

Postmastektomi radyoterapi uygulanan meme kanserli olgularda gelişen yorgunluğun derecesi, serum sitokin ve leptin düzeyleri ile ilişkisi: Prospektif değerlendirme

The fatigue rate and association with serum cytokine and leptin levels in breast cancer patients undergoing postmastectomy radiotherapy: a prospective evaluation

Diclehan ÜNSAL,¹ Atınc AKSU,² Ümit BAĞRIAÇIK,³ Müge AKMANSU¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, ³İmmünoloji Anabilim Dalı;
²Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü

AMAÇ

Postmastektomi radyoterapi (RT) sırasında gelişen yorgunluğun derecesi ve yorgunluğun serum sitokinleri ve leptin düzeyleri ile ilişkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Evre II-III meme kanseri tanısıyla RT programına alınan 38 olgu; RT başı, sonu ve RT sonrası ikinci ayda yaşam kalitesi, Kanser Yorgunluk Skalası ve Görsel Analog Skalası, Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalası ile değerlendirildi; serum inflamatuvar sitokin ve leptin düzeyleri ölçüldü. Serum belirteç düzeylerinin yorgunlukla ilişkisi araştırıldı.

BULGULAR

Yorgunluk derecesi RT sırasında arttı ve RT sonrası ikinci ayda tedavi başı değerlere düştü. Serum sitokin düzeyleri RT'yle anlamlı değişmedi, yorgunlukla bağlantılı bulunmadı. Leptin düzeyi yüksek olanlarda daha fazla oranda yorgunluk saptandı. RT başındaki serum leptin düzeyleri ile RT sonu yorgunluk düzeyleri arasında bağlantı saptandı (p=0.01).

SONUÇ

Meme kanserli olgularda RT sırasında yorgunlukta artma olduğu, gelişen yorgunluğun yüksek serum leptin düzeyleri ile bağlantılı olduğu ve RT sonrası ikinci ayda tedavi öncesi değerlere düştüğü bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: Meme kanseri/radyoterapi; sitokin; yorgunluk/etyoloji; leptin; radyoterapi.

OBJECTIVES

To investigate the fatigue rate during postmastectomy radiotherapy (RT) and the correlation between fatigue and serum cytokines and leptin levels.

METHODS

Thirty-eight, stage II-III breast cancer patients undergoing RT were evaluated with quality of life, Cancer Fatigue Scale, Visual Analogue Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale, and the serum inflammatory cytokine and leptin levels were measured. The association of serum marker levels with fatigue was analyzed.

RESULTS

The fatigue rate increased during RT and decreased to pretreatment levels at 2 months following RT. Serum cytokine levels were not significantly changed with RT and was not found to be correlated with fatigue. Fatigue rate was found to be increased in cases with high leptin levels. A correlation was determined between preRT serum leptin levels and postRT fatigue rates (p=0.01).

CONCLUSION

It is found that fatigue increases during RT; fatigue is correlated with high serum leptin levels and decreases to pretreatment levels at 2 months following RT.

Key words: Breast neoplasms/radiotherapy; cytokine; fatigue/etiology; leptin; radiotherapy.

Meme kanseri günümüzde halen kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Tüm dünyada her yıl yaklaşık olarak 1 milyon olguya yeni tanı konulmaktadır^[1] ve bu sayının önümüzdeki dekatlarda artması beklenmektedir. İnvaziv meme karsinomalı olgulardaki güncel standart cerrahi seçenekleri meme koruyucu cerrahi veya mastektomi şeklindedir. Mastektomi sonrasında cerrahi sınır pozitifliği veya makroskopik kalıntı hastalığı bulunan olgular, T₃ veya T₄ tümörü bulunan olgular, dört veya daha fazla aksiler lenf nodu pozitifliği bulunanlarla aksilla lenf nodlarında ekstrakapsüler hastalığı bulunan olguların güncel bilgiler ışığında ameliyat sonrası adjuvan radyoterapi (RT) endikasyonu bulunmaktadır.^[2-4] Sistemik tedaviye ilave olarak bu grup olgularda uygulanan postmastektomi RT ile yerel-bölgesel kontrolde artma ile hastalısız ve genel sağkalımda da iyileşme sağlandığı bilinmektedir.^[2-4] Yeni kemoterapi (KT) ajanlarının geliştirilmesi, cerrahi ve RT tekniklerindeki ilerlemelerle elde edilen artmış yerel-bölgesel kontrol ve sağkalım oranları sağlanan başarının geleneksel ifadesidir. Güncel yaklaşım hastanın tanı anından itibaren tedavi süresince ve takipler sırasında tecrübe ettiği tüm yan etkilerin ve yaşam kalitesinin çok boyutlu olarak irdelenmesidir.

Kanser hastalarında yorgunluk, hastalığın kendisine veya uygulanan tedaviye bağlı olarak gelişen, kişinin geçmişteki aktivitesinden bağımsız olan ve günlük fonksiyonlarını etkileyen subjektif bir bitkinlik ve tükenmişlik hissidir.^[5] Tüm kanser hastalarının %78-96'sında RT uygulanan olguların %75-100'ünde ışınlanan bölgeye göre farklı şiddetlerde görülmektedir.^[6] Sık görülmesine ve geliştiğinde hastanın yaşam kalitesinde ciddi bozulmaya yol açmasına rağmen günlük klinik pratikte gereğince dikkate alınmayan konulardandır. Kanser hastalarında görülen yorgunluğun etyolojisinde tümörün kendisi, dispne, anemi, hipokalemi, hipomagnezemi vb. metabolik bozukluklar, beslenme sorunları, endokrin ve hormonal sorunlar, immünolojik bozukluklar gibi fizyolojik sorunlar beraberinde yetersiz ve kalitesiz uyku, tanı ve tedavinin yarattığı anksiyete ve depresyon, kişilik özellikleri, sitokin aktivasyonu ve antikanser tedaviler (cerrahi, RT, KT) sorumlu tutulmaktadır.^[7]

Lokal ışınlamaya bağlı gelişen yorgunluğun altta yatan mekanizmaları halen tam açıklanamamaktadır. Sitokin ve akut faz proteinleri gibi sistemik etkili medyatörlerin aktivasyonu,^[8] anksiyete, depresyon ve günlük RT'nin hastalığı hatırlatması kaynaklı stres,^[9] tedavi sırasında hemoglobin değerlerindeki azalma^[10] şimdiye kadar üzerinde durulan özelliklerdir. Literatürde meme kanserli olgularda RT sırasında gelişen yorgunluğu irdeleyen çalışmalara ait veriler kısıtlıdır, ayrıca heterojen hasta gruplarından elde edilen sonuçları içermektedir. Daha homojen hasta gruplarını içeren çalışmalar ise meme koruyucu cerrahi sonrası RT uygulanan erken evre olguları kapsamaktadır.

Bu çalışmada meme kanseri tanısıyla mastektomi ve standart KT sonrası ameliyat sonrası adjuvan RT uygulanan olgularda RT'ye bağlı gelişmesi muhtemel yorgunluğun derecesinin belirlenmesi; gelişen yorgunluğun serum sitokin ve leptin düzeyleri, anksiyete, depresyon ve kan sayımı değerleriyle ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Gerek seçilen hasta grubu (postmastektomi RT uygulanan grup), gerekse inceleme parametreleri (sitokinler, leptin vb.) açısından literatürde bildirilen nadir çalışmalardan biridir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mart-Ekim 2005 tarihleri arasında evre II-III meme kanseri tanısıyla mastektomi sonrası adjuvan radyoterapi programına alınan 38 olgu çalışmamıza dahil edildi. Çalışma etik kurul onayı alındıktan sonra başlatıldı ve dahil edilen tüm olgulara uygulanacak işlemler anlatıldıktan sonra imzalı bilgilendirilmiş onamları alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonunda bildirilen hükümlere uyularak yürütüldü. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18-70 yaş arasında olmak, yazılı onam belgesi vermek, histopatolojik olarak karsinom tanısı almış ve tedavisinde RT planlanmış olmaları. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; ikinci primer malignansi tanısı almış olmak, tiroid fonksiyon bozukluğu veya kronik anksiyete-depresyon bozukluğu tanısı olmak, akut enfeksiyon veya inflamasyonu olmak, trankilizan veya steroid kullanıyor olmak, diabetes mellitus veya kardiyak hastalık hikayesi bulunmak, performans durumu bozuk olmak (ECOG 2 ve üzeri), 18 yaşından küçük ve-

ya 70 yaşından büyük olmak, bilinci kapalı ve yazılı onam veremeyecek durumda olma. Olguların hiçbirisi farklı bir çalışma protokolüne dahil olmadılar. Hastaların hiçbirisine RT süresince sitotoksik KT uygulanmadı. RT öncesinde tiroid disfonksiyonu olmadığını belirlemek üzere serum tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeylerine bakıldı. Hastaların medyan yaşı 49.5 (aralık: 26-69) yılıdır. RT öncesi tüm olgulara medyan 6 kür (aralık: 4-8 kür) sistemik KT uygulanmıştı. On sekiz olguya RT sonrası hormonoterapi (tamoksifen) başlandı. Sekiz olgunun medikasyonla kontrol altında tutulan hipertansiyonu vardı.

Radyoterapi, mastektomi sonrası medyan 19. haftada (aralık: 16-28 hafta) başlatıldı. İki hastada cerrahi sonrası yara iyileşme sorunu vardı, bu nedenle adjuvan tedavilerine gecikmeli olarak başlandı (26. ve 28 haftada). RT, Cobalt 60 cihazında gama ışını ile veya lineer akseleratör cihazında 6 MV X-ışını ile göğüs duvarına tanjansiyel karşılıklı iki alandan %100'lük izodoz eğrisindeki dozu ve periferik lenfatiklere tek ön oblik alandan 3 cm derinlikte günlük fraksiyon dozu 2 Gy ve haftada 5 fraksiyon olacak şekilde verildi. 25 fraksiyonda toplam 50 Gy olarak uygulandı. Tüm olguların göğüs duvarı tanjansiyel alan planlamaları bilgisayarlı tomografi görüntüleri kullanılarak bölümümüz RT planlama sisteminde (Eclipse vs. 6.5, Varian Oncology, USA) yapıldı.

Olgular RT'nin ilk günü, son günü ve RT sonrası 2. ayda "Kanser Yorgunluk Skalası" (Cancer Fatigue Scale-CFS), "Görsel Analog Skalası" (Visual Analog Scale-VAS), "Avrupa Onkoloji Grubu Birliği" performans durumu tablosu (European Cooperation of Oncology Group-ECOG), "Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalası" (Hospital Anxiety and Depression Scale-HADS) ve Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Teşkilatı (European Organization for the Research and Treatment of Cancer-EORTC) tarafından geliştirilmiş EORTC QLQ-C30 Türkçe yaşam kalitesi (Quality of Life-QOL) formları ile değerlendirildi. Ayrıca RT süresince haftalık olarak beslenme durumu, iştah, kilo ve uyku süresini kaydedildi. RT başında, sonunda ve sonrası 2. ayda serum interlökin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, sIL-6R (soluble IL-6 receptor), tümör nekrozis faktör (TNF)- α ve leptin düzeyleri ölçüldü.

Yorgunluk Değerlendirme Testi

CFS kanser hastalarında görülen yorgunluğu belirleme ve ölçme amacıyla geliştirilmiş, geçerliliği (validitesi) kanser hastalarında^[11] ve ayrıca spesifik olarak meme kanserli olgularda belirlenmiş bir skaladır.^[12] Skala 15 maddeden ve fiziksel, afektif ve kognitif olmak üzere üç ayrı alt başlıktan oluşmaktadır. Testin fiziksel kısmı kolay yorumlanabilir, uzanarak dinlenme ihtiyacı, tükenmişlik hissi, yorgun ve bitkin düşmüş hissi, bıkkınlık, isteksizlik, ne yapacağını bilememeyi sorgulamaktadır. Afektif kısmında enerji kaybı, ilgi ve konsantrasyon eksikliği ve bir şeyler yapma cesaretsizliğini değerlendirmektedir. Kognitif bölümde ise unutkanlık, hatalı konuşma, yavaş düşünme ve dikkatsizlik hususları irdelenmektedir. Her bir madde 1 ile 5 arasında bir değerle skorlanmaktadır. 1 sorulan durumun hiç olmaması, 5 ise çok fazla olması durumudur. Hastaların kendi durumlarına uygun skorları işaretlemeleri istenmektedir. Sonuç olarak fiziksel yorgunluk alt başlığı skorları 0-28 arasında, afektif yorgunluk alt başlığı skorları 0-16 arasında, kognitif yorgunluk alt başlığı skorları 0-16 arasında olmaktadır. Yüksek skor yorgunluğun şiddetinin fazlalığını belirtmektedir. Maksimum toplam skor 60 olmaktadır.

Yorgunluk Şiddetinin "Görsel Analog Skalası" ile Değerlendirilmesi

VAS, son bir haftadaki yorgunluğun şiddetini değerlendiren 10 cm'lik bir skaladır. CFS'ye ilave olarak olgulardan skalada yorgunluklarının şiddetini işaretlemeleri istendi. Skalanın sol tarafı "Yorgunluk hissetmiyorum", sağ tarafı ise "çok fazla yorgun ve tükenmiş hissediyorum" etiketlerini içermektedir. VAS değeri skalanın en sol ucu ile işaretlenen nokta arasındaki uzaklığın ölçülmesiyle belirlenmektedir. Değerler 0 ile 10 arasında değişmekte ve yüksek değerler artmış yorgunluğu belirtmektedir.

Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalası

HADS tıbbi hastalarda anksiyete ve depresyonu belirlemek için geliştirilmiş bir testtir.^[13] Kanserli hastalarda validitesi daha önceden belirlenmiştir.^[14] Skala 7 soruluk anksiyete ve 7 soruluk depresyon kısmından oluşmaktadır. Her bir sorunun 0 ile 3

arasında değişen skoru bulunmaktadır. Maksimum toplam skor anksiyete ve depresyon için ayrı 21 olmaktadır. Her biri için 10 üzeri değer depresif semptomları veya anksiyeteyi göstermektedir.

Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi

EORTC QLQ-C30 versiyon 3.0,^[15] bir global sağlık durumu ve yaşam kalitesi skalası, beş fonksiyonel skala ve üç semptom skalasını 30 soru ile değerlendiren çok boyutlu bir ankettir. Fonksiyonel skalalar; fiziksel, rol, kognitif, emosyonel ve sosyal fonksiyonları içermektedir. Semptom skalalarında ise halsizlik, ağrı ve bulantı kusma değerlendirilmektedir. Ayrıca dispne, *insomnia*, iştah kaybı, konstipasyon, diare ve maddi zorluk durumu birer soru ile ölçülmektedir. Fonksiyonel ve global sağlık durumu ile semptomlara ait ilgili skorlar EORTC QLQ-C30 skorlama el kitabına uygun şekilde hesaplanmıştır. Her bir parametrenin 0 ile 100 arası bir skoru vardır. Fonksiyonel skaladaki yüksek skor iyi sağlık durumunu gösterirken semptom skalasındaki yüksek skor semptomun fazlalığını göstermektedir.

Serum Sitokin Seviyesi Ölçümleri

Her bir olgudan RT başı, sonu ve RT sonrası 2. ayda olmak üzere 3 kez 12 saatlik gece açlığı sonrasında 10 ml venöz kan EDTA'lı tüplere alındı. Santrifüj sonrası elde edilen serum, ölçüm zamanına kadar -80°C'de saklandı. TNF- α , IL-1 β , IL-6, sIL-6R, IL-8, IL-10 ve leptin düzeyleri sadece bilimsel çalışmalara yönelik üretilmiş piyasada bulunabilen "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) kitleri (Biosource Immunoassay kit, Biosource International, Inc., California, USA) ile belirlendi. Bir hastaya ait tüm örnekler bir arada ölçüme tabi tutuldu. Tüm ölçümler iki kez tekrarlandı. Ölçülen tüm serum belirteçlerindeki ölçüm içi ve ölçümler arası varyasyon katsayısı %8'in altında idi.

İstatiksel Analizler

Değerlendirme sonucunda elde edilen verilerin istatiksel analizleri bilgisayarda istatistik paket programı (SPSS 11.5 for Windows, SPSS, Inc., Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Sonuçlar tüm olgularda medyan \pm standart sapma (SS) ve aralık (range) olarak belirtildi. Kalitatif gruplar arasındaki fark ki-kare testi ile değerlendirildi. Gerektiğin-

de "Fischer" düzeltilmesi yapıldı. Yorgunluk, anksiyete, depresyon, yaşam kalitesi, serum sitokin seviyesi ve benzeri ölçümlerdeki değişiklikler Friedman testi ile analiz edildi. Fark saptandığında, tedavi öncesi değerlerle aradaki fark Wilcoxon testi ile belirlendi. İki bağımsız örneğe ait değerlendirme sonuçları Mann-Whitney U-testi kullanılarak kıyaslandı. Korelasyonlar Spearman korelasyon testi ile hesaplandı. Sadece iki yönlü sonuçlar kullanıldı. 0.05'in altındaki p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastalara ait demografik bilgi ve klinik özellikler Tablo 1'de sunulmaktadır. RT öncesi medyan CFS skoru 15 olarak belirlendi (Tablo 2). RT öncesine kıyasla CFS yorgunluk skorunun RT sonunda arttığı ($p=0.008$) saptandı. Bu artış CFS testinin fiziksel ($p=0.014$) ve kognitif ($p=0.009$) fonksiyonlarında saptanırken afektif fonksiyonda farklılık saptanmadı. RT sonrası 2. ayda sırasıyla RT öncesi ve RT sonuna kıyasla CFS skorunun (her iki değerlendirme için $p<0.0001$), fiziksel alt başlık skorlarının (sırasıyla $p=0.001$ ve $p<0.0001$), afektif alt başlık skorlarının (sırasıyla $p=0.006$ ve $p=0.001$), kognitif alt başlık skorlarının (sırasıyla $p=0.680$ ve $p=0.021$) tedavi öncesi skorlara veya tedavi öncesi skorların altına düştüğü saptandı. RT öncesi toplam CFS skoru medyan değeri (medyan CFS skoru= 15) eşik değer kabul edilerek olgular iki gruba ayrıldığında RT öncesinde 20 olgunun (%53) eşik değer üzerinde yorgunluk skoru vardı. RT sonunda 26 olgunun (%68) eşik değer üzerinde yorgunluğu olduğu ($p=0.020$), RT sonrası 2. ayda ise 13 olguda (%34) bu durumun gerçekleştiği saptandı. RT sonrası 2. ayda eşik değer üzerinde toplam yorgunluk skoruna sahip olgu sayısının RT öncesine ($p=0.004$) ve RT sonuna ($p=0.003$) kıyasla anlamlı azaldığı bulundu.

Yorgunluk durumu VAS ile değerlendirildiğinde RT öncesine kıyasla RT sonunda skorun anlamlı arttığı ($p<0.0001$), RT sonrası 2. ayda anlamlı derecede azalarak ($p<0.0001$) RT öncesi değerlere düştüğü ($p=0.303$) saptandı. Hastane anksiyete ve depresyon testi skorları RT uygulanmasıyla değişmedi, RT sonrası 2. ayda sadece anksiyete skorları anlamlı azaldı ($p=0.011$) (Tablo 2). Orijinal

Tablo 1

Hasta karakteristikleri

Özellik	Sayı (Yüzde)
Yaş (medyan±SH), yıl	[49.5±11.6]
Çalışma durumu	
Evet	9 (%24)
Hayır	29 (%77)
Medeni durumu	
Evli	32 (%84)
Bekar	2 (%5)
Dul	4 (%11)
Sosyal yaşamı	
Başkalarıyla	36 (%95)
Yalnız	2 (%5)
RT süresince barınma	
Kendi evinde	22 (%58)
Otelde	5 (%13)
Yakın akrabada	11 (%29)
Öğrenim durumu	
Okur-yazar değil	7 (%18)
İlköğretim	15 (%40)
Lise	7 (%18)
Üniversite	9 (%24)
Evre	
I	4 (%10)
IIa	4 (%10)
IIb	9 (%24)
IIIa	12 (%32)
IIIb	3 (%8)
IIIc	5 (%13)
IV	1 (%3)
VKİ (medyan±SH)	[28.52±4.2]
VKİ	
Düşük kilolu (18.49 ve altı)	0 (%0)
Normal (18.5-23.9)	8 (%21)
Kilolu (24-29.9)	17 (%45)
Obez (30 ve üzeri)	13 (%34)
Morbid obez (40 ve üzeri)	0 (%0)

SH: Standart hata; VKİ: Vücut Kitle İndeksi.

HADS skorumla yönteminde belirtildiği şekilde,^[13] anksiyete ve depresyon skorları için 10 skoru eşik değer kabul edilerek analizler tekrarlandı. RT öncesinde 7 olgunun (%18) anksiyetesi mevcutken bu oran RT sonunda 8 olgu (%21) ve RT sonrası 2. ayda 7 olgu (%18) olarak saptandı. Depresif semptomlar RT öncesi 6 olguda (%16), RT sonunda 7 olguda (%18) ve RT sonrası 2. ayda (%8) saptandı.

EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi testinin fonksiyon skalasında RT uygulanması ile farklılık sap-

tanmazken, yorgunluk ($p<0.0001$) ve maddi sorun ($p<0.0001$) toksisite skalalarında RT uygulanması ile anlamlı artma olduğu bulundu (Şekil 1). RT sonrası 2. ayda global sağlık durumu ve yaşam kalitesinin ($p<0.0001$), fiziksel fonksiyon ($p<0.0001$), rol fonksiyonu ($p=0.002$), emosyonel fonksiyonun ($p<0.0001$) anlamlı arttığı ve yorgunluk ($p<0.0001$), bulantı-kusma ($p=0.025$), ağrı ($p=0.044$) ve dispne ($p=0.040$) toksisitelerinin RT sonuna kıyasla anlamlı azaldığı saptandı. RT sonrası 2. aydaki global yaşam kalitesi ve sağlık durumunun ($p<0.0001$), fiziksel fonksiyon ($p<0.0001$) ve rol fonksiyonun ($p=0.02$) RT öncesine göre bile anlamlı arttığı, yorgunluk toksisitesinin ($p=0.01$) anlamlı azaldığı belirlendi (Şekil 1).

Radyoterapi başında 14 olgunun (%36) ECOG performans durum skoru 1 ve üzerinde iken bu durum RT sonunda 18 olgu (%47) ve RT sonrası 2. ayda 7 olgu (%18) olarak bulundu. ECOG performans durum skoru 1 ve üzerinde olan olguların oranının RT sonunda anlamlı arttığı ($p<0.0001$) ve RT sonrası 2. ayda RT sonu ($p=0.006$) ve RT öncesi orana göre anlamlı azaldığı ($p=0.003$) saptandı. Kan sayımı profili, biyokimyasal parametreler, kilo, beslenme ve iştah durumu ile günlük uyku süreleri açısından RT öncesi, RT sonu ve RT sonrası 2. ay arasında anlamlı fark saptanmadı.

Serum TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 medyan değerlerinin RT uygulamasıyla artma eğiliminde olduğu saptanmasına rağmen tüm sitokinlerin RT öncesi ile RT sonu değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Şekil 2). Serum TNF- α , sIL-6R ve IL-8 düzeylerinin RT öncesine kıyasla RT sonrası 2. ayda arttığı belirlendi (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.046$ ve $p=0.034$). Serum sitokin düzeyleri ile aynı zamanlarda ölçülen CFS skoru arasında istatistiksel anlamlı bağlantı bulunmadı. RT başında ölçülen medyan serum leptin düzeyi (13 ng/ml) eşik değer olarak kabul edilerek olgular düşük ve yüksek serum leptin düzeyli olarak 2 gruba ayrılıp değerlendirildiğinde, RT başındaki CFS ortalama skoru düşük serum leptin düzeyli olgularda 13.29 ± 1.49 iken yüksek serum leptin düzeyli olgularda 17.80 ± 1.19 olarak istatistiksel anlamlı farklı saptandı ($p=0.009$). Aynı şekilde ortalama CFS skoru RT sonunda düşük serum leptin düzeyli olgularda 12.5 ± 1.68 , yüksek serum

Tablo 2

Radyoterapi (RT) öncesi, sonu ve RT sonrası 2. aydaki yorgunluk skorları, uyku saati ve anksiyete-depresyon düzeylerine ait medyan ve aralık değerleri

	RT öncesi		RT sonu		RT sonrası 2. ay	
	Medyan	Aralık	Medyan	Aralık	Medyan	Aralık
CFS total	15	(5-31)	18	(6-41)	12.5	(4-23)
fiziksel	3	(0-14)	5	(0-20)	2	(0-7)
afektif	2	(0-8)	3	(0-10)	3	(0-10)
kognitif	8	(4-13)	10	(4-16)	7	(0-12)
VAS	2	(0-6)	4.5	(0-9)	2	(0-6)
Uyku süresi	8	(4-12)	7	(4-12)	7.5	(4-10)
HADS-A	7	(2-18)	7	(1-19)	5	(2-14)
HADS-D	5.5	(1-13)	5	(2-12)	5	(1-11)

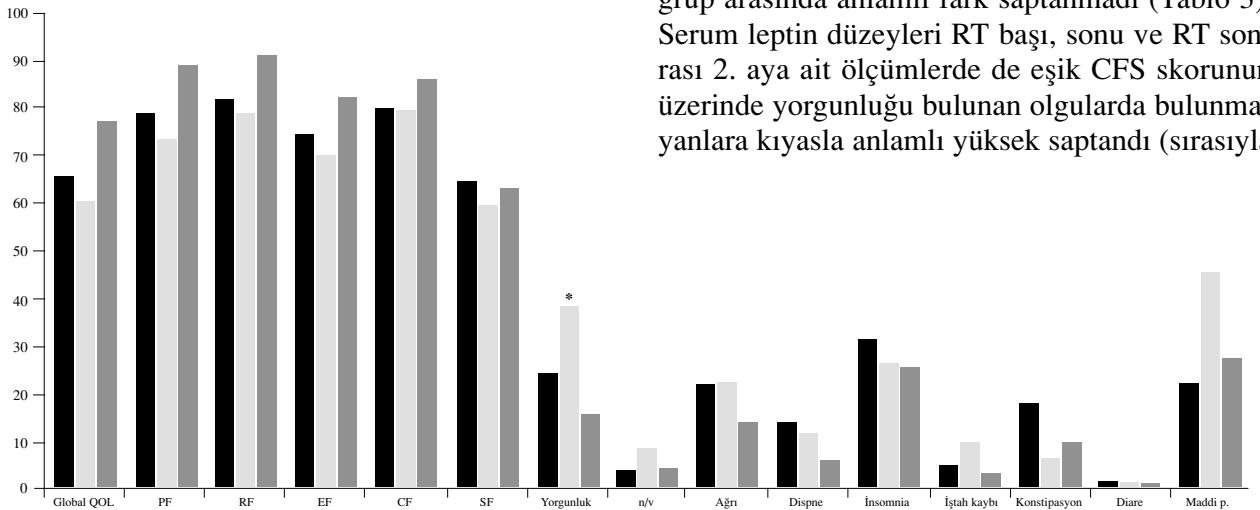
RT: Radyoterapi; CFS: "Cancer Fatigue Scale"; VAS: "Visual Analog Scale"; HADS-A: "Hospital Anxiety Depression Scale-Anxiety"; HADS-D: "Hospital Anxiety Depression Scale-Depression".

leptin düzeyli olgularda 22.9 ± 1.73 ($p < 0.0001$) ve RT sonrası 2. ayda düşük serum leptin düzeyli olgularda 17.35 ± 0.93 ($p < 0.0001$) olarak bulundu. Düşük ve yüksek serum leptin düzeyli olguların VKİ'leri arasında anlamlı fark saptanmadı.

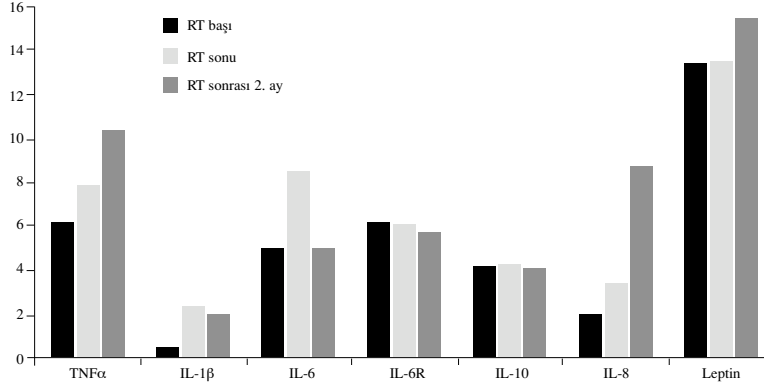
Radyoterapi öncesi medyan serum leptin düzeyinin yanı sıra RT öncesi medyan CFS skoru eşik değer alınarak da analiz yapıldığında RT başında serum leptin düzeyi yüksek olanların %81'inde ve düşük olanların %23'ünde eşik medyan skor üzerinde anlamlı farklı yorgunluk saptandı ($p < 0.0001$).

İlave olarak RT başındaki serum leptin düzeyleri ile RT başı CFS skorları (Rho: 0.423, $p = 0.008$), RT sonundaki serum leptin düzeyleri ile aynı zamandaki CFS skorları (Rho: 0.588, $p < 0.0001$) ve RT sonrası 2. aydaki serum leptin düzeyleri ile eşzamanlı CFS skorları (Rho: 0.791, $p < 0.0001$) arasında anlamlı korelasyon saptandı. (Tüm işlemlerde iki yönlü korelasyon analizinde 0.01 seviyesinde korelasyon belirgin olarak bulundu).

Radyoterapi başı medyan CFS skoru eşik değer olarak olgular iki ayrı gruba ayrılarak incelendiğinde demografik ve klinik özellikler açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3). Serum leptin düzeyleri RT başı, sonu ve RT sonrası 2. aya ait ölçümlerde de eşik CFS skorunun üzerinde yorgunluğu bulunan olgularda bulunmayanlara kıyasla anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla



Şekil 1. EORTC QLQ-C30'a göre RT başı (siyah bar), RT sonu (açık gri bar) ve RT sonrası 2. aya (gri bar) ait medyan yaşam kalitesi değerleri. (QOL: "Quality of life"; PF: "Physical functioning"; RF: "Role functioning"; EF: "Emotional functioning"; CF: "Cognitive functioning"; SF: "Social functioning"; n/v: "Nausea/ vomiting"; p: Problem; RT: radyoterapi; *RT başı-sonu kıyaslamasında istatistiksel anlamlı fark saptanan parametre.)



Şekil 2. RT uygulamasına göre farklı zamanlarda ölçülen serum sitokin ve leptin düzeyleri. (RT: Radyoterapi; TNF: Tümör nekroz faktörü; IL: İnterlökin; *IL-6R değeri x100 olarak değerlendirilmelidir.)

p=0.001, 0.01 ve 0.001) (Tablo 4). Bu durumu açıklamak üzere yapılan ek analizlerde yaş, menapoz durumu, VKİ, eş zamanlı serum sitokin düzeyleri ile leptin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi; ayrıca normal ve yüksek serum leptin düzeyi şeklinde gruplandırma yapıldığında da iki grup arasında bu parametreler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

TARTIŞMA

Çalışmamız sonucunda postmastektomi RT uygulanan olgularda tedavi sırasında farklı derecelerde olsa da yorgunlukta anlamlı bir artış olduğu saptandı. Tiroid disfonksiyonu, enfeksiyon, depresyon hikayesi, trankilizan vb. ilaç kullanımı gibi yorgunluğa yol açabilecek hususlar göz önüne alınarak çalışmaya hasta seçimi yapıldığından saptanan yorgunluk artışının tümörün progresyonu veya konkomitant hastalık varlığından ziyade RT'ye bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Radyoterapi uygulananlar da dahil olmak üzere kanser hastalarında yorgunluğu değerlendiren çalışmalarda metodolojik farklılıklar mevcuttur. En başta yorgunluğun tanımı konusunda bir görüş birliği yoktur. Literatürde en sık kullanılan ve en geçerli olarak kabul edilen tarife göre yorgunluk "subjektif eziklik duygusu, uzun süreli tükenmişlik ve bitkinlik, istirahat ile düzelmeyen fizik ve mental kapasitedeki azalma"dır.^[16] Öncelikle bu tanımın vurguladığı bazı özelliklerin incelenmesi gerekmektedir. Birincisi yorgunluğun ancak kişinin kendisi tarafından bildirilmesi yoluyla en iyi ölçülebilen subjektif

bir durum olmasıdır. İkinci olarak normal yorgunluktan (tiredness) ayrılması gerektiğidir. Tariflenen yorgunluk (fatigue) kronikleşme eğilimindedir ve dinlenmekle düzelmemektedir. Üçüncü olarak, fiziksel ve mental iş kapasitesinde azalmaya yol açması bu durumun klinik önemini vurgulamaktadır.^[8] RT'ye bağlı gelişen yorgunluğu değerlendiren çalışmaların büyük kısmında farklı evrelerdeki farklı kanser tiplerini içeren gruplarda değerlendirmeler yapılmış olması yanısıra, bu hastalarda yorgunluğa neden olabilecek diğer hususlar göz önüne alınarak hasta seçim kriterlerinin oluşturulmamış olması bu çalışmaların sonuçlarını değerlendirirken göz önünde tutulmalıdır. İlave olarak, yorgunluğa neden olabilecek diğer durumlar düşünülerek hasta seçimi yapılmış olsa da yukarıda verilen tarife göre RT'ye bağlı gelişen yorgunluğu çok boyutlu değerlendirebilmek için bizim çalışmamızda kanser yorgunluk skalası (CFS) yanısıra, anksiyete-depresyon skalası (HADS), performans durumu (ECOG) ve yaşam kalitesi (QOL) formları da kullanılarak farklı fonksiyonların etkilenmesi de araştırılmıştır.

Radyoterapiye bağlı gelişen yorgunluğu değerlendiren çalışmaların büyük çoğunluğu kesitsel (cross-sectional) araştırma düzenindedir. Bu durum tedavi sırasındaki ve sonrasındaki yorgunluğun değişimini değerlendirmede sıkıntılara yol açmaktadır. Yapılacak çalışmadan elde edilecek sonuçların güvenilirliği ve günlük pratik hayata geçirilebilmesi için önerilen ve ideal olanı bir hasta grubunun farklı zamanlarda (tedavi öncesi-sırası ve sonrasında) değerlendirilmesidir (longitudinal

Tablo 3CFS skoruna göre tüm olguların demografik ve klinik özellikleri dağılımı[#]

Parametre	Eşik değere göre	
	Halsizlik yok	Halsizlik var
Yaş (yıl)	49.72±2.60	51.05±2.74
VKİ (kg/m ²)	26.56±0.90	28.88±1.01
Çalışma durumu		
Evet	5	4
Hayır	13	16
Medeni durumu*		
Evli	17	15
Bekar	0	2
Dul	1	3
Sosyal yaşam		
Başkalarıyla	18	18
Yalnız	0	2
RT süresince barınma		
Evde	12	10
Otelde	1	4
Yakın akrabada	5	6
Öğrenim durumu**		
Okur-yazar değil	0	7
İlköğretim	9	6
Lise	4	3
Üniversite	5	4
Evre		
I	1	7
II	8	6
III	7	3
IV	0	4
VKİ		
Normal	5	3
Normal üzeri	13	17

CFS: "Cancer Fatigue Scale"; VKİ: Vücut Kitle İndeksi; RT: Radyoterapi; *Analiz evli ile evli olmayanlar arasında yapılmıştır; **Analiz ilköğretim ve altı ile ilköğretim üzeri öğrenim durumu arasında yapılmıştır; [#]İstatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

study design). Zaman ve kaynak açısından araştırmacıyı zorlayıcı olmasına rağmen ancak bu tarz çalışmalarla kanser tedavisine bağlı gelişen yorgunluğun doğal gidişatı hakkında net bilgilere ulaşılarak etkin korunma ve tedavi programları geliştirilebileceği aşikardır.^[7,17] Sunduğumuz çalışmamız RT öncesi, sonu ve sonrası değerlendirmeleri kapsamı itibarıyla kısmen bu şartı karşılamaktadır. Aynı hasta grubunun devam eden uzun süreli takibinden elde edilecek sonuçların çalışmanın bu yöndeki değerini artıracığı düşünülmektedir.

Çalışmamız sonuçları değerlendirilirken hastalıklı bir kontrol grubunun bulunmaması kısıtlayıcı bir faktör olarak görülebilir; ancak yapılan daha önceki çalışmalarda meme kanserli olgularda tanı anında, tüm tedaviler öncesindeki yorgunluk skorunun normal popülasyondan farklı olmadığı gösterilmiştir.^[18-20] Bu çalışmalarda belirlenen bir diğer nokta da RT uygulanmasıyla tedavi sonundaki yorgunlukta anlamlı bir artma olmasıdır. Bizim çalışmamızda tedavi ile yorgunluk derecesinin artıp RT sonrası 2. ayda tüm olgularda en az RT öncesi değerlere dönmüş olması önemli bir bulgudur. Bazı çalışmalarda olguların bir kısmında RT sırasında başlayan yorgunluğun azalarak veya aynı derecede devam ettiği belirtilmektedir. Bu durum diğer çalışmalardaki hasta gruplarının yorgunluğa yol açabilecek farklı özelliklere de sahip olması, bizim çalışmamızdaki hasta grubunun ise hasta seçim kriterleri nedeniyle daha homojen olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışmanın ek bir kontrol grubunun bulunması farklı yorgunluk testlerinin güvenilirlik ve duyarlılığını belirlemede önemli bir referans noktası olabilir, çalışmamızda bu tür bir kıyaslama amacı güdüldüğünden kontrol grubu bulunması çok gerekli görülmemektedir. Çalışmamızın asıl kısıtlayıcı yönü olguların RT öncesi tedaviler sırasındaki (cerrahi öncesi, cerrahi sonrası-KT öncesi) yorgunluk düzeylerinin bilinmemesidir. Bu nedenle RT süresince ve sonrasında ölçülen değerler eski durumları ile kıyaslanamamıştır. Gelecekte yapılması planlanan çalışmalarda bu durum göz önünde bulundurularak çalışma düzeninin sağlanması önerilmektedir.

Meme kanserli olgularda RT sırasında yorgunluğu değerlendiren çalışmalar genellikle erken evre (evre I-II ve nod negatif) ve meme koruyucu cerrahi uygulanmış olguları içermektedir. Bu konuda yapılmış belli başlı çalışmalar, RT sırasında yorgunluğun başlaması, tepe noktaya ulaşması ve daha sonra azalması konusunda farklı sonuçlara ulaşmış olsa da RT'nin başlamasıyla yorgunlukta belirgin artma olduğunu gösterir niteliktedir.^[21-24] Elde edilen sonuçlar arasındaki fark çalışmalara dahil edilen hasta karakteristiklerinin, RT şemalarının ve yorgunluğu değerlendirme yöntemlerinin farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. RT sıra-

Tablo 4
CFS skoruna göre tüm olguların serum sitokin ve leptin düzeyleri dağılımı

Parametre	Eşik değere göre		p
	Halsizlik yok	Halsizlik var	
RT başında			
TNF- α	4.39 \pm 0.94	10.01 \pm 1.95	0.027*
IL-1 β	0.37 \pm 0.1	0.77 \pm 0.64	FY
IL-6	3.72 \pm 0.71	7.63 \pm 1.96	FY
IL-10	4.19 \pm 0.34	4.17 \pm 0.49	FY
sIL-6R	611.49 \pm 47.25	644.76 \pm 62.47	FY
IL-8	22.12 \pm 5.96	15.73 \pm 6.32	FY
Leptin	10.89 \pm 1.84	16.48 \pm 1.36	0.001*
RT sonu			
TNF- α	7.22 \pm 2.12	8.75 \pm 1.88	FY
IL-1 β	3.16 \pm 3.01	1.70 \pm 1.28	FY
IL-6	3.73 \pm 1.16	11.42 \pm 7.22	FY
IL-10	4.17 \pm 0.16	4.36 \pm 0.18	FY
sIL-6R	638.11 \pm 70.59	592.0 \pm 30.04	FY
IL-8	8.33 \pm 1.77	47.07 \pm 37.63	FY
Leptin	10.18 \pm 0.96	17.20 \pm 0.73	0.01*
RT sonrası 2. ay			
TNF- α	11.04 \pm 1.76	9.90 \pm 2.08	FY
IL-1 β	1.81 \pm 0.69	2.21 \pm 1.99	FY
IL-6	6.44 \pm 1.65	10.14 \pm 3.09	FY
IL-10	3.90 \pm 0.11	4.42 \pm 0.36	FY
sIL-6R	559.60 \pm 41.50	598.0 \pm 52.17	FY
IL-8	105.24 \pm 38.20	56.65 \pm 38.41	FY
Leptin	11.33 \pm 1.02	21.50 \pm 2.86	0.001*

CFS: "Cancer Fatigue Scale"; RT: Radyoterapi; TNF: Tümör nekroz faktörü; IL: İnterlökin; FY: Fark yok; *İstatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

sında gelişen yorgunluğa bazı fiziksel ve psikolojik faktörleri de katkısı olduğu bilinmektedir. Anemi, sitokin aktivasyonu, anksiyete ve depresyon olası nedenler arasında sayılmaktadır.^[25,26] Aynı zamanda RT ile eşzamanlı bulunan semptom ve yan etkiler (ağrı, enfeksiyon, dehidratasyon, malnütrisyon, diare, uyku bozuklukları) ve opioidler gibi eşzamanlı kullanılan ilaçlar da bu yorgunluğun oluşmasının veya artmasının nedeni olarak belirtilmektedir. Anemi, KT uygulanan olgularda sık rastlanan bir bulgudur. Lokal RT uygulanan meme kanserli hastalarda gelişmesi beklenen bir durum değildir. Ancak RT öncesi uygulanan KT'lerin uzamış etkisi olarak görülebilir. Çalışmamıza dahil edilen olguların hiçbirinde RT öncesinde anemi saptanmamış, ayrıca RT sırasında da kan sa-

yımlarında tedavi uygulanmasıyla farklılık tespit edilmemiştir.

Artmış sitokin üretimi kanser hastalarındaki yorgunluğun muhtemel nedeni olarak belirtilmektedir.^[25,26] Yapılan çalışmalarla iyonizan radyasyonun IL-6, IL-1 β ve TNF- α gibi akut cevapta rol alan proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırdığı gösterilmiştir. Tüm bu bulgular çalışmacıları RT'ye bağlı artan sitokin üretimi ile RT'ye bağlı gelişen yorgunluk arasında bağlantı bulunup bulunmadığını araştırmaya yönlendirmiştir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarla RT uygulanan olgularda serum sitokin seviyelerinde artma saptanmasına rağmen bu durumun RT'ye bağlı gelişen yorgunlukla bağlantısını belirlemek için yeterli kanıt ulaşılamamıştır. Literatür ışığında, RT'ye bağlı

gelişen yorgunluğun proinflatuvar sitokinlerle ilişkisini gösteren sadece iki çalışma mevcuttur.^[8,27] Çalışmalardan birincisinde primer RT uygulanan prostat kansinomalı olgularda yorgunluk ve serum IL-1 β düzeylerinde artış olduğu gösterilmiş, ancak ikisi arasındaki korelasyon rapor edilememiştir.^[8] Diğer çalışma ise kemo-RT uygulanan akciğer kansinomalı olgularda tedaviye bağlı gelişen yorgunluk ile serum IL-6 değerleri arasında korelasyon olduğunu rapor etmektedir,^[27] ancak bu çalışma sadece toplantı bildirisi olarak sunulmuştur. Artmış serum sitokin seviyesi ile yorgunluk durumunun ilişkisini araştıran çalışmaların temel aldığı nokta kanser tedavisine bağlı olarak gelişen doku hasarına veya bazı immün hücrelerin azalmasına karşılık proinflatuvar sitokinlerin artması ve bu medyatörlerin vücut metabolizması ve enerji kullanımı dahil olmak üzere birçok periferik ve santral etkilerinin de bulunmasıdır. Yapılan laboratuvar ve klinik çalışmalarda sitokin enjeksiyonunun denek aktivitesinde azalma, somnolans, anoreksiya ve sosyal uzaklaşmada artma ile sonuçlandığı bildirilmektedir.^[28] Meme kanserli olgularda RT uygulanmasıyla artan yorgunluğun serum sitokin seviyeleriyle ilişkisini araştıran çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır,^[23,29] ancak bu bulgular yorgunluğun oluşumunda inflamatuvar durumun rolünü dışlamak için yeterli değildir. Malignitenin bizzat kendisinin bizim çalışmamıza dahil edilen sitokinler üzerinde belirgin etkisi olduğu bilinmektedir. Her ne kadar tüm olgularımızın uzak metastazsız olduğu düşünülse de bazı olguların halen nod pozitif olması ihtimalini de dışlayamayız. Bu olgulardaki subklinik metastatik kansinom varlığı sitokin ölçümlerini etkilemiş olabilir. Diğer önemli bir husus da tüm sitokinlerin salınımının sirkadiyen ritm göstermesidir. Çalışmamızda sitokin üretiminin sirkadiyen bağımlılığı kontrol edilmemiştir. Aynı zamanda lokal inflamasyona vücutun cevabında genetik polimorfizm de rol oynamaktadır. Tüm bu özellikler de çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Makroskopik tümörü bulunan farklı tümör gruplarında RT'ye sekonder sitokin salınımında anlamlı artış saptanmasına rağmen^[8,30-32] ameliyat sonrası RT uygulananlarda bu durumun belirgin olmaması^[8,29] normal hücrelere kıyasla tümör hücrelerinin ışınlanmasının sito-

kin sistemini daha fazla aktive edebildiği şeklinde açıklanabilir. Diğer önemli bir özellik de bizim çalışmamız ve önceki benzer çalışmalarda yorgunluk ve serum sitokin ölçümlerinin eşzamanlı değerlendirilmiş olmasıdır. Sitokin üretiminin artması ve bu durumun serumda yansması pekala klinikte yorgunluğun tecrübe edildiği zamandan farklı olabileceği bundan sonraki çalışmalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Leptin başlıca beyaz yağ dokusundan üretilen gıda alımı ve enerji harcanımı üzerine etki ederek vücut ağırlığının dengede tutulmasında önemli rol üstlenen bir nörohormondur. Vücut ağırlığı düzenlemesine ilave olarak hematopoezis, üreme, anjiogenezis ve immün fonksiyon üzerinde de etkilidir.^[33] Obezite ile birlikte bazı kanser tiplerinin insidansında görülen artış çalışmacıları metabolizma hızının temel taşı olan leptinin kanserogenezisteki yerini araştırmaya yönlendirmiştir ve meme, prostat, jinekolojik kanserler gibi hormon bağımlı tümörler başta olmak üzere birçok kanserin patogenezisindeki rolü ve prognostik önemi halen araştırılmaktadır. Leptin, vücutun inflamatuvar ve immün cevabını da yönlendirirken,^[34] tüm etkilerini sitokin reseptör ailesine ait leptin reseptörleri üzerinden gerçekleştirmektedir.^[35] Sitokinlerle ilişkisi reseptör dışında işlevi sırasında da görülmektedir.^[35] Leptinin metabolizma üzerindeki işlevi göz önüne alındığında obezitenin düşük leptin düzeyinde gelişmesi beklenebilir. Ancak hormonun anorektik etkilerine rezistansı olan olgularda obezite artmış leptin düzeyi ile birlikte olmaktadır.^[34] Bu bulgunun tersine farklı çalışmalarda sepsisteki sitokin bağımlı inflamatuvar cevapta serum leptin düzeylerinde artma saptanmaktadır.^[36] Bu bulgular leptinin vücut kitle indeksinden öte yağ kitlesi miktarı ile bağlantılı olduğunu ve proinflatuvar sitokinlerle yakın ilişkili olduğunu vurgulamaktadır. TNF- α sisteminin sistemik aktivasyonunun leptin salımında artışa yol açtığı bilinmektedir.^[37] Sistemik proinflatuvar sitokin salınımına neden olabilecek farklı hastalık gruplarında artmış leptin düzeyleri ile halsizlik arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.^[7,38] Leptin aktivasyonunun proinflatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β ve IL-6) ekspresyonunda artışa neden olduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.^[39] Leptinin belli işlevlerini de bu si-

tokinlerin kontrolü altında gerçekleştirdiği bilinmektedir.^[40] Büyüme hormonu endojen ligandı olan ghrelin, leptin aktivasyonu ve ilgili sitokinlerin ekspresyonunu inhibe etmektedir.^[39] Proinflamatuvar sitokinlerin RT'ye bağlı gelişen yorgunluğun oluşmasından sorumlu tutulan nedenlerden olduğu düşünüldüğünde çalışmamızın bulgularından yüksek serum leptin düzeyli olgularda daha fazla yorgunluk görülmesi de açıklanmış olur. Bu durumda RT'ye bağlı gelişen yorgunluğun başlangıç biyokimyasal sorumlusu proinflamatuvar sitokinlerden öte leptin olabilir ve ilgili sitokinler radyoterapiye bağlı artışlar yanısıra leptin aktivasyonunun olası bir sonucu da olabilir.

Genel anlamda yorgunluk multifaktöryeldir ve merkezi sinir sisteminde hipotalamik-pitüiter-adrenal aks veya nörotransmisyon yolağında oluşan değişikliklerle meydana geldiği bilinmektedir. Leptinin fonksiyonları da hipotalamusun kontrolü altındadır ve düzeyleri pitüiter adrenal fonksiyonla ters ilişkilidir.^[41] Yapılan araştırmalarda düşük doz hidrokortizonun (10 mg) serum leptin düzeylerini artırdığı saptanmıştır.^[38] Meme kanserli olguların KT premedikasyonunda kullanılan deksametazon (her kürde toplam 32 mg) çalışmamızdaki tüm olgularda standart bir uygulama olduğundan RT sırasında leptin düzeylerinden sorumlu olmayacağı düşünülebilir. Karşıt olarak bu durum tedaviler öncesi hipokortizolizm varlığında uygulanan premedikasyonla serum leptin düzeylerinde artma olduğu şeklinde de açıklanabilir. Bundan sonraki çalışmalarda cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası-KT öncesi yorgunluk ve serum leptin düzeyi ölçümlerine kortizolizm durumunun tayinin de eklenmesinin bu konuya açıklık getireceği düşünülmüştür.

Çalışmamız sonucunda, lokal radyoterapinin mastektomi uygulanmış hastalık bulgusu olmayan olgularda yorgunluk artışına neden olduğu, RT sonrası 2. ayda tedavi öncesi değerlere indiği saptanmıştır. Anksiyete, depresyon, kan sayımı değerleri, proinflamatuvar sitokinlerin bu grup olgularda yorgunluğun nedeni olduğuna dair herhangi bir kanıt elde edilememiştir. RT'ye bağlı gelişen yorgunluğun serum leptin düzeyleri ile bağlantılı olduğu saptanmıştır. Bu grup olgularda serum leptin düzeyindeki artmanın nedeninin açıklanabilmesi için hipotalamus-pitüiter-adrenal aks üzerin-

de yer alan parametrelerle detaylı inceleme yapılması gereklidir. Ayrıca RT sırasında farklı zamanlarda da serum proinflamatuvar düzeylerinin ölçülmesi RT'ye bağlı gelişen yorgunlukla bu sitokinlerin ilişkisini ortaya çıkarabileceği düşünülmektedir. Gelişmesi olası yorgunluğun önlenmesi amacıyla RT başında serum leptin düzeyi yüksek olgularda leptin seviyelerinde değişiklik oluşturma'nın yararlılığını ve klinik gidişe etkisini belirleyecek ileri çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55(1):10-30.
2. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337(14):949-55.
3. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353(9165):1641-8.
4. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(2):116-26.
5. Cancer related fatigue. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology*-v.1.2006.
6. King KB, Nail LM, Kremer K, Strohl RA, Johnson JE. Patients' descriptions of the experience of receiving radiation therapy. *Oncol Nurs Forum* 1985;12(4):55-61.
7. Jacobsen PB, Thors CL. Fatigue in the radiation therapy patient: current management and investigations. *Semin Radiat Oncol* 2003;13(3):372-80.
8. Greenberg DB, Gray JL, Mannix CM, Eisenthal S, Carey M. Treatment-related fatigue and serum interleukin-1 levels in patients during external beam irradiation for prostate cancer. *J Pain Symptom Manage* 1993;8(4):196-200.
9. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000;18(4):743-53.
10. Glaus A. Fatigue in patients with cancer. Analysis and assessment. *Recent Results Cancer Res* 1998;145:I-XI, 1-172.
11. Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, Okamura H, Imoto S, Nakano T, et al. Factors correlated with fatigue in dis-

- ease-free breast cancer patients: application of the Cancer Fatigue Scale. *Support Care Cancer* 2000;8(3):215-22.
12. Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, Okamura H, Shima Y, Maruguchi M, et al. Development and validation of the cancer fatigue scale: a brief, three-dimensional, self-rating scale for assessment of fatigue in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2000;19(1):5-14.
 13. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361-70.
 14. Moorey S, Greer S, Watson M, Gorman C, Rowden L, Tunmore R, et al. The factor structure and factor stability of the hospital anxiety and depression scale in patients with cancer. *Br J Psychiatry* 1991;158:255-9.
 15. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365-76.
 16. Cella D, Peterman A, Passik S, Jacobsen P, Breitbart W. Progress toward guidelines for the management of fatigue. *Oncology (Williston Park)* 1998;12(11A):369-77.
 17. Jereczek-Fossa BA, Marsiglia HR, Orecchia R. Radiotherapy-related fatigue. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;41(3):317-25.
 18. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995;39(3):315-25.
 19. Smets EM, Visser MR, Willems-Groot AF, Garssen B, Oldenburger F, van Tienhoven G, et al. Fatigue and radiotherapy: (A) experience in patients undergoing treatment. *Br J Cancer* 1998;78(7):899-906.
 20. Smets EM, Visser MR, Willems-Groot AF, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue and radiotherapy: (B) experience in patients 9 months following treatment. *Br J Cancer* 1998;78(7):907-12.
 21. Greenberg DB, Sawicka J, Eisenthal S, Ross D. Fatigue syndrome due to localized radiation. *J Pain Symptom Manage* 1992;7(1):38-45.
 22. Irvine DM, Vincent L, Graydon JE, Bubela N. Fatigue in women with breast cancer receiving radiation therapy. *Cancer Nurs* 1998;21(2):127-35.
 23. Geinitz H, Zimmermann FB, Stoll P, Thamm R, Kaffenberger W, Ansorg K, et al. Fatigue, serum cytokine levels, and blood cell counts during radiotherapy of patients with breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(3):691-8.
 24. Donovan KA, Jacobsen PB, Andrykowski MA, Winters EM, Balducci L, Malik U, et al. Course of fatigue in women receiving chemotherapy and/or radiotherapy for early stage breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 2004;28(4):373-80.
 25. Sadler IJ, Jacobsen PB. Progress in understanding fatigue associated with breast cancer treatment. *Cancer Invest* 2001;19(7):723-31.
 26. Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer* 2001;92(6 Suppl):1684-8.
 27. Rigas JR, Hoopes PJ, Meyer LA. Fatigue linked to plasma cytokines in patients with lung cancer undergoing combined modality therapy. *Proc ASCO* 1998;17:68A.
 28. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med* 2002;64(4):604-11.
 29. Wratten C, Kilmurray J, Nash S, Seldon M, Hamilton CS, O'Brien PC, Denham JW. Fatigue during breast radiotherapy and its relationship to biological factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(1):160-7.
 30. Akmansu M, Unsal D, Bora H, Elbeg S. Influence of locoregional radiation treatment on tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the serum of patients with head and neck cancer. *Cytokine* 2005;31(1):41-5.
 31. Agroyannis B, Kouvaris J, Tzanatos H, Chondros K, Stringou E, Damatopoulou A, et al. Influence of radiation treatment on serum transferrin and tumor necrosis factor-alpha. *Anticancer Res* 1992;12(5):1757-9.
 32. Tang JT, Yamazaki H, Nishimoto N, Inoue T, Nose T, Koizumi M, et al. Effect of radiotherapy on serum level of interleukin 6 in patients with cervical carcinoma. *Anticancer Res* 1996;16(4A):2005-8.
 33. Goodwin PJ, Ennis M, Fantus IG, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Hood N. Is leptin a mediator of adverse prognostic effects of obesity in breast cancer? *J Clin Oncol* 2005;23(25):6037-42.
 34. Somasundar P, Yu AK, Vona-Davis L, McFadden DW. Differential effects of leptin on cancer in vitro. *J Surg Res* 2003;113(1):50-5.
 35. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997;272(10):6093-6.
 36. Somasundar P, McFadden DW, Hileman SM, Vona-Davis L. Leptin is a growth factor in cancer. *J Surg Res* 2004;116(2):337-49.
 37. Piche T, Gelsi E, Schneider SM, Hebuterne X, Giudicelli J, Ferrua B, et al. Fatigue is associated with high circulating leptin levels in chronic hepatitis C. *Gut* 2002;51(3):434-9.
 38. Cleare AJ, O'Keane V, Miell J. Plasma leptin in chronic fatigue syndrome and a placebo-controlled study of the effects of low-dose hydrocortisone on leptin secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55(1):113-9.
 39. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004;114(1):57-66.
 40. Luheshi GN, Gardner JD, Rushforth DA, Loudon AS, Rothwell NJ. Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(12):7047-52.
 41. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* 1997;3(5):575-9.