAD Toplam Skoru	7 (4,5-15)	8 (4-14)	8,5 (4-13)	7 (4-14)	0,936 ^k
HAD Anksiyete Boyutu	5 (3-10,5)	4 (2-7)	6,5 (3-8,5)	6 (3-9)	0,091 ^k
HAD Depresyon Boyutu	1 (1-5)	3 (1-7)	3 (1,5-5)	2 (1-5)	0,208 ^k
HAD Anksiyete Boyutu Grupları					0,212*
≤10	42 (75)	97 (87,4)	21 (87,5)	8 (88,9)	
>10	14 (25)	14 (12,6)	3 (12,5)	1 (11,1)	
HAD Depresyon Boyutu Grupları					0,844*
≤7	45 (80,4)	88 (79,3)	21 (87,5)	8 (88,9)	
>7	11 (19,6)	23 (20,7)	3 (12,5)	1 (11,1)	

^k Kruskal-Wallis H Test, Med (IQR)

* Pearson Ki-Kare Testi, Fisher’s Freeman Halton Exact Test, n (%)

Tablo 5.28. Kullanılan Endokrin Tedavi Türüne Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Değişkenler	Kullanılan Endokrin Tedavi Türü				p
	Sadece Tamoksifen (n=56)	Sadece Aromataz İnhibitörü (n=111)	Tamoksifen ve GNRH (n=24)	Aromataz İnhibitörü ve GNRH (n=9)	
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi					
Öznel Uyku Kalitesi	1 (1-1)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-1)	0,733 ^k
Uyku Latansı	1 (1-2)	1 (0-2)	1 (0,5-3)	1 (0-1)	0,508 ^k
Uyku Süresi	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	0,511 ^k
Alışılmış Uyku Etkinliği	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0,5)	0 (0-0)	0,774 ^k
Uyku Bozukluğu	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	0,199 ^k
Uyku İlacı Kullanımı	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,368 ^k
Gündüz İşlev Bozukluğu	0 (0-1)	0 (0-1)	1 (0-1)	0 (0-0)	0,219 ^k
Toplam Skor	3 (3-6,5)	3 (2-6)	4 (3-8)	3 (2-5)	0,458 ^k
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi Grupları					0,770*
İyi Uyku Kalitesi	37 (66,1)	70 (63,1)	13 (54,2)	6 (66,7)	
Kötü Uyku Kalitesi	19 (33,9)	41 (36,9)	11 (45,8)	3 (33,3)	

^k Kruskal-Wallis H Test, Med (IQR)

* Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, n (%)

Ek hastalığı olan hastaların HAD anksiyete ve HAD depresyon boyutlarında risk grubunda olma sıklıkları, ek hastalığı olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak, Tablo 5.29'da görülen analiz sonuçları, iki grup arasındaki bu farklılığın istatistiki açıdan anlamlı olmadığını göstermiştir ($p>0,05$).

Tablo 5.29. Ek Hastalık Varlığına Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)

Değişkenler	Ek Hastalık		P
	Var (n=105)	Yok (n=95)	
HAD Toplam Skoru	9 (4-15)	7 (4-14)	0,750 ^u
HAD Anksiyete Boyutu	5 (2-9)	4 (2-9)	0,975 ^u
HAD Depresyon Boyutu	3 (1-7)	3 (1-5)	0,880 ^u
HAD Anksiyete Boyutu Grupları			0,511*
≤10	86 (81,9)	82 (86,3)	
>10	19 (18,1)	13 (13,7)	
HAD Depresyon Boyutu Grupları			0,576*
≤7	83 (79)	79 (83,2)	
>7	22 (21)	16 (16,8)	

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, n (%)

Tablo 5.30’da yer alan PUKİ skorları arasında ek hastalık varlığına göre anlamlı farklılık gösteren bir parametre bulunmamaktadır ($p>0,05$). Ek hastalığı olan hastalarda kötü uyku kalitesi görülme sıklığı, ek hastalığı olmayanlara göre yüksek görölse de, bu istatistiksel açıdan bir anlam ifade etmemektedir.

Tablo 5.30. Ek Hastalık Varlığına Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Değişkenler	Ek Hastalık		p
	Var (n=105)	Yok (n=95)	
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi			
Öznel Uyku Kalitesi	1 (1-2)	1 (1-1)	0,911 ^u
Uyku Latansı	1 (1-2)	1 (0-2)	0,256 ^u
Uyku Süresi	0 (0-0)	0 (0-1)	0,504 ^u
Alışılmış Uyku Etkinliği	0 (0-0)	0 (0-0)	0,467 ^u
Uyku Bozukluğu	1 (1-1)	1 (1-1)	0,950 ^u
Uyku İlacı Kullanımı	0 (0-0)	0 (0-0)	0,488 ^u
Gündüz İşlev Bozukluğu	0 (0-1)	0 (0-1)	0,245 ^u
Toplam Skor	3 (3-7)	3 (3-6)	0,676 ^u
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi Grupları			0,224*
İyi Uyku Kalitesi	62 (59)	64 (67,4)	
Kötü Uyku Kalitesi	43 (41)	31 (32,6)	

^u Mann Whitney U test, *Med (IQR)*

* Pearson Ki-Kare Testi, *n (%)*

Diyabetes Mellitus (DM) tanısı konan hastalarda ölçek skorlarının, DM tanısı konmayan hastalara göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğine ilişkin yapılan analiz sonuçları Tablo 5.31 ve Tablo 5.32’de görülmektedir. Tablo 5.31’de yer alan sonuçlara göre, HAD ölçek skorları DM varlığından etkilenmemektedir. DM görülen hastaların her iki HAD boyutunda da riskli grupta olma sıklıklarının DM tanısı olmayanlara göre yüksek olması, istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 5.31. Diyabetes Mellitus Varlığına Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)

Değişkenler	Diyabetes Mellitus		P
	Var (n=38)	Yok (n=162)	
HAD Toplam Skoru	9 (3-18)	7,5 (4-13)	0,721 ^u
HAD Anksiyete Boyutu	5,5 (2-9)	4 (2-8)	0,564 ^u
HAD Depresyon Boyutu	3 (1-7)	3 (1-6)	0,811 ^u
HAD Anksiyete Boyutu Grupları			0,234*
≤10	29 (76,3)	139 (85,8)	
>10	9 (23,7)	23 (14,2)	
HAD Depresyon Boyutu Grupları			0,898*
≤7	30 (78,9)	132 (81,5)	
>7	8 (21,1)	30 (18,5)	

^u Mann Whitney U test, *Med (IQR)*

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, *n (%)*

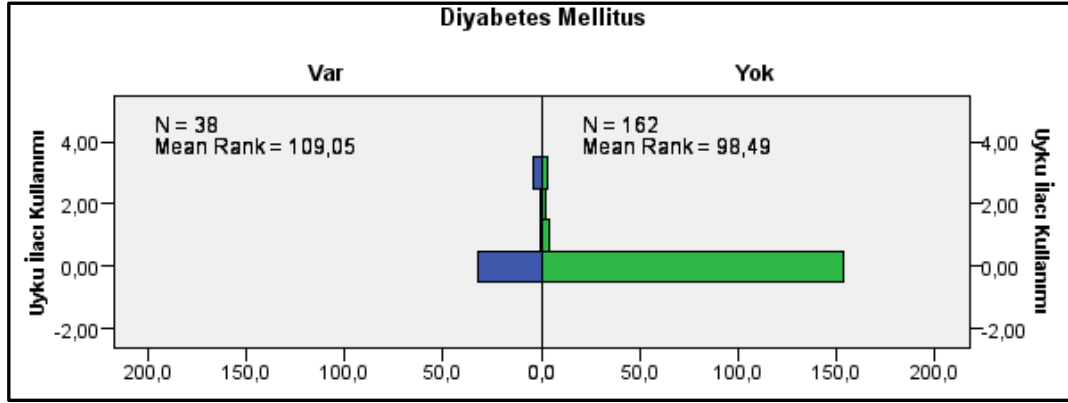
PUKİ skorlarında ise, uyku ilacı kullanımı boyutunun ($p=0,027$) ve PUKİ genel değerlendirmesinin ($p=0,042$) Diyabetes Mellitus varlığında anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür. DM tanısı olan hastaların uyku ilacı kullanımı skorları, DM görülmeyenlere göre anlamlı şekilde yüksektir (Grafik 4.4). Aynı şekilde, DM tanısı alan hastalarda kötü uyku kalitesinin görülme sıklığı (%52,6), tanı almayan hastalara (%33,3) göre anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır.

Tablo 5.32. Diyabetes Mellitus Varlığına Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Değişkenler	Diyabetes Mellitus		P
	Var (n=38)	Yok (n=162)	
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi			
Öznel Uyku Kalitesi	1 (1-2)	1 (1-1)	0,089 ^u
Uyku Latansı	1 (1-3)	1 (0-2)	0,125 ^u
Uyku Süresi	0 (0-0)	0 (0-0)	0,807 ^u
Alışılmış Uyku Etkinliği	0 (0-1)	0 (0-0)	0,075 ^u
Uyku Bozukluğu	1 (1-1)	1 (1-1)	0,172 ^u
Uyku İlacı Kullanımı	0 (0-0)	0 (0-0)	0,027^u
Gündüz İşlev Bozukluğu	0 (0-1)	0 (0-1)	0,358 ^u
Toplam Skor	5 (3-8)	3 (3-6)	0,065 ^u
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi Grupları			0,042*
İyi Uyku Kalitesi	18 (47,4)	108 (66,7)	
Kötü Uyku Kalitesi	20 (52,6)	54 (33,3)	

^u Mann Whitney U test, *Med (IQR)*

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, *n (%)*



Grafik 5.4. Diyabetes Mellitus Varlığına Göre PUKİ Uyku İlacı Kullanımı Skoru

Hipertansiyon varlığına göre HAD ölçeği çerçevesinde yapılan analiz sonuçlarında da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hipertansiyon tanısı alan hastalarda HAD depresyon boyutu risk grubunda olma oranı daha yüksekken, HAD anksiyete boyutu risk grubunda olma sıklığı hipertansiyon tanısı almayan hastalarda daha yüksektir. Ancak bu farklılıkların istatistiki açıdan bir anlamı yoktur (Tablo 5.33).

Tablo 5.33. Hipertansiyon Varlığına Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)

Değişkenler	Hipertansiyon		P
	Var (n=39)	Yok (n=161)	
HAD Toplam Skoru	9 (4-15)	8 (4-14)	0,694 ^u
HAD Anksiyete Boyutu	4 (2-7)	5 (2-9)	0,735 ^u
HAD Depresyon Boyutu	3 (1-8)	3 (1-6)	0,304 ^u
HAD Anksiyete Boyutu Grupları			0,719*
≤10	34 (87,2)	134 (83,2)	
>10	5 (12,8)	27 (16,8)	
HAD Depresyon Boyutu Grupları			0,342*
≤7	29 (74,4)	133 (82,6)	
>7	10 (25,6)	28 (17,4)	

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, n (%)

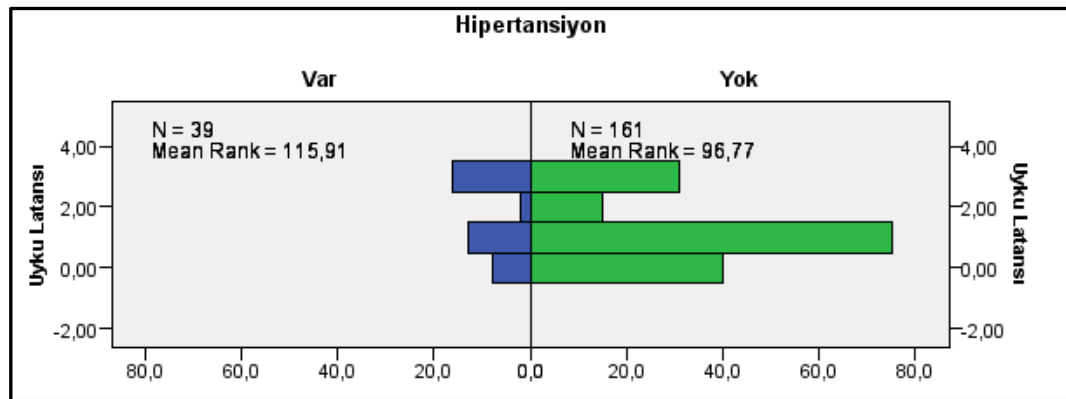
Hipertansiyon (HT) tanısı alan hastaların uyku latansı skoru, HT tanısı almayanlara göre anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,049$; Tablo 5.34, Grafik 5.5). Tablo 5.34'te görülen diğer PUKİ skorları ve PUKİ genel değerlendirmesi ise HT varlığına göre herhangi bir anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Tablo 5.34. Hipertansiyon Varlığına Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Değişkenler	Hipertansiyon		p
	Var (n=39)	Yok (n=161)	
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi			
Öznel Uyku Kalitesi	1 (1-2)	1 (1-1)	0,447 ^µ
Uyku Latansı	1 (1-3)	1 (1-2)	0,049^µ
Uyku Süresi	0 (0-0)	0 (0-0)	0,890 ^µ
Alışılmış Uyku Etkinliği	0 (0-0)	0 (0-0)	0,359 ^µ
Uyku Bozukluğu	1 (1-1)	1 (1-1)	0,781 ^µ
Uyku İlacı Kullanımı	0 (0-0)	0 (0-0)	0,149 ^µ
Gündüz İşlev Bozukluğu	0 (0-1)	0 (0-1)	0,283 ^µ
Toplam Skor	5 (3-8)	3 (3-6)	0,166 ^µ
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi Grupları			0,061*
İyi Uyku Kalitesi	19 (48,7)	107 (66,5)	
Kötü Uyku Kalitesi	20 (51,3)	54 (33,5)	

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, n (%)



Grafik 5.5. Hipertansiyon Varlığına Göre PUKİ Uyku İlacı Kullanımı Skoru

Koroner Arter Hastalığı (KAH) varlığında ölçek skorlarının karşılaştırıldığı analiz sonuçları Tablo 5.35 ve Tablo 5.36’da görülmektedir. KAH tanısı alan hastalarda HAD depresyon boyutu risk grubunda olma sıklığı ve kötü uyku kalitesi görülme oranı KAH görülmeyen hastalara göre daha yüksektir. KAH tanısı almayan hastalarda ise HAD anksiyete boyutu risk grubunda olma sıklığı daha yüksektir. Ancak bu farklılıklar istatistiki açıdan bir anlam ifade etmemektedir ($p>0,05$).

Tablo 5.35. Koroner Arter Hastalığı Varlığına Göre Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)

Değişkenler	Koroner Arter Hastalığı		p
	Var (n=15)	Yok (n=185)	
HAD Toplam Skoru	9 (5-15)	8 (4-14)	0,459 ^u
HAD Anksiyete Boyutu	4 (2-6)	5 (2-9)	0,713 ^u
HAD Depresyon Boyutu	3 (3-10)	3 (1-6)	0,121 ^u
HAD Anksiyete Boyutu Grupları			0,473*
≤10	14 (93,3)	154 (83,2)	
>10	1 (6,7)	31 (16,8)	
HAD Depresyon Boyutu Grupları			0,492*
≤7	11 (73,3)	151 (81,6)	
>7	4 (26,7)	34 (18,4)	

^u Mann Whitney U test, *Med (IQR)*

* Pearson Ki-Kare Testi, Fisher’s Exact Test, *n (%)*

Tablo 5.36. Koroner Arter Hastalığı Varlığına Göre Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Değişkenler	Koroner Arter Hastalığı		p
	Var (n=15)	Yok (n=185)	
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi			
Özel Uyku Kalitesi	1 (1-2)	1 (1-1)	0,961 ^u
Uyku Latansı	1 (1-3)	1 (1-2)	0,246 ^u
Uyku Süresi	0 (0-1)	0 (0-0)	0,360 ^u
Alışılmış Uyku Etkinliği	0 (0-1)	0 (0-0)	0,475 ^u
Uyku Bozukluğu	1 (1-1)	1 (1-1)	0,632 ^u
Uyku İlacı Kullanımı	0 (0-0)	0 (0-0)	0,358 ^u
Gündüz İşlev Bozukluğu	0 (0-1)	0 (0-1)	0,888 ^u
Toplam Skor	4 (3-9)	3 (3-6)	0,457 ^u
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi Grupları			>0,999*
İyi Uyku Kalitesi	9 (60)	117 (63,2)	
Kötü Uyku Kalitesi	6 (40)	68 (36,8)	

^u Mann Whitney U test, *Med (IQR)*

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, *n (%)*

Son olarak, belirli parametrelere göre antidepresan kullanımının anlamlı şekilde farklılaşıp farklılaşmadığına ilişkin analizler yapılmış ve analiz sonuçları Tablo 5.37’de gösterilmiştir. Tabloda yer alan parametreler arasında kullanılan endokrin tedavi türünün antidepresan kullanımı üzerinde anlamlı bir farklılık yarattığı saptanmıştır ($p=0,028$). Aromataz inhibitörü kullanılan hastalarda antidepresan kullanım oranı (%32,5), tamoksifen kullanan hastalara (%17,5) göre daha yüksektir. Tabloda yer alan evre ($p=0,855$) ve kemoterapi öyküsü ($p=0,546$) parametreleri ise antidepresan kullanımı üzerinde fark yaratıcı bir etkiye sahip değildir.

Tablo 5.37. Evre, KT Öyküsü ve Kullanılan Endokrin Tedavi Türüne Göre Antidepresan Kullanımı

Değişkenler	Antidepresan Kullanımı		p*
	Var (n=53)	Yok (n=147)	
Evre			0,855
Evre 1	14 (28)	36 (72)	
Evre 2	28 (27,2)	75 (72,8)	
Evre 3	11 (23,4)	36 (76,6)	
Kemoterapi Öyküsü			0,546
Var	39 (25,2)	116 (74,8)	
Yok	14 (31,1)	31 (68,9)	
Kullanılan Endokrin Tedavi			0,028
Tamoksifen	14 (17,5)	66 (82,5)	
Aromataz İnhibitörü	39 (32,5)	81 (67,5)	

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, Satır Yüzdesi, n (%)

6. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en çok görülen kanserdir. %70 HR pozitifdir. HR pozitif olan hastalarda östrojen etkilerini önleyerek tümörün büyümesini ve hastalık nüksünü önlemek için tamoksifen, Aİ, LHRH agonistleri kullanılmaktadır, tamoksifen tümörde antiöstrojenik etki yaparken diğer dokulardaki etkileri karmaşıktır. Aİ menopoza girmiş kadınlarda periferik dokulardan östrojen inhibitörünü aromataz enzimini bloke ederek östrojen seviyesini düşürür, GNRHa hipofizdeki GNRH reseptörlerine bağlanarak down regülasyona neden olur bu sayede hipofizden FSH ve LH salınımı azalır ve overlerde östrojen üretimi engellenmiş olur. Bütün tedavilerin esas amacı tümör dokusunun östrojen etkisiyle büyümesini engellemektir. Bu tedaviler uzun süre devam etmektedir. Östrojenin vücuttaki etkilerinin azalmasının yanı sıra tedavilerin diğer yan etkileri de hastaların yaşam kalitesini etkileyebilir.

Çalışmamızda meme kanser, tanı ve adjuvan endokrin tedavi alan 200 hastanın uyku kalitesi, depresyon ve anksiyete riskini değerlendirdik. Uyku kalitesini değerlendirmek için PUKİ, stres ve anksiyete riski için ise HAD ölçeğini kullandık. Literatürde, meme kanseri tanı hastalar için bu 2 ölçeğin kullanıldığı benzer çalışmalar bulunmaktadır.

Östrojenin, depresyon ve anksiyete ile bağlantılı olan serotonin ve norepinefrin aktivitesiyle pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (222). Östrojenin aynı zamanda ruh hali, davranış ve duygu ile ilişkili beyin bölgelerinde serotonin bağlanma bölgelerini uyardığı ve serotonin reseptörlerinde artışa neden olduğu bilinmektedir (223,224). Tamoksifen gibi SERM'ler östrojen antagonisti etkileriyle merkezi sinir sistemini düzenleyebilir ve bu da beyindeki serotoninergic mekanizmaları inhibe edebilir (225).

Büyük ölçekli prospektif bir klinik çalışmada, nod negatif meme kanseri tedavisi için tamoksifen kullanan ve kullanmayan gruplar düzenli aralıklarla kendi onkologları tarafından depresyon açısından değerlendirilmiş, tamoksifen grubunun %15'i klinik olarak depresyonda olduğu "tamoksifen almayan" grubun ise sadece %3'ü depresyon tanısı aldığı görülmüştür (226). Bu çalışmada tüm hastalar bir onkoloğun gözünden değerlendirilmiştir. Bir vaka raporunda Tamoksifen kullanan

bir meme kanseri hastası depresyon ve ataksi yaşamıştır. Tamoksifen kesilmiş ve serebellar semptomları 48 saat içinde, depresyon ise 7-10 gün içinde düzelmiştir. Tamoksifen tekrar başlatılmış ve semptomlar tekrarlamış ve tedavinin kesilmesiyle düzelmiştir. Bu tek bir vaka raporu olmasına rağmen, depresif semptomların düzelmesi tamoksifenin yarı ömrüyle tutarlıdır (227). Shariff ve ark. tamoksifen reçete edilen 42 erken evre meme kanseri hastasını tedaviye başlamadan önce ve başladıktan 8 ay sonra depresyon ölçekleriyle değerlendirilmiş ve puanların tedavi sonrası depresyon lehine yükseldiği bulunmuştur (228).

TMX ve Aİ kullanan hastaları karşılaştırdığımızda depresyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık ancak TMX kullanan grupta anksiyete riskinin daha yüksek olduğunu saptadık. İki grup arasında anlamlı fark bulunmasa da her 2 gruptaki depresyon ve anksiyete riski sırayla literatürde çalışmamızla benzer sonuçlara ulaşmış çalışmalar bulunmaktadır. Güney Kore’de yapılan takip süresinin 10 yıl olduğu bir çalışmada Aİ ve tamoksifen kullanan meme kanseri hastalarında, endokrin tedavisi almayanlara kıyasla hem depresyon (sadece tanı ve tanı + antidepresan) hem de intihar girişimi riskinde istatistiksel bir fark görülmemiştir (229). 2000-2016 yıllarında San Francisco’da, evre I-III, HR+ olup 5 yıldır TMX veya Aİ alan toplam 2012 kadınla yapılan çalışmada endokrin tedaviler arasında depresyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (230). Zhao ve ark. çalışmasında TMX ve Aİ kullanımı karşılaştırıldığında endokrin terapi türünün depresyon veya anksiyete riski üzerinde anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür (231). Coombes ve ark yaptığı randomize kontrollü çalışmada eksemestan ve TMX kullanan hastalarda depresyon ve anksiyete oranlarında anlamlı farklılık bulunmamıştır (232). Lee ve arkadaşlarının sağlık sistemi veri tabanı kullanarak yaptıkları çalışmaya tamoksifen kullanan ve ER negatif olup herhangi bir endokrin tedavi almayan kadınlar 1997-2001 yıllarında takip edilerek antidepresan reçete edilip edilmediğine bakılmıştır. Sonuç olarak tamoksifen kullanımı ve depresyon arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (233). 488 kadınla yapılan bir çalışmada tamoksifen kullananlarda çeşitli zaman dilimlerinde anksiyete oranı dalgalanmalar gösterse de bu durum tedaviye değil kişilik özelliklere bağlanmıştır (234). ATAC çalışmasının

analizlerinde de arimidex ve tamoksifen kullananlar arasında ruh hali bozuklukları açısından belirgin fark görülmemiştir (235).

Yaptığımız çalışmada, kullanılan endokrin terapi türünün antidepresan kullanımı üzerinde anlamlı bir farklılık yarattığı saptanmıştır ($p=0,028$). Aromataz inhibitörü kullanılan hastalarda antidepresan kullanım oranı tamoksifen kullanan hastalara anlamlı olarak göre daha yüksekti. Bu durum her ne kadar 2 grup arasında depresyon riski açısından anlamlı fark olmasa da Aİ kullanan hastaların depresif semptomlardan mustarip olma ihtimalini düşündürmektedir. Adjuvan tedaviler alan meme kanseri hastalarında depresif bozukluk riskini araştıran, tanımlanmış bir meme kanseri kohortuyla yapılan popülasyona dayalı bir çalışmada, toplam 36.586 hastanın 1342'sine (%3,7) depresif bozukluk tanısı konmuş ve Cox çok değişkenli orantılı tehlikeler analizi, AROi tedavisinin depresif bozukluklar geliştirmek için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (236). Başka bir ihtimal de Aİ'nin vazomotor semptomlar, vajinal kuruluk, ağrı gibi yan etkilerinin yönetimi için antidepresan reçete edilmiş olmasıdır zira bu yan etkilerin kontrolü için antidepresanlar önerilmektedir (237). Literatürde bu konuyla ilgili yeterince veri olmamakla birlikte meme kanseri tanılı kadınlara antidepresan reçetelendirilme trendlerini inceleyen bir çalışmada Aİ ve TMX kullanan gruplar arasında antidepresan kullanımları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (238). Daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda TMX tedavisi tercih edilen hastalarda -istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte- uyku kalitesi, Aİ kullananlara göre daha kötü izlenmiştir (%37,5, %36,7). Yılmaz tarafından metastatik olmayan ve adjuvan endokrin terapi alan hastalarla yapılan çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş ve endokrin tedavi türleri arasında uyku kalitesi düzeyinde anlamlı farklılık izlenmemiştir (239). Ganz ve ark. 186 hasta ile yaptıkları, endokrin tedavi başlangıcını, 6. ayını ve 1. yılını karşılaştıran çalışmada endokrin tedavilerin 6. ayında uyku kalitesi anlamlı olarak bozulmuş olsa da TMX ve Aİ grupları arasında anlamlı fark gösterilmemiştir (240). Uyku kalitesi ve gündüz aktivitesinin belirlenmesinde aktigrafi, PUKİ ve PROMIS ölçeği kullanan küçük bir çalışma Aİ kullanmadan önce ve kullandıktan 3 ay sonra uyku kalitesinde belirgin bir değişim tespit edilememiştir (241). Literatürde çalışmamızla çelişen sonuçlar da

bulunmaktadır. Dört binden fazla meme kanseri hastasında aromataz inhibitörü ile sürekli ve aralıklı tedaviyi araştıran çok merkezli SOLE çalışmasında, örneklemdaki hastaların yaklaşık %40'ında çalışma süresi boyunca bildirilen en yüksek yan etkilerden birinin uykusuzluk semptomları olduğu ve sürekli Aİ kullanan grupta aralıklı kullanan gruba göre uyku bozukluğu semptomlarının anlamlı oranda daha fazla görüldüğü gözlemlenmiştir (241). Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) denemesinin yaşam kalitesi alt çalışmasında, aromataz inhibitörü alanlarda tamoksifen alanlara kıyasla daha yüksek seviyelerde uyku bozukluğu gözlemlenmiş ve exemestanın postmenopozal östrojen seviyelerini daha da düşürerek kas ağrısı ve sıcak basması gibi semptomlara yol açıp uykusuzluğu tetiklediği yönünde yorumlanmıştır (242) Başka bir çalışmada Aİ'nin başlangıcından önce hastalar Athenas ölçeğiyle değerlendirilmiş, uykusuzluk çeken kadınların oranları %17,9'dan tedaviden bir yıl sonra %37,5'e yükseldiği tespit edilmiştir (236). ET alan 163 hastayla yapılan bir kohortta Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi %64'ünde kötü uykuyu kalitesi ve uyku bozuklukları arasında kötü uyku ve aşırı gündüz uykululuğu bildirilmiştir ancak bu çalışmaya obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) olanlar dahil edilmiş olup bizim çalışmamıza sonuçları etkileyebileceği düşünülerek OSAS tanısı olanlar dahil edilmemiştir (243).

Bizim çalışmamız tamoksifen ve Aİ alan grupları karşılaştırmış olup tedavi almayan bir "kontrol grubu" bulunmamaktadır. Aİ'ler tek grup olarak değerlendirilmiş ve letrozol, anastrozol ve exemestan olarak ayrı ayrı ele alınmamıştır. Antidepresan kullananlar tek kullanım nedenlerinin depresyon olmayabileceği, eşlik eden başka hastalıklar nedeniyle de kullanılıyor olabileceği düşünülerek çalışma dışında bırakılmamıştır, bu nedenle depresyon ve/veya uykusuzluk belirtileri baskılanmış olabilir. Hastaların ET öncesi depresyon, anksiyete durumları veya uykusuzluk çekip çekmedikleri bilinmemektedir ve bu çalışmamızın kısıtlılıklarından birisidir. Literatürdeki çalışmaların bir kısmıyla kullandığımız ölçeklerin farklı olması da aradaki farklılıkların sebebi olabilir.

Hastaların medeni durumları, eğitim seviyeleri, meslek grupları, hastalık evreleri, adjuvan endokrin tedavi süreleri, RT öyküsü olup olmaması, karşılaştırıldığında hem uyku kalitesi hem de depresyon ve anksiyete seviyeleri

açısından anlamlı fark söz konusu değildi. Çin’de 398 hasta ile yapılan bir çalışmada yaş grubu, eğitim, medeni durum, hastalık evresi, ET süresi, tanı tarihinin üzerinden geçen zaman, kemoterapi ve radyoterapi öyküsü, ET eşidinin depresyon ve anksiyete üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı görölmüştür (231). Yine başka bir çalışmada depresif semptomlar için yaşın, daha önce kemoterapi uygulanmış olmanın veya komorbidite indeksinin veya IMC’nin önemli bir etkisi gözlenmedi (244).

Çalışmamızda yaş gruplarına göre depresyon ve anksiyete riski karşılaştırıldığında anlamlı fark görölmemiştir. 65 yaş üstü olanlarda depresyon riski çok az oranda yüksekken 65 yaşın altındaki grupta anksiyete riski daha yüksek bulunmuştur. Osborne ve ark. 731 meme kanseri tanılı hastayla HAD ölçeği kullanarak yaptıkları çalışmada en yaşlı hasta grubuyla (55-60 yaş) karşılaştırıldığında, <35 yaş olan kadınlarda olası veya muhtemel bir kaygı bozukluğuna sahip olma riski biraz daha yüksek bulunmuştur ancak yaş ve depresyon riski arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (245). Hopwood ve ark. 2208 meme kanseri tanılı hastanın yaşam kalitesini değerlendirmek için yaptıkları HAD ölçeği gibi birçok ölçeğin kullanıldığı analizde artan yaşla düşük anksiyete ilişkili bulunmuş olup yaşın depresyon puanları üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığı görölmüştür (246).

Literatürde meme kanseri tanılı hastalarda kötü uyku kalitesiyle ilişkili birak risk faktörü tanımlamaktadır: yaş, daha yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), sıcak basması, ağrı, kanserle ilişkili yorgunluk, düşük fiziksel aktivite, depresyon ve anksiyete bu faktörler arasındadır. Ancak veriler sınırlıdır. Çalışmamıza göre kötü uyku kalitesi yaş arasında anlamlı ilişki yoktu ancak 65 yaş ve üzeri hastalarda uyku ilacı kullanım skoru anlamlı derecede yüksek bulundu. Yaşlı hasta grubunun uyku ilacına ihtiyaç duyması hastaların uyku problemlerine (uyku süresinin düşük olması, uzun uyku latansı vb) gençlere göre yatkın olabilecekleri lehine yorumlandı. Yaşlanmayla birlikte uyku mimarisi ve derinliği değişmektedir. Yaşlılar derin uykudan daha çok hafif uyku evrelerinde zaman geçirirler. Bu, gece boyunca birak kez uyanmalarına neden olur (247,248). Ayrıca ilerleyen yaşla birlikte melatonin düzeylerinin azalması sirkadyen ritmin genliğini azaltır (249). Yaşlanmanın hücresel düzeydeki değişikliklerinin de uykusuzlukla ilişkisi olduğu

bilinmektedir. Yaşlı yetişkinlerde (70-88 yaş arası) uykusuzluk, periferik kan mononükleer hücrelerinde daha kısa telomer uzunluğu ile ilişkilidir (250). Beck ve ark. evre I-IIIa meme kanseri tanılı hastalarla yaptıkları, iki ayrı data grubundan elde edilen verilerin ikincil analizine dayanan çalışmada genç kadınların uyku kalitesi daha yüksek bulunmuştur. Tüm örnekleme, daha genç kadınlar daha fazla toplam uyku süresine ve daha yüksek bir uyku yüzdesine sahiptir. Daha genç yaş, her iki kohortta da daha fazla toplam uyku süresiyle ilişkilendirilmiştir (251). Fontes ve ark. 502 meme kanseri tanılı hastayla yaptıkları ve uyku kalitesini değerlendirmek için PUKİ'yi kullandıkları çalışmada 55 yaş ve altı kadınlar ve 55 yaş üstü kadınlar kıyaslandığında uyku kalitesinde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır (252), çalışmamızla benzerdir.

Çalışmamızda kemoterapi alma öyküsü olan hastaların kemoterapi almamış olan hastalara göre uyku kalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte uyku sürelerinin kemoterapi öyküsü olmayanlarda daha uzun olduğunu tespit ettik. Patricia ve ark. çalışmasında primer tedavisini en az 3 ay önceden tamamlamış hastaların 1 yıllık takibinde kemoterapi almış olmanın uyku kalitesini diğer tedavi seçeneklerine göre önemli ölçüde etkilediği görülmüştür (240). Bower ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yakın zamanda birincil tedaviyi tamamlamış meme kanseri hastalarında, özellikle kemoterapi görenlerde yüksek düzeyde uyku bozukluğu olduğunu doğrulamaktadır (253). Costa ve ark. Çalışmasında kemoterapi almış olan meme kanseri tanılı kadınlarda daha yüksek seviyelerde uyku bozukluğu eğilimi gözlemlenmiştir (252).

Çalışmamızda depresyon ve anksiyete seviyelerinin kemoterapi öyküsüyle ilişkisiz olduğu tespit edilmiştir. Zhao ve ark. endokrin terapi alan 398 hastayla yaptıkları çalışmada kemoterapi öyküsünün depresyon açısından anlamlı bir fark yaratmazken kemoterapi almış olan hastalarda anksiyete seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (231).

Literatürde meme kanseri ve diabetes mellitus'un birlikte görüldüğü hastaların uyku kalitesinin değerlendirilmesi ile ilgili yeterli çalışma bulunmasa da diabetes mellitus'un bozulmuş uyku kalitesiyle bağlantısı olduğu bilinmektedir (218,254). Bizim çalışmamızda da DM tanılı katılımcıların uyku kalitesinin diğer katılımcılara göre anlamlı derecede bozulmuş olduğu görüldü. Benzer şekilde

literatürde meme kanseri ve hipertansiyon tanılı hastaların uyku kalitesiyle ilgili yeterli çalışmama olmamakla birlikte Zhong ve ark. çalışması uyku latansı puanı yüksekliği ve hipertansiyon arasında anlamlı ilişki olduğunu kanıtlamaktadır (255). Çalışmamızda da benzer şekilde hipertansiyon ve yüksek uyku latansı puanı arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur.



7. SONUÇLAR

Meme kanseri kadınlar arasında en yaygın görülen kanser türüdür ve çoğu HR pozitifdir. HR pozitif hasta sağkalım iyi ve tedavi süresi uzundur. Hastaların tedavisinde TMX veya Aİ kullanılmaktadır. TMX ve Aİ yan etkileri hastaların yaşam kalitesini belirgin olarak etkilemektedir. Biz de çalışmamızda ET alan hastalarda uyku kalitesini ve depresyon ve anksiyete riskini araştırdık. Yapılan testler sonucunda Aİ ve TMX kullanımının uyku kalitesi ve depresyon riski üzerine etkilerinde belirgin bir fark saptamadık. TMX kullanımın ise anksiyete riskini artırabileceğini gördük. Sonuçlarımızın büyük bir kısmı literatürü desteklemektedir. Sonuçlar göz önüne alındığında ET'nin bu komorbiditeler üstüne etkisinde belirgin fark gözlenmese de yaşam kalitesini etkileyebileceği göz önünde bulundurularak hastalar depresyon anksiyete ve uyku kalitesi açısından değerlendirilmelidir. Konu hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

8. ÖZET

Meme Kanseri Tanılı Adjuvan Endokrin Terapi Alan Kadın Hastalarda Depresyon, Anksiyete ve Uyku Kalitesinin Değerlendirilmesi

Meme kanseri kadınlar arasında en yaygın görünen kanser olup hastaların çoğunluğu hormon reseptörü pozitifdir. Bu hastalarda adjuvan endokrin yararı kanıtlanmış tedavi şeklidir ve uzun süreli verilmektedir. Endokrin tedavinin hastalar üzerindeki etkileri uzun tedavi süresi nedeniyle önem kazanmaktadır. Çalışmamızda endokrin tedavilerin hastaların uyku kaliteleri ve depresyon ve anksiyete riski üzerine olan etkilerini inceledik.

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'nde takip edilen, meme kanseri tanılı, adjuvan endokrin terapi alan 200 kadın hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik ve onkolojik özelliklerini görmek için anket yapılmıştır. Uyku kalitesini değerlendirmek amacıyla Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ), depresyon ve anksiyete risklerini değerlendirmek amacıyla Hastane Depresyon ve Anksiyete Ölçeği (HAD-Ö) kullanılmıştır. Hastalar; aldıkları endokrin tedavi türüne, endokrin tedavi süresine, yaş grupları gibi demografik özelliklerine göre karşılaştırılmışlardır.

Çalışmamızın sonucunda TMX veya Aİ kullanımının uyku kalitesinde ve depresyon riskinde belirgin fark yaratmadığı, TMX kullanımının anksiyete riskini artırdığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Endokrin Terapi, Östrojen, Depresyon, Anksiyete, Uyku Kalitesi

9. ABSTRACT

Evaluation of Depression, Anxiety, and Sleep Quality in Female Patients with Breast Cancer Undergoing Adjuvant Endocrine Therapy

Breast cancer is the most common type of cancer among women, with the majority of patients being hormone receptor-positive. Adjuvant endocrine therapy has been proven to be beneficial in these patients and is administered over a long duration. The effects of endocrine therapy on patients gain importance due to the prolonged treatment period. In this study, we examined the effects of endocrine therapies on patients' sleep quality, as well as the risk of depression and anxiety.

Our study included 200 female breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy, who were followed up at the Medical Oncology Department of Akdeniz University Faculty of Medicine. A questionnaire was conducted to assess the patients' demographic and oncological characteristics. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) was used to evaluate sleep quality, while the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was used to assess the risks of depression and anxiety. The patients were compared based on the type of endocrine therapy received, the duration of endocrine therapy, and demographic factors such as age groups.

As a result of our study, it was shown that the use of tamoxifen (TMX) or aromatase inhibitors (AIs) did not create a significant difference in sleep quality or the risk of depression. However, the use of TMX was found to increase the risk of anxiety.

Key Words: Breast Cancer, Endocrine Therapy, Estrogen, Depression, Anxiety, Sleep Quality

10. KAYNAKLAR

1. Harrison's Principle of Internal Medicine 20th. Jameson JL, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J (Authors).
2. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin 2024; 74(1): 12–49. doi: 10.3322/caac.21820
3. TC Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Kanser_Rapor_2018. Ankara, 2022. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf
4. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019; 69(6): 438-51. doi: 10.3322/caac.21583
5. Lim E, Metzger-Filho O, Winer EP. The natural history of hormone receptor-positive breast cancer. Oncology (Williston Park) 2012; 26(8): 688-94, 696. PMID: 22957400
6. Glassman D, Hignett S, Rehman S, Linforth R, Salhab M. Adjuvant endocrine therapy for hormone-positive breast cancer, focusing on ovarian suppression and extended treatment: An update. Anticancer Res 2017; 37(10): 5329–41. doi: 10.21873/anticancer.11959
7. WHO Int Agency Res Cancer, Global Cancer Observatory. “Turkey”. Erişim: 16.04.2024 <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/792-turkiye-fact-sheet>.
8. World Health Organization, “Breast Cancer”. Erişim: 16.04.2024 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
9. Michaels E, Worthington RO, Rusiecki J. Breast Cancer: Risk Assessment, Screening, and Primary Prevention. Med Clin North Am 2023; 107(2): 271-84. doi: 10.1016/j.mcna.2022.10.007
10. SEER Incidence Data, November 2023 Submission (1975-2021), SEER 22 registries. 2023.
11. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. Semin Oncol. 2009; 36(3): 237-49. doi: 10.1053/j.seminoncol.2009.03.001
12. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin 2021; 71(1): 7-33. doi: 10.3322/caac.21654

13. Turkeyilmaz M, Hamavioglu EIO, Dundar S, Kavak Ergun A, Sevinc A, Tutuncu S. In: TC Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye Kanser İstatistikleri 2018. Ankara; 2022.
14. Rose DP: Diet, hormones, and cancer. *Annu Rev Public Health* 1993; 14: 1–17. doi: 10.1146/annurev.pu.14.050193.000245
15. Stephenson GD, Rose DP. Breast cancer and obesity: an update. *Nutr Cancer* 2003; 45(1): 1-16. doi: 10.1207/S15327914NC4501_1
16. Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, Lopez AM, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13(8): 741-51. doi: 10.1023/a:1020239211145
17. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K; Int Agency Res Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; 375(8): 794-8. doi: 10.1056/NEJMSr1606602
18. Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J, Sørensen TI. Growth patterns and the risk of breast cancer in women. *N Engl J Med* 2004; 351(16): 1619-26. doi: 10.1056/NEJMoA040576
19. Petrelli JM, Calle EE, Rodriguez C, Thun MJ. Body mass index, height, and postmenopausal breast cancer mortality in a prospective cohort of US women. *Cancer Causes Control* 2002; 13(4): 325-32. doi: 10.1023/a:1015288615472
20. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Height, body weight, and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6(8): 557-63. PMID: 9264267
21. Helle SI, Lonning PE. Insulin-like growth factors in breast cancer. *Acta Oncol* 1996; 35(5): 19–22. doi: 10.3109/02841869609083963
22. Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, Gapstur SM. Colon cancer: a review of the epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993; 15(2): 499-545. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036132
23. ACS, American Cancer Society. Breast cancer facts & figures, 2015–2016. 2015. American Cancer Society, Atlanta 2015.
24. SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute; 2024 Apr 17. [updated: 2024 Jun 27; cited 2024 Sep 3]. 2024.
25. Yedjou CG, Sims JN, Miele L, Noubissi F, Lowe L, Fonseca DD, et al. Health and Racial Disparity in Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1152: 31-49. doi: 10.1007/978-3-030-20301-6_3

26. Schnitt SJ. Benign breast disease and breast cancer risk: morphology and beyond. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(6): 836-41. doi: 10.1097/00000478-200306000-00017
27. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol* 2016; 59(4): 651-72. doi: 10.1097/GRF.0000000000000239
28. Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia: results from the Nurses' Health Study. *Cancer* 2007; 109(2): 180-7. doi: 10.1002/cncr.22408
29. Yaghjian L, Colditz GA, Collins LC, Schnitt SJ, Rosner B, Vachon C, Tamimi RM. Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(15): 1179-89. doi: 10.1093/jnci/djr225
30. Boyd NF, Greenberg C, Lockwood G, Little L, Martin L, Byng J, et al. Effects at two years of a low-fat, high-carbohydrate diet on radiologic features of the breast: results from a randomized trial. Canadian Diet and Breast Cancer Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(7): 488-96. doi: 10.1093/jnci/89.7.488
31. Obeagu EI, Obeagu GU. Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. *Medicine (Baltimore)* 2024; 103(3): e36905. doi: 10.1097/MD.00000000000036905
32. Nichols HB, Berrington de González A, Lacey JV Jr, Rosenberg PS, Anderson WF. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *J Clin Oncol* 2011; 29(12): 1564-9. doi: 10.1200/JCO.2010.32.7395
33. Reiner AS, Sisti J, John EM, Lynch CF, Brooks JD, Møller L, et al; WECARE Study Collaborative Group; Bernstein JL. Breast Cancer Family History and Contralateral Breast Cancer Risk in Young Women: An Update from the Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study. *J Clin Oncol* 2018; 36(15): 1513-20. doi: 10.1200/JCO.2017.77.3424
34. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139(8): 819-35. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117079
35. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1995; 56(1): 265-71. PMID: 7825587
36. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25(11): 1329-33. doi: 10.1200/JCO.2006.09.1066

37. Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, Górski B, Domagala P, Cybulski C, et al. Ten-year survival in patients with BRCA1-negative and BRCA1-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(26): 3191-6. doi: 10.1200/JCO.2012.45.3571
38. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al; EMBRACE. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(11): 812-22. doi: 10.1093/jnci/djt095
39. Palacios J, Robles-Frías MJ, Castilla MA, López-García MA, Benítez J. The molecular pathology of hereditary breast cancer. *Pathobiology* 2008; 75(2): 85-94. doi: 10.1159/000123846
40. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(26): 4282-8. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6231
41. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 1998 Sep 4 [updated 2023 Sep 21]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301425
42. Titus-Ernstoff L, Longnecker MP, Newcomb PA, Dain B, Greenberg ER, Mittendorf R, et al. Menstrual factors in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998 ;7(9): 783-9. PMID: 9752986
43. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72(2): 107-15. doi: 10.1023/a:1014891216621
44. Brinton LA, Hoover R, Fraumeni JF Jr. Reproductive factors in the aetiology of breast cancer. *Br J Cancer* 1983; 47(6): 757-62. doi: 10.1038/bjc.1983.128
45. Zografos GC, Panou M, Panou N. Common risk factors of breast and ovarian cancer: recent view. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14(5): 721-40. doi: 10.1111/j.1048-891X.2004.14503.x
46. Fraumeni JF Jr, Lloyd JW, Smith EM, Wagoner JK. Cancer mortality among nuns: role of marital status in etiology of neoplastic disease in women. *J Natl Cancer Inst* 1969; 42(3): 455–68. PMID: 5777491
47. Colditz GA, Frazier AL. Models of breast cancer show that risk is set by events of early life: prevention efforts must shift focus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4(5): 567-71. PMID: 7549816

48. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2000; 152(10): 950-64. doi: 10.1093/aje/152.10.950
49. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360(9328): 187-95. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09454-0
50. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347(9017): 1713-27. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90806-5
51. Karlsson T, Johansson T, Höglund J, Ek WE, Johansson Å. Time-Dependent Effects of Oral Contraceptive Use on Breast, Ovarian, and Endometrial Cancers. *Cancer Res* 2021; 81(4): 1153-62. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-2476
52. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm168838.htm> [Internet]. 2009. FDA Backgrounder on Conjugated Estrogens
53. Gambrell RD Jr, Maier RC, Sanders BI. Decreased incidence of breast cancer in postmenopausal estrogen-progestogen users. *Obstet Gynecol* 1983; 62(4): 435-43. PMID: 6888821
54. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289(24): 3243-53. doi: 10.1001/jama.289.24.3243
55. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA* 2011; 306(17): 1884-90. doi: 10.1001/jama.2011.1590
56. Fan S, Meng Q, Gao B, Grossman J, Yadegari M, Goldberg ID, Rosen EM. Alcohol stimulates estrogen receptor signaling in human breast cancer cell lines. *Cancer Res* 2000; 60(20): 5635-9. PMID: 11059753
57. Terry MB, Zhang FF, Kabat G, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. *Ann Epidemiol* 2006; 16(3): 230-40. doi: 10.1016/j.annepidem.2005.06.048

58. Gram IT, Park SY, Kolonel LN, Maskarinec G, Wilkens LR, Henderson BE, et al. Smoking and Risk of Breast Cancer in a Racially/Ethnically Diverse Population of Mainly Women Who Do Not Drink Alcohol: The MEC Study. *Am J Epidemiol* 2015; 182(11): 917-25. doi: 10.1093/aje/kwv092
59. Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV, Cunningham D, Gupta RK, Hancock BW, et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol* 2000; 18(3): 498-509. doi: 10.1200/JCO.2000.18.3.498
60. Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003; 290(4): 465-75. doi: 10.1001/jama.290.4.465
61. Yahalom J. Breast cancer after Hodgkin disease: hope for a safer cure. *JAMA* 2003; 290(4): 529–31. doi: 10.1001/jama.290.4.529
62. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2017; 151: 1-32. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.07.002
63. Bright CJ, Rea DW, Francis A, Feltbower RG. Comparison of quadrant-specific breast cancer incidence trends in the United States and England between 1975 and 2013. *Cancer Epidemiol* 2016; 44: 186-94. doi: 10.1016/j.canep.2016.08.019
64. TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı. Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Mevzuat/Genel_Nitelikli_Yazi_ve_Gorusler/Meme_Kanseri_Tarama_Programi_Ulusal_Standartlari.pdf.
65. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, et al; American Cancer Society. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update from the American Cancer Society. *JAMA* 2015; 314(15): 1599-614. doi: 10.1001/jama.2015.12783
66. Utkan NZ. Meme kanseri. In: Özçelik MF, ed. *Türk Cerrahi Derneği Yeterlilik (Board) Okulu Ders Notları* Ankara: Türk Cerrahi Derneği Yayınları 2018; 298–313.
67. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(2): 93-99. doi: 10.3322/caac.21388

68. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology* 2020; 77(2): 181-5. doi: 10.1111/his.14091
69. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol* 2022; 27(1): 27-35. doi: 10.1097/PAP.0000000000000232
70. Aydın S, Akça T (Eds). Tüm yönleriyle meme kanseri. Nobel Kitabevi, Adana 2011.
71. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* 2000; 320(7233): 474-8. doi: 10.1136/bmj.320.7233.474
72. Cluze C, Colonna M, Remontet L, Poncet F, Sellier E, Seigneurin A, Delafosse P, Bossard N. Analysis of the effect of age on the prognosis of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117(1): 121-9. doi: 10.1007/s10549-008-0222-z
73. Foulkes WD, Reis-Filho JS, Narod SA. Tumor size and survival in breast cancer--a reappraisal. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(6): 348-53. doi: 10.1038/nrclinonc.2010.39
74. Michaelson JS, Silverstein M, Sgroi D, Cheongsiatmoy JA, Taghian A, Powell S, et al. The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. *Cancer* 2003; 98(10): 2133-43. doi: 10.1002/cncr.11765
75. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(1): 7-30. doi: 10.3322/caac.21387
76. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al; EBCTCG. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med* 2017; 377(19): 1836-46. doi: 10.1056/NEJMoa1701830
77. Wu SG, Wang J, Lian CL, Lei J, Hua L, Lin Q, et al. Evaluation of the 8th edition of the American joint committee on cancer's pathological staging system in prognosis assessment and treatment decision making for stage T1-2N1 breast cancer after mastectomy. *Breast* 2020; 51: 2-10. doi: 10.1016/j.breast.2020.02.012
78. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer* 1991; 68(10): 2142-9. doi: 10.1002/1097-0142(19911115)68:10<2142::aid-cncr2820681010>3.0.co;2-d

79. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26(19): 3153-8. doi: 10.1200/JCO.2007.15.5986
80. Li J, Chen Z, Su K, Zeng J. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(7): 8500-5. PMID: 26339424
81. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19(5): 403-10. doi: 10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x
82. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96(10): 1504-13. doi: 10.1038/sj.bjc.6603756
83. Li H, Leo C, Schroen DJ, Chen JD. Characterization of receptor interaction and transcriptional repression by the corepressor SMRT. *Mol Endocrinol* 1997; 11(13): 2025-37. doi: 10.1210/mend.11.13.0028
84. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2007; 9(1): R6. doi: 10.1186/bcr1639
85. Moasser MM. The oncogene HER2; its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene* 2007; 26(45): 6469–87. doi: 10.1038/sj.onc.1210477
86. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med* 2011; 62: 233-47. doi: 10.1146/annurev-med-070909-182917
87. Lal P, Tan LK, Chen B. Correlation of HER-2 status with estrogen and progesterone receptors and histologic features in 3,655 invasive breast carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2005; 123(4): 541-6. doi: 10.1309/YMJ3-A83T-B39M-RUT9
88. Ménard S, Fortis S, Castiglioni F, Agresti R, Balsari A. HER2 as a prognostic factor in breast cancer. *Oncology* 2001; 61 Suppl 2: 67-72. doi: 10.1159/000055404
89. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33): 5287-312. doi: 10.1200/JCO.2007.14.2364

90. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2008; 26(35): 5697-704. doi: 10.1200/JCO.2007.15.8659
91. Soni A, Ren Z, Hameed O, Chanda D, Morgan CJ, Siegal GP, Wei S. Breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases. *Am J Clin Pathol* 2015; 143(4): 471-8. doi: 10.1309/AJCPYO5FSV3UPEXS
92. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA* 2019; 321(3): 288-300. doi: 10.1001/jama.2018.19323
93. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, Calhoun KE, Daly MB, Farrar WB, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16(11): 1362-89. doi: 10.6004/jnccn.2018.0083
94. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305(6): 569-75. doi: 10.1001/jama.2011.90
95. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. 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* 2002; 347(16): 1233-41. doi: 10.1056/NEJMoa022152
96. Chew HK. Adjuvant therapy for breast cancer: who should get what? *West J Med* 2001; 174(4): 284-7. doi: 10.1136/ewjm.174.4.284
97. Asaoka M, Gandhi S, Ishikawa T, Takabe K. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Past, Present, and Future. *Breast Cancer (Auckl)* 2020; 14: 1178223420980377. doi: 10.1177/1178223420980377
98. Asaoka M, Narui K, Suganuma N, Chishima T, Yamada A, Sugae S, et al. Clinical and pathological predictors of recurrence in breast cancer patients achieving pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45(12): 2289-94. doi: 10.1016/j.ejso.2019.08.001
99. Gatalica Z, Snyder C, Maney T, Ghazalpour A, Holterman DA, Xiao N, et al. Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) in common cancers and their correlation with molecular cancer type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23(12): 2965-70. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0654

100. Baselga J, Swain SM. CLEOPATRA: a phase III evaluation of pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2010; 10(6): 489-91. doi: 10.3816/CBC.2010.n.065.
101. Junttila TT, Li G, Parsons K, Phillips GL, Sliwkowski MX. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128(2): 347-56. doi: 10.3816/CBC.2010.n.065
102. Beatson GT. On the Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mamma: Suggestions for a New Method of Treatment, with Illustrative Cases. *Trans Med Chir Soc Edinb* 1896; 15: 153-79. PMID: 29584099
103. Clemons M, Danson S, Howell A. Tamoxifen ("Nolvadex"): a review. *Cancer Treat Rev* 2002; 28(4): 165-80. doi: 10.1016/s0305-7372(02)00036-1
104. Osborne CK. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51(3): 227-38. doi: 10.1023/a:1006132427948
105. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA* 2019; 321(3): 288-300. doi: 10.1001/jama.2018.19323
106. Cole MP, Jones CT, Todd ID. A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI46474. *Br J Cancer* 1971; 25(2): 270-5. doi: 10.1038/bjc.1971.33
107. Buckley MM, Goa KL. Tamoxifen. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use. *Drugs* 1989; 37(4): 451-90. doi: 10.2165/00003495-198937040-00004
108. Sunderland MC, Osborne CK. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1991; 9(7): 1283-97. doi: 10.1200/JCO.1991.9.7.1283
109. Osborne CK, Elledge RM, Fuqua SAW. Estrogen receptors in breast cancer therapy. *Sci Am Sci Med* 1996; 3: 32-41.
110. Arteaga CL, Osborne CK. Growth factors as mediators of estrogen/antiestrogen action in human breast cancer cells. *Cancer Treat Res* 1991; 53: 289-304. doi: 10.1007/978-1-4615-3940-7_14
111. Vanderah TW (Ed.). *Katzung's Basic & Clinical Pharmacology*, 16th Edition. McGraw Hill, 2024.
112. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, Farrar WB, Burton GV, Ketchel SJ, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9707): 2055-63. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61523-3

113. Howell A, Howell SJ. Tamoxifen evolution. *Br J Cancer* 2023; 128(3): 421-5. doi: 10.1038/s41416-023-02158-5
114. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2017; 389(10082): 1884.
115. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(5): 436-46. doi: 10.1056/NEJMoa1412379
116. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(2): 107-18. doi: 10.1056/NEJMoa1404037
117. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(2): 122-37. doi: 10.1056/NEJMoa1803164
118. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2019; 37(5): 423-38. doi: 10.1200/JCO.18.01160
119. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18(4): 452-78. doi: 10.6004/jnccn.2020.0016
120. Fleming CA, Heneghan HM, O'Brien D, McCartan DP, McDermott EW, Prichard RS. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. *Br J Surg* 2018; 105(9): 1098-106. doi: 10.1002/bjs.10899
121. Marshall K, Senior J. A study on the effect of a single dose of tamoxifen on uterine hyperaemia and growth in the rat. *Br J Pharmacol* 1987; 92(2): 429-35. doi: 10.1111/j.1476-5381.1987.tb11339.x
122. Schweikart KM, Eldridge SR, Safgren SL, Parman T, Reid JM, Ames MM, et al. Comparative uterotrophic effects of endoxifen and tamoxifen in ovariectomized Sprague-Dawley rats. *Toxicol Pathol* 2014; 42(8): 1188-96. doi: 10.1177/0192623314525688
123. Fisher DE. Apoptosis in cancer therapy: crossing the threshold. *Cell* 1994; 78(4): 539-42. doi: 10.1016/0092-8674(94)90518-5

124. Archer DF, Sturdee DW, Baber R, de Villiers TJ, Pines A, Freedman RR, Gompel A, et al. Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? *Climacteric* 2011; 14(5): 515-28. doi: 10.3109/13697137.2011.608596
125. Harris PF, Remington PL, Trentham-Dietz A, Allen CI, Newcomb PA. Prevalence and treatment of menopausal symptoms among breast cancer survivors. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23(6): 501-9. doi: 10.1016/s0885-3924(02)00395-0
126. Morales L, Neven P, Timmerman D, Christiaens MR, Vergote I, Van Limbergen E, et al. Acute effects of tamoxifen and third-generation aromatase inhibitors on menopausal symptoms of breast cancer patients. *Anticancer Drugs* 2004; 15(8): 753-60. doi: 10.1097/00001813-200409000-00003
127. Naykı Ü, Naykı C, Uluğ P, Gültekin E, Töz E, Yıldırım Y. Tamoksifen ve Kadın Alt Genital Sistemi. *J Clin Obstet Gynecol* 2014; 24(4): 2217–33.
128. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9324): 2131-9. doi: 10.1016/s0140-6736(02)09088-8
129. Eisner A, Luoh SW. Breast cancer medications and vision: effects of treatments for early-stage disease. *Curr Eye Res* 2011; 36(10): 867-85. doi: 10.3109/02713683.2011.594202
130. Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, Jacobsen J, Lash TL. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Cancer* 2009; 115(19): 4442-9. doi: 10.1002/cncr.24508
131. Evans CT, Ledesma DB, Schulz TZ, Simpson ER, Mendelson CR. Isolation and characterization of a complementary DNA specific for human aromatase-system cytochrome P-450 mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83(17): 6387-91. doi: 10.1073/pnas.83.17.6387
132. Miller WR, Hawkins RA, Forrest AP. Significance of aromatase activity in human breast cancer. *Cancer Res* 1982; 42(8 Suppl): 3365s-8. PMID: 7083201
133. Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(3 Suppl): S116-24. doi: 10.1067/mjd.2001.117432
134. Longcope C, Baker R, Johnston CC Jr. Androgen and estrogen metabolism: relationship to obesity. *Metabolism* 1986; 35(3): 235-7. doi: 10.1016/0026-0495(86)90206-4

135. Thijssen JH, Blankenstein MA. Endogenous oestrogens and androgens in normal and malignant endometrial and mammary tissues. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(12): 1953-9. doi: 10.1016/0277-5379(89)90377-5
136. Plourde PV, Dyroff M, Dowsett M, Demers L, Yates R, Webster A. ARIMIDEX: a new oral, once-a-day aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53(1-6): 175-9. doi: 10.1016/0960-0760(95)00045-2
137. Bajetta E, Zilembo N, Bichisao E, Martinetti A, Buzzoni R, Pozzi P, et al. Tumor response and estrogen suppression in breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2000; 11(8): 1017-22. doi: 10.1023/a:1008388823113
138. Bisagni G, Cocconi G, Scaglione F, Fraschini F, Pfister C, Trunet PF. Letrozole, a new oral non-steroidal aromatase inhibitor in treating postmenopausal patients with advanced breast cancer. A pilot study. *Ann Oncol* 1996; 7(1): 99-102. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a010490
139. Wiseman LR, Adkins JC. Anastrozole. A review of its use in the management of postmenopausal women with advanced breast cancer. *Drugs Aging* 1998; 13(4): 321-32. doi: 10.2165/00002512-199813040-00008
140. Lamb HM, Adkins JC. Letrozole. A review of its use in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Drugs* 1998; 56(6): 1125-40. doi: 10.2165/00003495-199856060-00020
141. Lønning PE. Pharmacological profiles of exemestane and formestane, steroidal aromatase inhibitors used for treatment of postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 49 Suppl 1: S45-77. doi: 10.1023/a:1006048722559
142. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28(3): 509-18. doi: 10.1200/JCO.2009.23.1274
143. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(23): 3784-96. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3756
144. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 486-92. doi: 10.1200/JCO.2006.08.8617

145. Goss PE, Hershman DL, Cheung AM, Ingle JN, Khosla S, Stearns V, et al. Effects of adjuvant exemestane versus anastrozole on bone mineral density for women with early breast cancer (MA.27B): a companion analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(4): 474-82. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70035-X
146. De Placido S, Gallo C, De Laurentiis M, Bisagni G, Arpino G, Sarobba MG, et al. Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol* 2018; 19(4): 474-85. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30116-5
147. Spagnolo F, Sestak I, Howell A, Forbes JF, Cuzick J. Anastrozole-Induced Carpal Tunnel Syndrome: Results from the International Breast Cancer Intervention Study II Prevention Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34(2): 139-43. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4972
148. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9453): 60-2. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17666-6
149. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972; 48(3): 605-13. PMID: 5058966
150. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian Ablation in Early Breast Cancer: Overview of the Randomised Trials. *Lancet* 1996; 348(9036): 1189-96. PMID: 8898035
151. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Regan M, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369(9574): 1711-23. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60778-8
152. Stamatiades GA, Kaiser UB. Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: Signaling and gene expression. *Mol Cell Endocrinol* 2018; 463: 131-41. doi: 10.1016/j.mce.2017.10.015
153. Huerta-Reyes M, Maya-Núñez G, Pérez-Solis MA, et al. Treatment of Breast Cancer With Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs. *Front Oncol* 2019; 9: 943. doi: 10.3389/fonc.2019.00943
154. Siegel JM. Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10(10): 747-53. doi: 10.1038/nrn2697

155. Brinkman JE, Reddy V, Sharma S. Physiology of Sleep. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024 Jan.
156. Ertuğrul A, Rezaki M. Uyku nörolojisi ve bellek üzerine etkileri. *Türk Psikiyatri Derg* 2004; 15(4): 300–8.
157. Klei L, Reitz P, Miller M, Wood J, Maendel S, Gross D, et al. Heritability of morningness-eveningness and self-report sleep measures in a family-based sample of 521 hutterites. *Chronobiol Int* 2005; 22(6): 1041-54. doi: 10.1080/07420520500397959
158. Carley DW, Farabi SS. Physiology of Sleep. *Diabetes Spectr* 2016; 29(1): 5-9. doi: 10.2337/diaspect.29.1.5
159. Schmidt MH. The energy allocation function of sleep: a unifying theory of sleep, torpor, and continuous wakefulness. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 47: 122-53. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.08.001
160. Weitzman ED, Nogueira C, Perlow M, Fukushima D, Sassin J, McGregor P, et al. Effects of a prolonged 3-hour sleep-wake cycle on sleep stages, plasma cortisol, growth hormone and body temperature in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38(6): 1018-30. doi: 10.1210/jcem-38-6-1018
161. Yu X, Zhao G, Wang D, Wang S, Li R, Li A, et al. A specific circuit in the midbrain detects stress and induces restorative sleep. *Science* 2022; 377(6601): 63-72. doi: 10.1126/science.abn0853
162. Hauglund NL, Pavan C, Nedergaard M. Cleaning the sleeping brain – the potential restorative function of the glymphatic system. *Curr Opin Physiol* 2020; 15: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.10.020>
163. Kolb B, Whishaw IQ. Brain plasticity and behavior. *Annu Rev Psychol* 1998; 49: 43-64. doi: 10.1146/annurev.psych.49.1.43
164. Anlar B. Beyinde Plastisite ve Bozuklukları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2013; 9(4): 129–37. <http://www.turkiyeklinikleri.com/> adresinden elde edildi
165. Siegel JM. Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature* 2005; 437(7063): 1264-71. doi: 10.1038/nature04285
166. Luyster FS, Strollo PJ Jr, Zee PC, Walsh JK; Boards of Directors of the American Academy of Sleep Medicine and the Sleep Research Society. Sleep: a health imperative. *Sleep* 2012; 35(6): 727-34. doi: 10.5665/sleep.1846
167. Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2016; 25: 52-73. doi: 10.1016/j.smr.2015.01.009

168. Yu J, Rawtaer I, Fam J, Jiang MJ, Feng L, Kua EH, et al. Sleep correlates of depression and anxiety in an elderly Asian population. *Psychogeriatrics* 2016; 16(3): 191-5. doi: 10.1111/psyg.12138
169. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). Washington DC; American Psychiatric Publishing, May 2013; 162-208.
170. Morin CM, LeBlanc M, Daley M, Gregoire JP, Mérette C. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med* 2006; 7(2): 123-30. doi: 10.1016/j.sleep.2005.08.008
171. Armitage R. Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007; 433): 104–15. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.00968.x
172. Stark D, Kiely M, Smith A, Velikova G, House A, Selby P. Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations, and relation to quality of life. *J Clin Oncol* 2002; 20(14): 3137–48. doi: 10.1200/JCO.2002.08.549
173. Weisman A, Worden JW. The emotional impact of recurrent cancer. *J Psychosoc Oncol* 1986; 3(4): 5-16.
174. Osterlund MK, Gustafsson JA, Keller E, Hurd YL. Estrogen receptor beta (ERbeta) messenger ribonucleic acid (mRNA) expression within the human forebrain: distinct distribution pattern to ERalpha mRNA. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(10): 3840-6. doi: 10.1210/jcem.85.10.6913
175. Arevalo MA, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. The neuroprotective actions of oestradiol and oestrogen receptors. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16(1): 17-29. doi: 10.1038/nrn3856
176. Amin Z, Epperson CN, Constable RT, Canli T. Effects of estrogen variation on neural correlates of emotional response inhibition. *Neuroimage* 2006; 32(1): 457–64. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.03.013
177. Yoest KE, Cummings JA, Becker JB. Estradiol, dopamine and motivation. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2014; 14(2): 83-9. doi: 10.2174/1871524914666141226103135
178. Newhouse P, Albert K, Astur R, Johnson J, Naylor M, Dumas J. Tamoxifen improves cholinergically modulated cognitive performance in postmenopausal women. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38(13): 2632-43. doi: 10.1038/npp.2013.172
179. Hara Y, Waters EM, McEwen BS, Morrison JH. Estrogen Effects on Cognitive and Synaptic Health Over the Lifecourse. *Physiol Rev* 2015; 95(3): 785-807. doi: 10.1152/physrev.00036.2014

180. Pearlstein TB. Hormones and depression: what are the facts about premenstrual syndrome, menopause, and hormone replacement therapy? *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(2): 646–53. doi: 10.1016/0002-9378(95)90297-x
181. Melzer HY. Role of serotonin in depression. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 600: 486–95. Discussion 499-500. doi: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb16904.x
182. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(6): 593-602. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.593
183. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289(23): 3095-105. doi: 10.1001/jama.289.23.3095
184. Borrow AP, Handa RJ. Estrogen Receptors Modulation of Anxiety-Like Behavior. *Vitam Horm* 2017; 103: 27–52. doi: 10.1016/bs.vh.2016.08.004
185. Polo-Kantola P, Erkkola R, Helenius H, Irjala K, Polo O. When does estrogen replacement therapy improve sleep quality? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(5): 1002–9. doi: 10.1016/s0002-9378(98)70539-3
186. D’Ambrosio C, Stachenfeld NS, Pisani M, Mohsenin V. Sleep, breathing, and menopause: The effect of fluctuating estrogen and progesterone on sleep and breathing in women. *Gend Med* 2005; 2(4): 238–45. doi: 10.1016/s1550-8579(05)80053-1
187. Azizi-Malekabadi H, Pourganji M, Zabihi H, Saeedjalali M, Hosseini M. Tamoxifen antagonizes the effects of ovarian hormones to induce anxiety and depression-like behavior in rats. *Arq Neuropsiquiatr* 2015; 73(2): 132-9. doi: 10.1590/0004-282X20140221
188. Savard J, Morin CM. Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem. *J Clin Oncol* 2001; 19(3): 895-908. doi: 10.1200/JCO.2001.19.3.895
189. Savard J, Simard S, Blanchet J, Ivers H, Morin CM. Prevalence, clinical characteristics, and risk factors for insomnia in the context of breast cancer. *Sleep* 2001; 24(5): 583-90. doi: 10.1093/sleep/24.5.583
190. Savard J, Ivers H, Villa J, Caplette-Gingras A, Morin CM. Natural course of insomnia comorbid with cancer: an 18-month longitudinal study. *J Clin Oncol* 2011; 29(26): 3580-6. doi: 10.1200/JCO.2010.33.2247

191. Couzi RJ, Helzlsouer KJ, Fetting JH. Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13(11): 2737-44. doi: 10.1200/JCO.1995.13.11.2737
192. Sephton SE, Sapolsky RM, Kraemer HC, Spiegel D. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(12): 994-1000. doi: 10.1093/jnci/92.12.994
193. Ling MH, Perry PJ, Tsuang MT. Side effects of corticosteroid therapy. Psychiatric aspects. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38(4): 471-7. doi: 10.1001/archpsyc.1981.01780290105011
194. Savard J, Ivers H. The initiation of chemotherapy but not radiation therapy coincides with increased insomnia. *Psychooncology* 2012; 21: 37–8.
195. Gonzalez A, Cos S, Martinez-Campa C, Alonso-Gonzalez C, Sanchez-Mateos S, Mediavilla MD, et al. Selective estrogen enzyme modulator actions of melatonin in human breast cancer cells. *J Pineal Res* 2008; 45(1): 86-92. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00559.x
196. Toffol E, Kalleinen N, Haukka J, Vakkuri O, Partonen T, Polo-Kantola P. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life. *Menopause* 2014; 21(5): 493-500. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a6c8f3
197. Savard MH, Savard J, Caplette-Gingras A, Ivers H, Bastien C. Relationship between objectively recorded hot flashes and sleep disturbances among breast cancer patients: investigating hot flash characteristics other than frequency. *Menopause* 2013; 20(10): 997-1005. doi: 10.1097/GME.0b013e3182885e31
198. Savard J, Davidson JR, Ivers H, Quesnel C, Rioux D, Dupéré V, et al. The association between nocturnal hot flashes and sleep in breast cancer survivors. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27(6): 513-522. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2003.10.013
199. Lorzio W, Wu AH, Beattie MS, Rugo H, Tchu S, Kerlikowske K, Ziv E. Clinical and biomarker predictors of side effects from tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132(3): 1107-18. doi: 10.1007/s10549-011-1893-4
200. Palesh OG, Mustian KM, Peppone LJ, Janelinsins M, Sprod LK, Kesler S, et al. Impact of paroxetine on sleep problems in 426 cancer patients receiving chemotherapy: A trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *Sleep Med* 2012; 13(9): 1184–90. doi: 10.1016/j.sleep.2012.06.001
201. Bower JE. Behavioral symptoms in patients with breast cancer and survivors. *J Clin Oncol* 2008; 26(5): 768–77. doi: 10.1200/JCO.2007.14.3248

202. Reich M, Lesur A, Perdrizet-Chevallier C. Depression, quality of life and breast cancer: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110(1): 9-17. doi: 10.1007/s10549-007-9706-5
203. McDaniel JS, Musselman DL, Porter MR, Reed DA, Nemeroff CB. Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(2): 89-99. doi: 10.1001/archpsyc.1995.03950140007002
204. Ell K, Sanchez K, Vourlekis B, Lee PJ, Dwight-Johnson M, Lagomasino I, et al. Depression, correlates of depression, and receipt of depression care among low-income women with breast or gynecologic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 3052-60. doi: 10.1200/JCO.2005.08.041
205. Vahdaninia M, Omidvari S, Montazeri A. What do predict anxiety and depression in breast cancer patients? A follow-up study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2010; 45(3): 355-61. doi: 10.1007/s00127-009-0068-7
206. Härter M, Reuter K, Aschenbrenner A, Schretzmann B, Marschner N, Hasenburger A, et al. Psychiatric disorders and associated factors in cancer: results of an interview study with patients in inpatient, rehabilitation and outpatient treatment. *Eur J Cancer* 2001; 37(11): 1385-93. doi: 10.1016/s0959-8049(01)00136-8
207. Meyerowitz BE. Psychosocial correlates of breast cancer and its treatments. *Psychol Bull* 1980; 87(1): 108-31. PMID: 7375595
208. Morasso G, Costantini M, Viterbori P, Bonci F, Del Mastro L, Musso M, et al. Predicting mood disorders in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2001; 37(2): 216-23. doi: 10.1016/s0959-8049(00)00390-7
209. Gonzales GF, Carrillo C. Blood serotonin levels in postmenopausal women: effects of age and serum oestradiol levels. *Maturitas* 1993; 17(1): 23-9. doi: 10.1016/0378-5122(93)90120-7
210. Kidwell KM, Harte SE, Hayes DF, Storniolo AM, Carpenter J, Flockhart DA, et al. Patient-Reported Symptoms and Discontinuation of Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy. *Cancer* 2014; 120(16): 2403-12. doi: 10.1002/cncr.28756.
211. Cathcart CK, Jones SE, Pumroy CS, Peters GN, Knox SM, Cheek JH. Clinical recognition and management of depression in node negative breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 27(3): 277-81. doi: 10.1007/BF00665698
212. Thompson DS, Spanier, CA, Vogel VG. The relationship between tamoxifen, estrogen and depressive symptoms. *Breast J* 1999; 5(6): 375-82. doi: 10.1046/j.1524-4741.1999.98085.x

213. Day R, Ganz PA, Costantino JP, Cronin WM, Wickerham DL, Fisher B. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2659-69. doi: 10.1200/JCO.1999.17.9.2659
214. Lee KC, Ray GT, Hunkeler EM, Finley PR. Tamoxifen treatment and new-onset depression in breast cancer patients. *Psychosomatics* 2007; 48(3): 205–10. doi: 10.1176/appi.psy.48.3.205
215. Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Tu D, Pritchard K, et al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2005; 23(28): 6931–40. doi: 10.1200/JCO.2005.11.181
216. Berger AM, Wielgus K, Hertzog M, Fischer P, Farr L. Patterns of circadian activity rhythms and their relationships with fatigue and anxiety/depression in women treated with breast cancer adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer* 2010; 18(1): 105-14. doi: 10.1007/s00520-009-0636-0
217. Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, Bushunow P, Matteson S, Rakita D, et al. Temporal interrelationships among fatigue, circadian rhythm and depression in breast cancer patients undergoing chemotherapy treatment. *Support Care Cancer* 2002; 10(4): 329-36. doi: 10.1007/s00520-001-0317-0
218. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28(2): 193-213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4
219. Ağargün M.Y. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin Gecerligi Ve Guvenirligi. *Türk Psikiyatri Derg* 1996; 7: 107–15.
220. Aydemir Ö. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg* 1997; 8(4): 280–7.
221. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67(6): 361–70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
222. Halbreich U. Role of estrogen in postmenopausal depression. *Neurology* 1997; 48(5 Suppl 7): 16–9. doi: 10.1212/wnl.48.5_suppl_7.16s
223. Fink G, Sumner BE, Rosie R, Grace O, Quinn JP. Estrogen control of central neurotransmission: effect on mood, mental state, and memory. *Cell Mol Neurobiol* 1996; 16(3): 325-44. doi: 10.1007/BF02088099

224. Biegon A, McEwen BS. Modulation by estradiol of serotonin receptors in brain. *J Neurosci* 1982; 2(2): 199-205. doi: 10.1523/JNEUROSCI.02-02-00199.1982
225. Sumner BE, Grant KE, Rosie R, Hegele-Hartung C, Fritzemeier KH, Fink G. Effects of tamoxifen on serotonin transporter and 5-hydroxytryptamine(2A) receptor binding sites and mRNA levels in the brain of ovariectomized rats with or without acute estradiol replacement. *Brain Res Mol Brain Res* 1999; 73(1-2): 119-28. doi: 10.1016/s0169-328x(99)00243-0
226. Cathcart CK, Jones SE, Pumroy CS, Peters GN, Knox SM, Cheek JH. Clinical recognition and management of depression in node negative breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 27(3): 277-81. doi: 10.1007/BF00665698
227. Pluss JL, DiBella NJ. Reversible central nervous system dysfunction due to tamoxifen in a patient with breast cancer. *Ann Intern Med* 1984; 101(5): 652. doi: 10.7326/0003-4819-101-5-652
228. Shariff S, Cumming CE, Lees A, Handman M, Cumming DC. Mood disorder in women with early breast cancer taking tamoxifen, an estradiol receptor antagonist. An expected or unexpected effect? *Ann N Y Acad Sci* 1995; 761: 365-8. doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb31394.x
229. Oh J, Lee HS, Jeon S, Kim D, Seok JH, Park WC, et al. Risk of developing depression from endocrine treatment: A nationwide cohort study of women administered treatment for breast cancer in South Korea. *Front Oncol* 2022; 12: 980197. doi: 10.3389/fonc.2022.980197
230. Gupta T, Purington N, Liu M, Han S, Sledge G, Schapira L, et al. Incident comorbidities after tamoxifen or aromatase inhibitor therapy in a racially and ethnically diverse cohort of women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2022; 196(1): 175-83. doi: 10.1007/s10549-022-06716-y
231. Zhao R, Liu H, Gao J. Side Effects of Endocrine Therapy Are Associated with Depression and Anxiety in Breast Cancer Patients Accepting Endocrine Therapy: A Cross-Sectional Study in China. *Front Psychol* 2022; 13: 905459. doi: 10.3389/fpsyg.2022.905459
232. Coombes R, Kilburn L, Snowdon C, Paridaens R, Coleman R, Jones S, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9561): 559–70. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60200-1

233. Lee KC, Ray GT, Hunkeler EM, Finley PR. Tamoxifen treatment and new-onset depression in breast cancer patients. *Psychosomatics* 2007; 48(3): 205-10. doi: 10.1176/appi.psy.48.3.205
234. Fallowfield L, Fleissig A, Edwards R, West A, Powles TJ, Howell A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: psychosocial impact on women participating in two randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2001; 19(7): 1885-92. doi: 10.1200/JCO.2001.19.7.1885
235. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9453): 60-62. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17666-6
236. Chang CH, Chen SJ, Liu CY. Adjuvant treatments of breast cancer increase the risk of depressive disorders: A population-based study. *J Affect Disord* 2015; 182: 44-9. doi: 10.1016/j.jad.2015.04.027
237. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin* 2016; 66(1): 43-73. doi: 10.3322/caac.21319
238. Dusetzina SB, Alexander GC, Freedman RA, Huskamp HA, Keating NL. Trends in co-prescribing of antidepressants and tamoxifen among women with breast cancer, 2004-2010. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137(1): 285-96. doi: 10.1007/s10549-012-2330-z
239. Yilmaz M. Evaluation of sleep disorders in nonmetastatic breast cancer patients based on Pittsburgh sleep quality index. *J Cancer Res Ther* 2020; 16(6): 1274-8. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_1036_19
240. Ganz PA, Petersen L, Bower JE, Crespi CM. Impact of Adjuvant Endocrine Therapy on Quality of Life and Symptoms: Observational Data Over 12 Months from the Mind-Body Study. *J Clin Oncol* 2016; 34(8): 816-24. doi: 10.1200/JCO.2015.64.3866
241. Colleoni M, Luo W, Karlsson P, Chirgwin J, Aebi S, Jerusalem G, et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(1): 127-38. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30715-5
242. Derks MGM, Blok EJ, Seynaeve C, Nortier JWR, Kranenbarg EM, Liefers GJ, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in women with postmenopausal early breast cancer (TEAM): 10-year follow-up of a

- multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(9): 1211-20. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30419-9
243. Poongkunran C, Jaumally BA, Knox AS, Pacheco GN, Balachandran D, Bashoura L, et al. Sleep Disorders in Breast Cancer Patients on Hormonal Therapy Based on Polysomnographic Data. *Am J Resp Crit Care Med* 2022; 205: A3325. DOI:10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1_MeetingAbstracts.A3325
 244. García-Sánchez J, Mafla-España MA, Torregrosa MD, Cauli O. Adjuvant aromatase inhibitor treatment worsens depressive symptoms and sleep quality in postmenopausal women with localized breast cancer: A one-year follow-up study. *Breast* 2022; 66: 310–6. doi: 10.1016/j.breast.2022.11.007
 245. Osborne RH, Elsworth GR, Hopper JL. Age-specific norms and determinants of anxiety and depression in 731 women with breast cancer recruited through a population-based cancer registry. *Eur J Cancer* 2003; 39(6): 755–62. doi: 10.1016/s0959-8049(02)00814-6
 246. Hopwood P, Haviland J, Mills J, Sumo G, M Bliss J. The impact of age and clinical factors on quality of life in early breast cancer: An analysis of 2208 women recruited to the UK START Trial (Standardisation of Breast Radiotherapy Trial). *Breast* 2007; 16(3): 241–51. doi: 10.1016/j.breast.2006.11.003
 247. Ohayon M, Carskadon M, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 2004; 27(7): 1255–73. doi: 10.1093/sleep/27.7.1255
 248. Redline S, Kirchner H, Quan S, Gottlieb D, Kapur V, Newman A. The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Arch Intern Med* 2004; 164: 406-18. doi: 10.1001/archinte.164.4.406
 249. Valentinuzzi V, Scarbrough K, Takahashi J, Turek F. Effects of aging on the circadian rhythm of wheel-running activity in C57BL/6 mice. *Am J Physiol* 1997; 273(6): 1957–64. doi: 10.1152/ajpregu.1997.273.6.R1957
 250. Carroll J, Esquivel S, Goldberg A, Seeman TE, Effros RB, Dock J. et al. Insomnia and telomere length in older adults. *Sleep* 2016; 39(3): 559–64. doi: 10.5665/sleep.5526
 251. Beck SL, Berger AM, Barsevick AM, Wong B, Stewart KA, Dudley WN. Sleep quality after initial chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer* 2010; 18(6): 679-89. doi: 10.1007/s00520-009-0662-y
 252. Fontes F, Pereira S, Costa AR, Gonçalves M, Lunet N. The impact of breast cancer treatments on sleep quality 1 year after cancer diagnosis. *Support Care Cancer* 2017; 25(11): 3529-36. doi: 10.1007/s00520-017-3777-6

253. Bower JE, Ganz PA, Irwin MR, Kwan L, Breen EC, Cole SW. Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment: do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism? *J Clin Oncol* 2011; 29(26): 3517-22. doi: 10.1200/JCO.2011.36.1154
254. Cunha MC, Zanetti ML, Hass VJ. Sleep quality in type 2 diabetics. *Rev Lat Am Enfermagem* 2008; 16(5): 850-5. doi: 10.1590/s0104-11692008000500009
255. Zhong X, Gou F, Jiao H, Zhao D, Teng J. Association between night sleep latency and hypertension: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101(42): e31250. doi: 10.1097/MD.00000000000031250



Ek 2. Anket Formu

ANKET FORMU

Gönüllü No:

1. Yaş:

2. Medeni Durum: Evli (), Bekar ()

3. Eğitim Durumu: İlkokul Mezunu (), Ortaokul Mezunu (), Lise Mezunu (),
Üniversite Mezunu (), Yüksek Lisans ()

4. Meslek: Ev hanımı (), Memur (), İşçi (), Emekli (), Diğer ()

5. Tanı Tarihi:

6. Evre: Evre 1 (), Evre 2 (), Evre 3 ()

7. Kemoterapi Öyküsü: Var (), Yok ()

8. Radyoterapi Öyküsü: Var (), Yok ()

9. Endokrin Tedavi Kullanım Süresi: 0-6 ay (), 6-12 ay (), 12-24 ay (),
24-36 ay (), 36 ay ve üzeri ()

10. Hangi Endokrin Tedaviyi Kullanıyor: Tamoksifen (), Aromataz
İnhibitörü (),

11. GNRH Kullanım Öyküsü: Var (), Yok ()

12. Ek Hastalık Varlığı: DM (), HT (), KAH (), Diğer ()

13. Antidepresan Kullanım Öyküsü: Var (), Yok ()

Ek 3. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD) (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS))

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

1. Kendimi gergin "patlayacak gibi" hissediyorum.

- ☐ Çok zaman ☐ Zaman zaman, bazen
☐ Birçok zaman ☐ Hiçbir zaman

2. Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

- ☐ Aynı eskisi kadar ☐ Yalnızca biraz eskisi kadar
☐ Pek eskisi kadar değil ☐ Hiçbir zaman

3. Sanki kötü bir şey olacaktı gibi bir korkuya kapılıyorum.

- ☐ Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli
☐ Evet, ama çok da şiddetli değil
☐ Biraz, ama beni pek endişelendiriyor
☐ Hayır, hiç de öyle değil

4. Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

- ☐ Her zaman olduğu kadar ☐ Kesinlikle o kadar değil
☐ Şimdi pek o kadar değil ☐ Artık hiç değil

5. Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

- ☐ Çok zaman ☐ Zaman zaman, çok sık değil
☐ Birçok zaman ☐ Yalnızca bazen

6. Kendimi neşeli hissediyorum.

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Bazen
☐ Sık değil ☐ Çok zaman

7. Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi rahat hissediyorum.

- ☐ Kesinlikle ☐ Sık değil
☐ Genellikle ☐ Hiçbir zaman

8. Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

- ☐ Hemen hemen her zaman ☐ Bazen
☐ Çok sık ☐ Hiçbir zaman

9. Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Oldukça sık
☐ Bazen ☐ Çok sık

10. Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

- ☐ Kesinlikle
☐ Gerekli kadar özen göstermiyorum
☐ Pek o kadar özen göstermeyebilirim
☐ Her zamanki kadar özen gösteriyorum

11. Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

- ☐ Gerçekten de çok fazla ☐ Çok fazla değil
☐ Oldukça fazla ☐ Hiç değil

12. Olacakları zevkle bekliyorum.

- ☐ Her zaman olduğu kadar
☐ Her zamankinden biraz daha az
☐ Her zamankinden kesinlikle daha az
☐ Hemen hemen hiç

13. Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

- ☐ Gerçekten de çok sık ☐ Çok sık değil
☐ Oldukça sık ☐ Hiçbir zaman

14. İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

- ☐ Sıklıkla ☐ Pek sık değil
☐ Bazen ☐ Çok seyrek

Mavi renkli kutu içinde şıkları olan sorular anksiyete, turuncu renkli altı çizgili şıkları olan sorular depresyon skorlarını verir.
0-7 puan: normal ||| 8-10 puan: sınırda ||| 11 ve üstü anormal

Toplam Puan: Depresyon _____ Anksiyete _____

Acta psychiatr. scand. 1983;67:361-370 A. S. Zigmond and R. P. Snaith

ftronline
www.ftronline.com

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Sallıoğlu 2018

Ek 4. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.
Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

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

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

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

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

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

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

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

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

Bayssse D.J., Reynolds CF 3rd, Monk TH (1989) Psychiatry Res. 1989 May;28(2):193-213



www.ftronline.com

**Skorlama yönergesine
ftronline.com 'dan
ulaşabilirsiniz.**

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Sağbağ 2016