



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

MEME KANSERİNDE ADJUVAN AROMATAZ İNHİBİTÖRÜ KULLANIMININ KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Rukiye GÜLER İLHAN

Antalya, 2020



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

MEME KANSERİNDE ADJUVAN AROMATAZ İNHİBİTÖRÜ KULLANIMININ KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Rukiye GÜLER İLHAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2020

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, uzmanlık eğitimim süresince desteğini bizden esirgemeyen ve emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgilerinden çok şey öğrendiğim ve manevi açıdan büyük desteğini gördüğüm, çalışmalarım da değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU'ya,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan annem, babam ve kardeşime,

Yaşamamın anlamı olan ve varlığıyla bana her zaman güç veren sevgili eşim Uzm. Dr. Yusuf İLHAN'a,

Hayatıma neşe katan biricik oğlum Eren İLHAN'a

Sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Tablolar Dizini	viii
Şekiller Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Kanseri	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri	4
2.1.3. Meme Kanseri Klinik Özellikleri	8
2.1.4. Tarama ve Tanı Yöntemleri	8
2.1.5. Meme Kanserin Histopatolojik ve Moleküler Sınıflandırılması	9
2.1.6. Meme Kanseri Evreleme	11
2.1.7. Meme Kanseri Prognostik ve Prediktif Faktörler	15
2.1.8. Meme Kanseri Tedavi	19
2.1.8.1. Meme kanseri lokal tedaviler	19
2.1.8.2. Meme kanseri sistemik tedaviler	20
2.2. Kognitif Fonksiyonlar	26
2.2.1. Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi	27
2.2.2. Standardize Mini Mental Test (SMMT)	28
2.2.3. Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA)	28
2.2.4. Aromataz İnhibitörlerinin Kognitif Fonksiyonları Üzerine Etkileri	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
4. BULGULAR	33
4.1. Hastaların Temel Demografik Özellikleri	33
4.2. Hastaların Ortalama MoCA ve SMMT Puanları	35
4.3. Hastaların Aromataz İnhibitörü Kullanım Süresi ile Toplam MoCA Puanları Arasındaki İlişki	35

4.3.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre Toplam MoCA Puanları	36
4.4. Hastaların Aromataz İnhibitorü Kullanım Süresi ile Toplam SMMT Puanları Arasındaki İlişki	38
4.4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre Toplam SMMT Puanları	38
4.5. Hastaların SMMT ve MoCA Toplam Puanları ve MoCA Alt Ölçeklerinin Aromataz İnhibitorü Kullanım Süresi ile Korelasyonu	40
4.5.1. Hastaların SMMT ve MoCA Toplam Puanları ve MoCA Alt Ölçeklerinin Diğer Değişkenler ile Korelasyonu	40
4.6. SMMT Toplam Puanı ile MoCA Toplam Puan ve MoCA Alt Ölçekleri Arasındaki Korelasyon	41
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	48
7. ÖZET	49
8. ABSTRACT	50
9. KAYNAKLAR	51
10. EKLER	68
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	68
Ek 2. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç Ve Tıbbi Cihaz Kurumu Etik Kurul Onayı	72
Ek 3. Anket Formu	74
Ek 4. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA)	75
Ek 5. Standardize Mini Mental Test (SMMT)	76
Ek 6. Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) Kılavuzu	77
Ek 7. Standardize Mini Mental Test Uygulama Kılavuzu	82

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AIMSS	Aİ ile İlişkili Kas İskelet Sistemi Sendromu
Aİ	Aromataz İnhibitörü
AJCC	Amerikan Kanser Ortak Komitesi
ATM	Ataksi Telenjektazi-Mutated
BDNF	Beyin Türevli Nörotropik Faktör
CA	Kanser Antijeni
CEA	Karsinoembriyonik Antijen
DCIS	Duktal Karsinom İnsitu
DM	Diabetes Mellitus
E2	Östrodiol
ER	Östrojen Reseptörü
ET	Endokrin Tedavi
FISH	Floresan İnsitu Hibridizasyon
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
HT	Hipertansiyon
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KAH	Kronik Akciğer Hastalığı
LCIS	Lobüler Karsinom İnsitu
LHRH	Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon
LTP	Long Term Potentiation (Uzun Süreli Potansiyasyon)
MoCA	Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi

MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCI	Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü
OKS	Oral Kontraseptif
PR	Progesteron Reseptörü
PTEN	Protein 53, Fosfataz ve Tensin Homolog
SERM	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
SHBG	Seks Hormonlarını Bağlayan Globülin
SMMT	Standardize Mini Mental Test
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Meme kanserinin histopatolojik sınıflandırması	10
2.2. Meme kanserinin moleküler sınıflandırması	11
2.3. TNM evrelemesi	15
2.4. Aromataz enzimini selektif inhibe eden inhibitörler	23
4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	34
4.2. Mini Mental ve MoCA ölçek puanlarına ait tanımlayıcı istatistikler	35
4.3. Hastaların aromataz inhibitörü kullanım süresi ile toplam MoCA puanları arasındaki ilişki	36
4.4. Hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre MoCA toplam puanlarının karşılaştırılması	37
4.5. Hastaların aromataz inhibitörü kullanım süresi ile toplam Mini Mental Test puanları arasındaki ilişki	38
4.6. Hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre Mini Mental Test toplam skorlarının karşılaştırılması	39
4.7. MoCA ve Mini Mental Test toplam puanları ile diğer değişkenlerin korelasyonu	41
4.8. Mini Mental test toplam puanı ile MoCA toplam puan ve alt ölçek puanları arasındaki korelasyon	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil

Sayfa

4.1. MoCA skoru ile Mini Mental Test skoru arasındaki korelasyon

42



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, meme duktus ve lobüllerini döşeyen epitel hücrelerinin malign proliferasyonu ile oluşan bir kanser türüdür (1). Meme kanseri, bütün dünyada kadınlar arasında en sık rastlanan kanserdir. Görülme sıklığı gittikçe artmakta olan meme kanseri, dünyada kanserden ölüm nedenleri arasında da ikinci sırada yer almaktadır (2).

Meme kanseri, fenotipik olarak birbirinden farklı davranış gösteren, tedaviye farklı yanıt veren birçok biyolojik alt tipten oluşan heterojen bir hastalıktır. Meme kanserlerinin %75 kadarı hormon reseptörlerinin en az birini eksprese ederler (3,4). Hormon reseptörü pozitif meme kanserinde adjuvan tedavide hormonal tedavilerin kullanılmasıyla sağkalımlar da belirgin artış gözlenmiştir. Sağkalımların artmasında en önemli sebeplerden biri de aromataz inhibitörlerinin (Aİ) (letrozol, anastrozol ve eksemestan) tedaviye eklenmesidir (5).

Aİ'leri yaygın olarak östrojen reseptörü (ER) pozitif meme kanserinde postmenopozal hastalarda adjuvan tedavide kullanılırlar (6). Tamoksifen ve Aİ'lerinin karşılaştırıldığı çalışmaların metanalizinde postmenopozal hormon reseptörü pozitif meme kanserinin adjuvan tedavisinde Aİ'lerinin tamoksifene göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (7).

Aİ'leri, androjenlerin östrojenlere periferik dönüşümünden sorumlu enzim olan aromatazi inhibe ederek plazma östrojen seviyelerini baskılar (5). Çalışmalar östrojen reseptörlerinin beyinde birçok alanda bulunduğunu göstermiştir. Östrojenin nöron büyümesini desteklediği ve invitro nöroprotektif aktivite sağladığı bilinmektedir. Bu nedenle aromataz enzim inhibisyonunun kognitif fonksiyonları etkileyip etkilemeyeceğini sorgulamak için biyolojik bir neden vardır (8,9).

Kognitif fonksiyonlar, öğrenme, düşünme, akıl yürütme, hatırlama, problem çözme, karar verme ve dikkat gibi çoklu zihinsel yetenekleri ifade eder (10).

Meme kanserli kadınların %70'inden fazlasının adjuvan endokrin tedavi (ET) almasına rağmen, az sayıda çalışma ET'nin bu popülasyondaki bilişsel işlev üzerindeki spesifik etkisini incelemiştir. ET ile ilişkili bilişsel değişikliklerle ilgili

çoğu araştırma, selektif östrojen reseptörü modölatörlerine, özellikle de tamoksifene odaklanmıştır (11,12).

Literatürde meme kanseri hastalarında aromataz inhibitörü kullanımının kognitif fonksiyonlar üzerinde etkisini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda aromataz inhibitörü kullanımının özellikle 6-12 ve 12-18. aylarda hastaların kognitif fonksiyonların da gerilemeye sebep olduğu gösterilmiştir (13,14).

Son yıllardaki bu çalışmalardan yola çıkarak bizim çalışmamızda da Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümünde takip edilen, meme kanseri tanısı olan ve adjuvan aromataz inhibitörü kullanan hastalarda, tedavi süresi ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri, bütün dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür. Görülme sıklığı gittikçe artmakta olan meme kanseri, kadınlarda kanserden ölüm nedenleri arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (2). Dünyada kanser tanısı alan her dört kadından biri meme kanseridir. Dünya genelinde hemen her bölgede meme kanseri insidansı gün geçtikçe artmaktadır (15).

Meme kanseri insidansı gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek, meme kanserinden ölüm oranları ise gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha düşük bulunmuştur (16). Aradaki bu önemli fark, gelişmiş olan ülkelerde tarama programları ile erken tanı ve daha iyi tedavi olanakları ile açıklanabilir (17). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI)'nün yaptığı çalışmalara göre meme kanserinde tarama programlarının artması ve hastaların bu konuda daha duyarlı olmaları nedeni ile sağ kalım oranları artmaktadır (18).

Türkiye’de kadınlarda meme kanseri insidansı 2015 yılı için 100.000’de 43,8 iken, 2018 yılı için bu sayı 45,6 olarak hesaplanmıştır. Erkeklerde insidansı 2015 yılı için 100.000’de 0,8 olarak bulunmuştur. Türkiye’de de dünyadaki oranlarla benzer olarak tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1’i (%24,4) meme kanseridir. 2018 yılı için meme kanseri mortalitesi %10,5 olarak belirlenmiştir (19,20).

30 yaş öncesi meme kanseri görülme sıklığı azdır. Bununla beraber 30 yaş sonrası reproduktif dönem boyunca özellikle menopoz öncesi 40-50 yaş civarı artış eğilimindedir. Menopoz döneminde muhtemel östrojen seviyesindeki azalmaya bağlı olarak insidansında hafif bir düşüş görülür. Ardından menopoz sonrası yıllarda yavaş bir eğimle sürekli devam eden artış ortaya çıkar. En sık 45-74 yaşlar arasında görülür (21, 22).

Türkiye’de meme kanseri tanısı alan kadınların %44,5’i 50-69 yaş arasında, %40,6’sı ise 25- 49 yaş aralığında yer almaktadır. Tanı konma ortanca yaşı ise 53 olarak bulunmuştur. Türkiye’de meme kanserli hastaların tanı anında %11,5’i ileri evrededir (19).

Tüm dünyada 2030 yılında 2,60 milyon, 2040 yılında ise 3,06 milyon kadının meme kanserine yakalanmış olacağı; 2030 yılında 817 bin, 2040 yılında 992 bin kadının meme kanserinden yaşamını yitireceği öngörülmektedir (20).

2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Meme kanseri görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır ve gelişiminde genetik, hormonal, çevresel ve fizyolojik faktörler yer almaktadır. Meme kanserinde risk faktörleri değiştirilebilir risk faktörleri ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak ikiye ayrılır. Cinsiyet, yaş, aile öyküsü, erken menarş, geç menopoz değiştirilemeyen risk faktörleri iken, fiziksel inaktivite, obezite, postmenopozal hormonal tedavi, sigara ve alkol kullanımı değiştirilebilen risk faktörleridir (23).

Cinsiyet

Meme kanseri için en büyük risk faktörü kadın cinsiyettir. Meme kanseri kadınlarda erkeklerden 100 kat daha fazla görülmektedir (2).

Yaş

Yaş, meme kanseri için en önemli risk faktörlerinden biridir. Yaş ilerledikçe meme kanseri insidansı da artar. 40 yaşın altında sporadik meme kanseri görülme olasılığı düşük iken, 40 yaşın üstünde bu oran artmaktadır. Meme kanserlerinin %18'i 40-49 yaş aralığındaki kadınlarda tanı almaktadır (24). Bu nedenle, 40 yaş ve üstü kadınlarda erken tanı için tarama testleri (mamografi vb.) yapılması gerekmektedir (25).

Yaşam boyunca meme kanseri görülme sıklığı, 5. ve 7. dekatta olmak üzere iki yerde pik yapar. Hormon sensitif ve yavaş büyüyen tümörler daha ileri yaşlarda görülürken, az diferansiye ve yüksek dereceli kanserler daha erken yaşlarda görülmektedir (26).

İrk

Meme kanserinin görülme insidansı beyaz kadınlarda siyahi kadınlara oranla daha fazladır. Ancak son yıllarda insidans oranları birbirine yaklaşmıştır. Meme kanserinden ölüm oranları ise siyahi kadınlarda daha fazla bulunmuştur (27).

Prognozlar arasındaki fark sosyo-ekonomik durum, bakıma erişim ve kalitenin yanı sıra tedavideki gecikmeler, biyolojik faktörlerin farklı olmasıyla açıklanmaya çalışılmıştır (28).

Aile Öyküsü ve Genetik

Birinci dereceden akrabalarda meme kanseri tanısı olması, meme kanseri riskini yaklaşık olarak 2 kat artırırken, birinci dereceden akraba iki kişide meme kanseri olması, riski 4–6 kata kadar yükseltmektedir (29). Meme kanserli olguların yaklaşık %20'sinde aile öyküsü mevcut olup bunların %10'unda aile öyküsüne eşik eden genetik yatkınlık yoktur. Bu durumun çevresel faktörler ve genetik mutasyonlarla ilgili olabileceği düşünülmüştür. Aile öyküsü olan meme kanseri hastalarının %5-10'unda genetik kalıtım gösteren mutasyonlar saptanmıştır (30).

Meme kanserine neden olan genler en sık BRCA1, BRCA2 olup, daha az sıklıkta görülen genler ise; ataksi telenjiektazi-mutated (ATM), protein 53 (p53), fosfataz ve tensin homolog (PTEN)'dir (31).

Risk faktörleri arasında en iyi bilinenler BRCA1 ve BRCA2 genetik mutasyonlarıdır. Bu mutasyonlar over, pankreas, prostat gibi diğer organ kanserlerine de neden olabilmektedir (32). BRCA1 ve BRCA2 genleri tümör baskılayıcı genlerdir. Tümör baskılayıcı genler; hücre büyümesini, çoğalmasını düzenler ve engeller, DNA onarımını sağlar (33). BRCA-1 DNA hasarlarını onarırken; BRCA-2 ise DNA'yı onarır (34).

BRCA-1 östrojen reseptör aktivitesini düzenler, meme dokusunda proliferasyona neden olan östrojeni kontrol eder. BRCA-1 taşıyıcılarında ömür boyu meme kanseri gelişme riski %50–85, over kanseri gelişme riski %15-45'tir (34).

BRCA-2 mutasyonu olan kişilerde hayatları boyunca meme kanseri gelişme riski %40–70, over kanseri gelişme riski %20'dir (35). BRCA-2 mutasyonu melanom, meme kanseri, over ve pankreatik kanser ile ilişkilidir. BRCA-2 mutasyonlu meme kanserleri sıklıkla ER pozitifdir. Daha ileri yaşlarda görülmeye eğilimlidirler. BRCA-2 gen mutasyonu erkek meme kanserleri ile ilişkili bulunmuştur (36).

Hormonal ve Endokrin Faktörler

Meme kanseri gelişiminde en önemli risk faktörlerden biri kadının yaşam boyu östrojene maruz kalmasıdır. Östrojenler, meme dokusunda normal ve neoplastik hücrelerin büyümesini uyarırlar. Östrojenlerin tümör hücreleri üzerine direkt etkileri de olup, mitojenik büyüme faktörlerinin salgılanmasına neden olurlar (37).

Endojen hormonlara maruz kalma ve reproduktif dönemin uzaması meme kanseri riskini arttırmaktadır (38). Bu sebeple erken yaşta menarş, geç menopoza, ilk doğumun geç olması ya da hiç doğum yapmama, laktasyon süresinin kısa olması meme kanseri risk faktörlerindendir (31).

11 yaşından önce menarş olma, 13 yaşında menarş olmaya göre riski yaklaşık %20 arttırırken; 55 veya daha geç yaşta menopoza girme 50 ile 54 yaş arasında menopoza girme meme kanseri riskini %12 arttırmaktadır (39).

Nullipar kadınlara kıyasla, ilk doğumu 20 yaşından önce yapan kadınların meme kanseri riski %50 azalmıştır. Öte yandan, ilk doğumu 35 yaşından sonra olanların riski %22 artmıştır (40).

Emzirme meme kanserinin önlenmesinde değiştirilebilir risk faktörü olduğu için önemlidir. Uzun süreli emzirme sadece meme kanseri riskini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda endometriyum ve over kanserinden de korumaktadır (41).

Oral kontraseptif (OKS) kullanımının meme kanserine karşı koruyucu etkisi olmamakla beraber, meme kanseri gelişme riskini küçük oranda (1,24 kat) artırır. OKS kullanımının bırakılması ile bu risk azalmakta ve 10 yıl sonra genel popülasyonla aynı seviyelere gelmektedir (42).

Hormon replasman tedavisi (HRT) 5 yıl veya daha uzun kullanmak meme kanseri riskini %35 artırır. Kombine progesteron ve östrojen preparatı kullanmak tek başına östrojen preparatı kullanmaktan daha fazla meme kanseri gelişme riskini artırır (43).

Diyet ve Çevresel Faktörler

Meme kanseri insidansı özellikle diyetle karbonhidrat, yağ ve toplam kalori alımı yüksek olan toplumlarda daha yüksek bulunmuştur. Vücutta yağ dokusu arttıkça yağ dokusu androjenleri östrojene dönüştürdüğü için östrojen düzeyi de artmaktadır. Ayrıca obezlerde SHBG (seks hormonlarını bağlayan globülin)

azalması sonucu serbest östrojen artar; bu mekanizmanın obezlerde meme kanseri riskini arttırdığı düşünülmektedir. Premenopozal kadınlarda tam tersi olarak santral obesite anovulatuvar siklusa neden olarak meme kanserinden koruyucu bir etkiye sahiptir (44).

Düzenli olarak egzersiz yapan kadınlarda meme kanseri riski azalmaktadır. Bu durumun açıklaması olarak menopoza öncesi kadınlarda anormal menstruasyona sebep olarak östrojen miktarının azalması, post menopozal kadınlarda ise vücut kitle indeksi (VKİ)'nin azalması gösterilmiştir (45).

Meme kanseri genel olarak bütün kaynaklı bir kanser olarak görülmesine de, birçok çalışmada sigara kullanımının potansiyel bir kanserojen olarak meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir (46).

Meme kanseri için alkol kullanımının bir risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. Alkolün yalnızca riski arttırmakla kalmadığı aynı zamanda mevcut kanserlerin agresif özelliklerini de arttırdığı da gösterilmiştir (47).

Radyasyon

Meme kanseri risk artışı radyasyon için alınan doza, maruz kalma yaşına ve cinsiyete bağlıdır. 30 yaşından önce, medikal tanı ve tedavi amaçlı radyasyon maruz kalanlarda meme kanseri riskinde artış görülmektedir. Genç yaşta yüksek doz radyasyona maruz kalan kadınlar için risk 4,5 kat kadar yüksektir (48).

Memenin Benign ve Premalign Lezyonları

Dens meme, fibroglandüler dokunun yağ dokuya oranının > %75 olması olarak tanımlanmaktadır. Mamografik olarak dense meme dokusuna sahip kadınlarda meme kanseri riski aynı yaş grubuna göre 4 ile 5 kat artmıştır (49).

Meme kanseri öyküsü olan bir kadında, diğer memede kanser gelişme riski 4-5 kat artmıştır.

Memenin benign lezyonları 3 alt kategoride incelenmektedir. Bunlar nonproliferatif lezyonlar (fibrokistik değişiklikler, basit kistler, hafif hiperplazi gibi), atipi olmayan proliferatif lezyonlar (duktal hiperplazi, fibroadenom gibi), atipili proliferatif (atipik lobuler hiperplazi, atipik duktal hiperplazi gibi) lezyonlardır.

Nonproliferatif lezyonlarda meme kanseri gelişme riski yoktur. Atipik olmayan proliferatif lezyonlarda risk genel popülasyona oranla 1.5-2 kat, atipik proliferatif lezyonlarda ise risk 4-5 kat daha fazladır.

Duktal karsinom insitu (DCIS) ve lobüler karsinom insitu (LCIS) olan olgularda meme kanseri gelişme riski genel popülasyona göre 8-10 kat daha fazla görülmektedir (50).

2.1.3. Meme Kanseri Klinik Özellikleri

Meme kanseri olan kadınların %70'inde geliş şikayetleri, memede (genellikle ağrısız) kitledir. Kitlelerin yaklaşık %90'ı hastalar tarafından fark edilir. Daha nadir olarak görülen semptomlar ise; memede ağrı, meme başı akıntısı, erozyon, retraksiyon, kızarıklık, yaygın sertlik ve büyüme ile memenin büzülmesidir. Çok nadir olarak aksiller kitle ve kolun şişmesi de görülür. Sırt ve kemik ağrısı, sarılık sistemik metastazlara bağlı kilo kaybı da ilk geliş semptomları arasında olabilir.

Meme kanserleri en sık oranında memenin üst dış kadranında görülür (%60). Fizik muayenede genellikle hassas olmayan kenarları düzensiz ve sert fiske kitleler olarak saptanırlar. Meme başı epitelindeki çok küçük erozyonlar paget karsinomu için tek belirteç olabilir. Meme başından seröz ve ya kanlı akıntı erken bulgu olabilirler fakat çoğunlukla benign meme hastalıkları ile ilişkilidirler.

Laboratuvar bulguları olarak; karaciğer ve kemik metastazlarına bağlı artmış serum alkalin fosfataz düzeyi görülebilir. İleri evre meme kanserinde hiperkalsemi önemli ve nadir bir bulgudur. Karsinoembriyonik antijen (CEA), kanser antijeni 15-3 (CA 15-3) ve kanser antijeni (CA 27-29) nüks meme kanserini saptamak için yararlı olabilir ama erken lezyonların saptanmasında faydalı değildir (51).

2.1.4. Tarama ve Tanı Yöntemleri

Tüm kanserlerde olduğu gibi meme kanserinde de erken tanı konulması hastalığın prognozunda büyük öneme sahiptir. Erken tanıda en önemli aşama hastaların henüz semptom vermeden rutin tarama programları ile değerlendirilmesidir. Birçok ülkede meme kanseri toplum taramaları düzenli olarak yürütülmektedir. Ülkemizde kadınlarda 20 yaşından sonra ayda bir kendi kendine

meme muayenesi ve 40 yaşından sonra 69 yaşına kadar 2 yılda bir düzenli mamografi çekilmesi önerilmektedir (52).

Memede kitle ile gelen hastada, anamnez ve fizik muayenenin ardından ileri görüntüleme yöntemleri ile kitlenin boyutu ve malign karakteristik özellikler taşıyıp taşımadığının değerlendirilmesi gerekmektedir. Görüntüleme yöntemlerinden en sık kullanılan yöntem mamografi olmakla beraber hastanın yaşı, gebelik durumu, meme dansitesinin yoğunluğu gibi özelliklere göre meme ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tercih edilebilir (53).

Fizik muayenede veya görüntüleme yöntemlerinden herhangi birinde şüpheli lezyon saptanırsa tanı için ileri tetkikler yapılmalıdır. Memeden alınan biyopsinin histopatolojik olarak incelenmesi tanı için altın standarttır. Bu amaçla ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tru-cut biyopsi, tel ile işaretli biyopsi, insizyonel ve eksizyonel biyopsi yapılabilmektedir (51).

2.1.5. Meme Kanserinin Histopatolojik ve Moleküler Sınıflandırılması

Meme kanseri son 20 yılda moleküler gelişmelerle farklı alt türleri, farklı klinik seyirleri ve birçok patolojik alt tipi tanımlanmış heterojen bir hastalık grubudur.

Meme kanserlerinin %95'den fazlasını epitelyal tümörler oluşturmaktadır. Epitelyal tümörler içinde en sık alt grup olarak da invaziv duktal karsinom görülmektedir. Daha nadir olarak da non-epitelyal tümörler görülmektedir. Meme kanserinin patolojik alt tipleri Tablo 2.1'de verilmiştir (54).

Tablo 2.1. Meme kanserinin histopatolojik sınıflandırması

Epitelyal Meme Tümörleri
• Non-invaziv meme kanseri • Duktal karsinoma in situ (DCIS) • Lobüler karsinoma in situ (LCİS) • İnvaziv meme kanseri • İnvaziv duktal karsinom (Özel tipi olmayan invaziv kanser) • İnvaziv lobüler karsinom • Medüller karsinom • Müsinöz karsinom • Tübüler karsinom • Diğer nadir görülen tipler
Non-Epitelyal Meme Tümörleri
• Primer meme sarkomları • Malign filloides tümör • Tedavi ilişkili sarkomlar • Diğer nadir görülen tipler

Son yıllarda bilimsel gelişmeler ışığında meme kanserinin biyolojisinin oldukça heterojen olduğu ve her tümörün farklı biyolojik davranışlar gösterebildiği anlaşılmıştır. Klasik histopatolojik sınıflandırmaya ek olarak tümörün grade, ER/PR durumu ve Her2 varlığının hastalığın klinik seyri ve tedaviye yanıtı üzerindeki etkileri bilindiği için meme kanserinde yeni sınıflamalar gündeme gelmiştir. Bununla ilgili en kapsamlı ve kabul gören çalışma 2000 yılında Perou ve arkadaşları tarafından yapılmış ve genomik profillemeye dayanarak meme kanseri 4 gruba ayrılmıştır (55).

Perou ve arkadaşları tarafından yapılan bu moleküler sınıflandırma günümüzde tedavi yaklaşımı içinde oldukça önemli olup önemini halen korumaktadır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Meme kanserinin moleküler sınıflandırması

Gen Ekspresyon Düzeylerine Göre Meme Kanserin Patolojik Alt Tipleri			
Luminal A	Luminal B	Her2 Overeksprese	Bazal Like
• En sık görülen tiptir. • En iyi prognozlu tiptir. • ER ve/veya PR pozitifdir. • Hormonoterapiye en duyarlı olan tiptir. • Ki 67 indeksi düşüktür. • Her2 Negatiftir.	• ER ve/veya PR pozitifdir. • Hormonoterapi ve kemoterapiye duyarlıdır. • Ki 67 indeksi yüksektir. • Her2 pozitif yada negatif olabilir. • Luminal A ya göre prognozu daha kötüdür.	• ER ve PR negatiftir. • Her2 pozitifdir. • Luminal gruba göre daha agresiftir. • Her2 hedefli tedavilere ve kemoterapi duyarlıdır.	• ER, PR ve HER2 negatiftir. • Kemoterapiye duyarlıdır. • En kötü prognozlu tiptir.

2.1.6. Meme Kanserinde Evreleme

Tüm kanserlerde olduğu gibi meme kanserinde de tanı konulduktan sonra evreleme yapılması son derece önemlidir. Evreleme hem prognoz tahmininde hem de tedavi planında oldukça önemlidir. Meme kanserinde 2017 de güncellenen 8. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) meme kanseri TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. TNM evreleme sisteminde T tümör büyüklüğünü, N lenf nodu tutulumunu, M metastaz durumunu göstermektedir. Günümüzde kullanılan TNM evrelemesi aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir (Tablo 2.3) (56).

Primer Tümör Sınıflaması (T)

TX: Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0: Primer tümörle ilgili kanıt yok.

Tis (DCIS): Duktal karsinoma in situ Tis (Paget)- İnvaziv duktal karsinom ve/veya invaziv lobüler karsinom ile ilgili olmayan meme başı Paget Hastalığı

T1: Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm

T1mi: Tümörün en büyük çapı ≤ 1 mm

- T1a** : Tümörün en büyük çapı > 1 mm ama ≤ 5 mm ($>1-1.9$ mm'e kadar herhangi bir ölçümü 2'ye yuvarlayın)
- T1b** : Tümörün en büyük çapı > 5 mm ama ≤ 10 mm
- T1c** : Tümörün en büyük çapı > 10 mm ama ≤ 20 mm
- T2:** Tümörün en büyük çapı > 20 mm ama ≤ 50 mm
- T3:** Tümörün en büyük çapı > 50 mm
- T4:** Herhangi bir boyutta göğüs duvarı ve/veya cilde yayılım gösteren (ülserasyon veya makroskopik nodüller); sadece dermise invazyon T4 olarak nitelendirilmez.
- T4a** : Göğüs duvarına invazyon; göğüs duvarına invazyon olmadan pektoral kasa invazyon veya yapışma T4 olarak nitelendirilmez.
- T4b** : İnflamatuar karsinom özelliklerini karşılamayan ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik uydu nodül ve/veya ödem (peau d'orange dahil)
- T4c** : T4a ve T4b birlikteliği
- T4d** : İnflamatuar karsinom

Klinik (cN) Bölgesel Lenf Nodları (N)

- cNX:** Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.
- cN0:** Bölgesel lenf nodu tutulumu yok (görüntüleme veya klinik muayene ile).
- cN1:** İpsilateral aksiller seviye I ve II'de hareketli lenf nodları
- cN1mi:** Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm'den büyük ama 2 mm'den küçük)
- cN2:** İpsilateral aksiller seviye I ve II'de hareketsiz lenf nodları veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian lenf nodlarına metastaz
- cN2a:** İpsilateral aksiller seviye I ve II lenf nodlarında birbirine veya diğer yapılara yapışık lenf nodları
- cN2b:** Aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian lenf nodlarına metastaz

- cN3:** Aksiller seviye I-II lenf nodlarının tutulumu olan veya olmayan ipsilateral infraklavikuler (aksiller seviye III) lenf nodu metastazı; aksiller I ve II lenf nodu tutulumu ile beraber internal mammarian lenf nodu metastazı; aksiller lenf nodu veya internal mammarian lenf nodu tutulumu olan veya olmayan ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı
- cN3a:** İpsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı
- cN3b:** İnternal mammarian ve aksiller lenf nodu metastazı
- cN3c:** İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı

Patolojik (pN) Bölgesel Lenf Nodları (N)

- pNX:** Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.
- pN0:** Bölgesel lenf nodu tutulumu yok veya sadece izole kanser hücreleri
- pN0 (i+):** Bölgesel lenf nodlarında 0,2 mm'i geçmeyen izole kanser hücre kümesi
- pN0 (mol+):** Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) ile pozitif sonuçlar, izole kanser hücresi yok.
- pN1:** Mikrometastazlar veya 1-3 aksiller lenf nodu metastazı; ve/veya klinik negatif internal mammarian lenf nodunda sentinel lenf nodu örnekleme ile mikro veya makrometastazlar
- pN1mi:** Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm'den büyük ama 2 mm'den küçük)
- pN1a:** En az 1 metastazın 2 mm'den büyük olduğu 1-3 aksiller lenf nodu metastazı **pN1b:** İpsilateral sentinel mammarian lenf nodunda izole kanser hücreleri hariç metastaz
- pN1c:** pN1a ve pN1b kombinasyonu
- pN2:** 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya görüntüleme ile aksiller lenf nodu metastazı olmadan görüntüleme ile ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz
- pN2a:** Aksiller 4-9 lenf nodunda metastaz (en azından birinde 2 mm'den büyük tümör varlığı)

pN2b: Patolojik negatif aksiller lenf nodu ile beraber mikroskopik olarak doğrulama ile beraber veya doğrulama olmaksızın klinik internal mammarian lenf nodu tutulumu

pN3: 10 ve üzerinde aksiller lenf nodunda metastaz veya infraklavikuler (aksiller seviye III) metastaz veya seviye I ve II'de 1 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastaz varlığında pozitif ipsilateral internal mammarian lenf nodları veya 3'den fazla aksiller lenf nodunda ve klinik olarak negatif ipsilateral internal mammarian lenf nodunda sentinel lenf nodu örnekleme ile mikro veya makrometastazlar veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodları

pN3a: 10 ve üzerinde aksiller lenf nodunda metastaz (en azından birinde 2 mm'den büyük tümör varlığı) veya infraklavikuler (aksiller seviye III) metastaz

pN3b: cN2b varlığında pN1a veya pN2a veya pN1b varlığında pN2a

pN3c: İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz (M)

M0: Klinik veya radyolojik uzak organ metastazı yok

cM0 (i+): Metastaz semptom ve işaretleri olmayan hastalarda mikroskopik olarak tespit edilebilen 0,2 mm'den büyük birikim olmadan veya moleküler yöntemlerle kan, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında tümör hücreleri varlığında klinik veya radyolojik uzak organ metastazı olmaması

M1: Klinik ve radyolojik uzak organ metastazı (cM) ve/veya 0,2 mm'den büyük histolojik metastaz (pM)

Tablo 2.3. TNM evrelemesi

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

2.1.7. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Prognostik faktörler, tedaviden bağımsız olarak tanı anında klinik gidiş ile ilgili bilgi sağlar. Prediktif faktörler ise tedavi ilişkili yanıtı belirleyen parametreleri gösterir (57).

Hasta ile İlgili Özellikler

Meme kanserinde hem genç yaş hem de ileri yaş kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. 35 yaş öncesi meme kanseri tanısı alan kadınlarda prognozun

daha kötü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Genç hastalarda meme kanseri daha agresif seyretmekte ve tanı anında ileri evre ve yüksek grade olma eğilimindedir. Genç yaşlarda hormon reseptörü negatif tümörler daha sık görülürler (58,59).

Tüm prognozu etkileyen faktörler değerlendirildiğinde yapılan çalışmalarda prognoz siyah ırk kadınlarda, beyaz ırk kadınlara göre daha kötü saptanmıştır. Buna sebep olarak; sosyoekonomik düzey, meme kanseri tarama sıklığının az olması, tanıdan tedaviye kadar geçen srenin uzunluğu dışında siyah ırkta meme kanserinin daha agresif olan bazal benzeri subtipleri daha sık görülmesi gösterilmektedir (60,61).

Hem meme kanseri teşhisi öncesi hem de sonrasında sigara içmek meme kanseri mortalitesinde artışa neden olmuştur (62).

Mamografik zellikler

Görüntüleme yöntemleri ile tanı konulan meme kanserleri klinik muayene ile tespit edilen kanserlerden daha iyi prognozludur (63). Bu durum tümörlerin genellikle tarama sırasında ortaya çıkmasına bağlı olarak daha küçük olması ve lenf nodu metastazı olmamasından ötürü erken evrede tanı konulmasına bağlıdır (64).

Tümöre Bağlı zellikler

Aksiller lenf nodu tutulumu

Aksiller lenf nodu tutulumu invaziv meme kanserinde en güçlü prognostik faktörlerden biridir (65). Yapılan çalışmalarda, aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %82,8 olarak görülürken, 1-3 arası lenf nodu tutulumu olan hastalarda %73, 4-9 arası lenf nodu tutulumu olan hastalarda %45,7, 10 ve üzeri lenf nodu tutulumu olan hastalarda ise %28,4 olarak saptanmıştır. Klinik seyir ve metastaz olasılığı tutulan lenf nodu sayısı ile ilişkilidir (66).

Tümör evresi

Evre tüm kanserlerde prognostik bir faktördür. Meme kanseri tümör büyüklüğüne, lenf nodu tutulumuna ve metastatik varlığına göre TNM sistemi ile evrelendirilir. rnek olarak bir çalışmada beş yıllık nispi sağkalım oranları evre I,

IIA, IIB, IIIA, IIIB ve IV hastalığı ile başvuran kadınlar için sırasıyla yüzde 95, 85, 70, 52, 48 ve 18'dir (67).

Tümör boyutu

Tümör boyutu aksiller tutulumdan sonra önemli bir prognostik faktördür. Tümör boyutu arttıkça sağ kalım oranlarında belirgin azalma görülür. Tümör boyutu aksiller nod tutulumunu da etkiler. Çap büyüdükçe aksiller tutulum oranları artmaktadır fakat bu iki faktörün prognostik değeri birbirinden bağımsızdır (68,69).

Tümör morfolojisi

Patolojide saptanan hücre tipi prognoz açısından önemlidir En sık görülen histolojik tip invaziv duktal karsinomdur, ikinci olarak da invaziv lobüler karsinom görülür. Prognoz üzerine olan etkileri hastalık süresine göre değişkenlik gösterir (70,71). Diğer histolojik tipler olan tübüler, papiller, müsinöz, meduller ve adenoid kistik karsinom iyi prognozlu, mikropapiller ve metaplastik karsinomlar ise kötü prognozludur. Prognozu en kötü olan meme kanseri; inflamatuvar meme kanseridir (72).

Histolojik grade, Nottingham histolojik grade skor sistemin ile belirlenmektedir. Bu skarlama sisteminde tübül formasyonu, nükleer özellikler ve mitoz sayısı değerlendirilir. Skarlama 3-9 arasındadır. Grade 1 tümör skor 3-5 olanları, grade 2 tümör skor 6-7 olanları, grade 3 tümörler ise skor 8-9 olanları kapsamaktadır. Yapılan çalışmalarda yüksek grade olan meme kanseri hastalarının uzun dönem mortalite oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Histolojik grade özellikle lenf bezi tutulumu olmayan veya tümör boyutu arada olan meme kanseri vakalarında prognozun belirlenmesinde önemlidir (73).

Lenfovasküler invazyon

Tümör çevresindeki lenfatik ve kan damarlarının lümeninde tümör hücrelerinin görülmesi lenfovasküler invazyon olarak tanımlanır. Lenfovasküler invazyon, lenf bezi metastazı ile ilişkili görülse de lenf bezi tutulumu negatif olan hastalarda da bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilir (74).

Tümör proliferasyon hızı

Yüksek proliferasyon hızına sahip tümörler daha kötü prognozludur. Hücre proliferasyonu; mitotik indeks, S-faz reaksiyonu, timidin işaretleme indeksi, immünohistokimyasal proliferasyon işaretleyiciler olan Siklin A ve Ki-67 gibi parametreler aracılığıyla değerlendirilir. Ki-67'si yüksek tümöre sahip hastalarda aksilla metastazı varlığından bağımsız olarak relaps riski yüksek bulunmuştur (75).

Hormonal reseptörler

ER ve progesteron reseptörü (PR) pozitifliği meme kanserinde iyi prognostik faktörlerdir. Hormon reseptörleri; hormon tedavisi, KT yanıtı ve sağkalım ile ilişkili olduğundan tedavi planlaması ve prognoz açısından oldukça önemlidir. ER ve PR düzeylerinin genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve tedavi başarısızlığına kadar geçen süre ile pozitif korelasyon gösterdiğini ileri sürmektedir (76). Radikal mastektomi ile tedavi edilmiş meme kanserli hastaların incelendiği bir çalışmada %76,4 oranında ER pozitifliği saptanmış ve hormonal tedavi sonrası 10 yıllık toplam sağkalım oranlarına bakıldığında ER (+) hastalarda %65,9, ER (-) hastalarda ise %56'lık sonuçlar elde edilmiştir (77).

ER ve PR pozitifliği aynı zamanda da prediktif bir faktördür. Hormon reseptörü pozitif olan hastaların hormon tedavisine yanıt verme oranı daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda; hormon reseptör pozitif tümörlerde nüks oranın %47, negatif olanlarda ise %26 azaldığı görülmüştür. Hormon reseptörü pozitif olan meme kanserleri nispeten daha yavaş seyirli ve düşük gradeli olma eğilimindedir (78).

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü Tip 2 (HER-2/neu veya cerbB2)

Epidermal growth faktör reseptör ailesinden bir protoonkogendir. Meme karsinomlarının %10-30'unda FISH (floresan insitu hibridizasyon) ile saptanan HER2/neu gen amplifikasyonu ve immünohistokimyasal yöntemle saptanan protein overekspresyonu vardır (79). Tüm primer meme kanserlerinde tanısal çalışmanın rutin bir parçasıdır. HER-2 aşırı ekspresyonu, özellikle hastalar kemoterapi ve HER-2'ye yönelik ajanlar ile tedavi edilmediği takdirde kötü bir prognostik faktördür. Bununla birlikte, HER-2'ye yönelik tedavilerle birlikte prognoz

düzelmediğinden kötü prognostik faktör olduğu konusu tartışmalıdır. Sistemik tedavinin yokluğunda, HER-2 aşırı ekspresyonu lenf nodu pozitif ve lenf nodu negatif hastalarda kötü prognozu gösterir (80).

2.1.8. Meme Kanserinde Tedavi

Meme kanserinde tedavi; lokal tedaviler ve sistemik tedaviler olmak üzere iki ana gruba ayrılır:

Lokal tedaviler	Sistemik tedaviler
Cerrahi	Kemoterapi
Radyoterapi	Endokrin tedaviler
	Hedefe yönelik tedavi

2.1.8.1. Meme kanserinde lokal tedaviler

Cerrahi tedavi

Meme kanserinin cerrahi tedavisinde anatomik uygunluğa göre meme koruyucu cerrahi ve mastektomi olmak üzere temel olarak iki farklı yaklaşım bulunmaktadır. Bu iki yöntem arasında yapılan çalışmalarda sağkalım ve nüks oranları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanamamıştır. Meme koruyucu cerrahi sonrasında hastalara radyoterapi verilmesi gerekmektedir (81).

Meme kanserinde cerrahi öncesi tüm hastalar aksiler lenf nodu tutulumu açısından değerlendirilir. Tutulum olan hastalara aksiler lenf nodu diseksiyonu yapılır. Tutulum olmayan hastalar ise cerrahi sırasında sentinel lenf bezi biyopsisi ile değerlendirilir (82).

Sentinel lenf bezi tutulumu 1-2 lenf bezinde pozitif olan hastalarda yapılan çalışmalarda aksiller lenf bezi diseksiyonu yapılması ve yapılmaması karşılaştırıldığında nüks ve genel sağkalım oranlarında anlamlı farklılık gösterilmemiştir. Sentinel lenf bezi biyopsisinde üçten fazla pozitiflik saptanması durumunda ise aksiller lenf bezi diseksiyonu yapılması gerekmektedir (83).

Radyoterapi

Radyoterapi; yüksek enerjili X-ışınları, elektron demetleri ve radyoaktif izotoplar yoluyla kanser hücrelerine zarar vererek onları ortadan kaldırmayı hedefleyen bir tedavi yöntemidir. Cerrahi sonrası radyoterapinin amacı, operasyon

sonrası kalan meme dokusunda, ciltte, göğüs ön duvarında ve bölgesel lenfatiklerde bulunan rezidü tümör hücrelerinin yok edilmesidir. Meme koruyucu cerrahi uygulanmış tüm hastalarda postoperatif radyoterapi bugün için standart bir tedavi yaklaşımıdır. Mastektomi uygulanan hastalarda ise, aksiller tutulum olması, 5 santimetreden büyük tümör, pectoralis fasya invazyonu, T4 tümör varlığı gibi durumlarda cerrahi sonrasında radyoterapi uygulanmaktadır (81).

2.1.8.2. Meme kanserinde sistemik tedaviler

Kemoterapi

Kemoterapi; kanser hücrelerini yok etmek amacıyla tek başına ya da birkaç sitotoksik ilacın birlikte kombine olarak hastaya verilmesidir.

Adjuvan kemoterapi; cerrahi sonrasında mikrometastazları yok etmek ve nüksü önlemek amacı ile verilen tedavi şeklidir. Postoperatif dönemde ilk 6 haftada verilmesi önerilir (84). Son dönemde meme kanserinde mortalite oranlarındaki azalmanın sebeplerinden birinin de adjuvan tedaviler olduğu düşünülmektedir. Erken evre meme kanserinde adjuvan kemoterapi ile %50 ile %95 arasında 5 yıllık sağ kalım sağlanabilmektedir (85).

HER-2 negatif meme kanseri adjuvan tedavisinde antrasiklin, siklofosfamid, dosetaksel, paklitaksel, gibi kemoterapotik ajanlar çeşitli kombinasyonlar ile kullanılabilir. HER-2 pozitif meme kanserinde ise mevcut sitotoksik ajanlara ek olarak transtuzumab adjuvan tedavide kullanılır (82).

Neoadjuvan kemoterapi; lokal ileri ve bazı erken evre meme kanserinde (triple negatif veya HER2 pozitif) verilir. Tedavinin amacı, ameliyattan önce patolojik yanıt oranlarını ve buna bağlı olarak da sağ kalımı arttırmak ve memenin korunmasını sağlamaktır (86).

Metastatik meme kanserinde sistemik kemoterapi öncelikli hedef sağ kalım süresini uzatmak, semptomları azaltmak ve palyasyon sağlamaktır. Doksorubisin, lipozomal doksorubisin, paklitaksel, kapesitabin, gemesitabin, vinorelbin, eribulin sıklıkla monoterapi olarak kullanılır ayrıca, seçilmiş hastalarda kombinasyon rejimleri de tercih edilebilir. HER-2 pozitif hastalarda ise tedaviye hedefe yönelik ajanlar (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab, emtansin, lapatinib) ilave edilebilir (87,88).

Hedefe yönelik tedaviler

Meme kanserlerinin yaklaşık %15 ile %20'sinde HER2 proteini aşırı ekspresyonu bulunmaktadır. HER 2 overekspresyonu bulunan tümörlerin prognozu, HER2 proteini üretmeyen tümörlere kıyasla daha kötüdür ve nüks oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir.

Trastuzumab; HER2 proteinini hedef alan Ig G1 türünde insan monoklonal antikorudur. Erken evre ve metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılır.

Pertuzumab; HER2 proteinini hedef alan insan monoklonal antikorudur (dimerizasyon inhibisyonu). İleri evre ve metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılır.

Lapatinib; ErbB1 ve ErbB2'yi inhibe eden oral tirozin kinaz inhibitörüdür, EGFR ve HER-2 homodimerleri ve heterodimerlerini bloke ederek sinyal iletimini engeller. Metastatik meme kanseri tedavisinde kapesitabinle kombine olarak kullanılabilir.

Trastuzumab-emtansin; Potent mikrotübül inhibitörü ve trastuzumab konjugasyonudur. Metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılır (89).

Endokrin tedaviler

Meme kanseri östrojen bağımlı bir kanserdir (90). ER ve/veya PR üzerine etkili hormonal tedavilerin bu reseptörlerin pozitif olduğu hastalarda sağkalım ve rekürrens üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (84). Hormonal tedavi amacı ile kullanılan tedavilerin temel amacı kanserli meme dokusunun östrojen maruziyetini azaltmaktır. Bu amaçla kullanılan tedavi yöntemleri arasında “Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM), Aromataz İnhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksemestan), LHRH (luteinize edici hormon salgılatıcı hormon) agonistleri veya cerrahi yolla yapılan kastrasyon, progestinler (megestrol asetat, medroksiprogesteron asetat)” ve fulvestrant yer almaktadır (91).

Selektif östrojen reseptör modülatörleri, aromataz inhibitörleri ve LHRH agonistleri adjuvan tedavide kullanılmaktayken; bu ajanlara ek olarak fulvestrant

ve son yıllarda tanımlanmış birçok hedefe yönelik molekül çeşitli kombinasyonlar ile metastatik hastalık tedavisinde kullanılmaktadır.

Erken Evre Hormon Reseptör Pozitif Meme Kanseri Adjuvan Endokrin Tedavi

Erken evre meme kanserinde cerrahi sonrasında adjuvan tedavide en az 5 yıl olmak üzere, selektif östrojen reseptör modölatörleri, aromataz inhibitörleri, luteinize edici hormon salgılatıcı hormon agonistleri kullanılmaktadır.

Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri (SERM)

Bu başlıkta yer alan ve hem premenopozal hem de postmenopozal hastalarda kullanılabilen başlıca ilaç tamoksifendir (91). Premenopozal hastalarda ilk basamak tedavi seçeneğidir. Tamoksifenin birincil etkisi, meme dokusunda ER bağlanması için estradiol ile rekabet etmektir. Tamoksifen dışında raloksifen, toremifen gibi ajanlar da bulunur.

Tamoksifenin yıllık meme kanserinden ölümleri %31 oranında azalttığı gösterilmiştir (84). Güncel yaklaşım son döneme kadar tamoksifenin 5 yıl süre ile kullanılmaması yönünde iken, son dönemde tamoksifen kullanımının 10 yıla uzatılmasının nüks ve mortalite üzerine olumlu etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (92).

SERM molekülleri etki ettikleri bazı dokular üzerinde agonistik bazı dokular üzerinde ise antagonistik etki gösterirler. Her bir molekül için bu agonistik veya antagonistik etki özellikleri farklı olmakla birlikte tamoksifen meme üzerine antagonist etkili iken kemik üzerine parsiyel agonist ve uterus üzerine agonist etki gösterir. Bu nedenle tamoksifen alan hastalarda endometriyal kanser sıklığı artmıştır. Tamoksifenin diğer önemli yan etkisi de tromboembolik olay sıklığında artıştır. Özellikle riskli gruplarda venöz tromboemboli sıklığında artışa neden olduğu bilinmektedir. Tamoksifen alan hastalarda sık görülen yan etkilerden biri de sıcak basmasıdır. Kemik üzerindeki parsiyel agonistik etkisi nedeni ile postmenopozal hastalarda vertebral, kalça ve radius kırık riskinde azalma olduğu bildirilmiştir (92-95).

Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon (LHRH) Agonistleri

LHRH agonistleri premenopozal meme kanserinde kullanılır. Bu grupta yer alan ilaçlar arasında başlıca klinik kullanımı olan ajanlar goserelin ve löproliddir (91). Kemoterapi sonrası LHRH analogu verilmesi veya tamoksifen ile beraber kullanımının sağkalım üzerine ek olumlu sonuçları olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (96,97). Yan etki profili gonadotropinlerin vücutta azalmasına bağlı olarak ortaya çıkar ve başlıca yan etkileri sıcak basmaları, kemik kaybı, kardiyovasküler yan etkilerdir (98).

Aromataz İnhibitörleri

Östrojenler, özellikle postmenopozal kadınlarda, hücre homeostazındaki önemli işlevleri dışında, meme tümörlerinin gelişiminde ve büyümesinde hayati bir rol oynar. Postmenopozal kadınlardaki östrojenin kaynağı surrenal bezlerden salgılanan androjenlerdir. Androjenler periferik dokularda aromataz enzimiyle östrojene dönüştürülür. Aromataz, östrojen üretiminde son basamağı katalize ederek androjenlerin östrojenlere dönüşmesini sağlayan sitokrom P450 hemoprotein içeren bir enzimdir. Aromataz enzimi; meme, yağ dokusu, kas dokusu, testis ve karaciğer gibi birçok doku ve organda bulunmaktadır. Aromataz enziminin önemli etki mekanizmasından biri de meme kanserinde tümör içi aromataz etkisidir. Aİ'ler değişik şekillerde sınıflandırılmıştır: 1, 2 ve 3. kuşak; steroid ve nonsteroid veya reversibl ve irreversibl olarak farklı şekilde sınıflandırılabilirler (99,100). Günümüzde aromataz enzimini selektif olarak inhibe eden 3. kuşak aromataz inhibitörleri tercih edilmektedir.

Tablo 2.4. Aromataz enzimini selektif inhibe eden inhibitörler

Jenerasyon	Nonsteroidal/Reversible	Steroidal/İrreversible
1. Kuşak	Aminoglutetimid	
2. Kuşak	Fadrozol	Formestan
3. Kuşak	Anastrozol Letrozol	Eksemestan

Tüm erken meme kanserlerinde cerrahi tedaviyi takiben; hastalığın tekrarlama ve metastaz yapma riskinin en yüksek olduğu dönem ilk 2-3 yıldır (101,102). HR negatif meme kanseri akut seyirli bir hastalık olup ve 5 yıldan sonra tekrarlama riski azken, HR pozitif meme kanseri kronik seyirli bir hastalık tablosu sergiler: Nükslerin %60'ı ilk 5 yılda, %40'ı 5 yıldan sonra (6- 15. yıllar), çok nadiren de 40 yıl sonra bile görülebilmektedir (103). Son yıllarda yapılmış birçok çalışmada post menopozal dönemde Aİ kullanımının tamoksifene göre meme kanseri nüks riskini ve meme kanserine bağlı ölüm riskini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (7). Ayrıca aromataz inhibitörlerinin birbirleriyle yapılmış karşılaştırmalı çalışmasında da anastrozol, letrozol ve exemestanın benzer etkinlikte olduğu ve yan etkilerinin de benzer olduğu gösterilmiştir (104). Adjuvan endokrin tedavi süresi en az 5 yıl olup, yüksek riskli hastalarda uzatılmış endokrin tedavide önerilmektedir. Genel olarak büyük tümör boyutu olan ve nod pozitif olan hastalara uzatılmış tedavi önerilmektedir (4).

Aİ ile bildirilen en yaygın yan etkiler, düşük östrojen seviyeleri sonucunda menopoz semptomlarının alevlenmesi ve kas-iskelet sistemi şikayetleridir. Daha ciddi yan etkiler arasında osteoporoz, olası koroner arter hastalığı insidansında artış ve bilişsel işlev değişiklikleri yer alır (105-107).

Menopoz semptomlarından, özellikle sıcak basması, flushing, Aİ'lerini alan hastalarda en sık görülen şikayettir. Topikal östrojenler dahil, östrojenin sistemik emilimiyle sonuçlanan ve genellikle menopoz semptomlarını hafiflettiği düşünülen östrojenler önerilmez, çünkü Aİ'leri menopoz sonrası hastalarda östrojen seviyelerini derinden bastırarak terapötik etkilerini gösterir.

Sıcak basmaları, tüm Aİ'leri kullanımı ile bildirilen en yaygın yan etkidir. Anastrozol veya letrozol alan hastalar arasında tamoksifen ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha az görülmesine rağmen, önemli AI çalışmalarında Aİ alan hastaların yaklaşık üçte birinde sıcak basması bildirilmiştir.

Çalışmalar, Aİ'lerinin tamoksifenden daha uygun bir jinekolojik toksisite profiline sahip olduklarını göstermiştir. Aİ'lerinin vajinal kanamaya neden olma olasılıkları daha düşüktür ayrıca endometriyal kanser riskini arttırmazlar (105-107). Bununla birlikte, bu çalışmaların hiçbirisi vajinal kuruluk, cinsel sorunlar ve libido üzerindeki etkiler gibi yaşam kalitesi konularında özel veri

toplanmamıştır. Daha sonraki analizler, Aİ'lerinin cinsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğunu ve Aİ'leri alan kadınların tamoksifen alan hastalara kıyasla vajinal kuruluk ve dispareniye şikayet etme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (108). Aİ'leri, genellikle Aİ ile ilişkili kas iskelet sistemi sendromu (AIMSS) olarak adlandırılan eklem ve kas belirtileri ile seyreden bir duruma yol açabilirler. Bu durum birçok hastanın yaşam kalitesini bozar. Ellerde, omuzlarda, dizlerde simetrik ağrı ile karakterizedir. Aİ'leri endojen östrojen üretimini azaltırken bunun yanında kemik kaybına sebep olarak KMD düşüklüğüne neden olurlar. Bu nedenle Aİ tedavisi alan kadınlarda osteopeni, osteoporoz ve kırık riski yüksektir (109).

Erken evre meme kanseri olan hastalarda Aİ'lerinin tamoksifen ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, Aİ'leri ile tedavi edilenlerde anlamlı olmayan fakat daha yüksek kardiyovasküler olay insidansı gösterilmiştir. Tamoksifenin, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü düşürerek lipid profili üzerinde faydalı bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir, ancak plasebo kontrollü çalışmalarda kardiyovasküler olayları azalttığı kesin olarak gösterilmemiştir. Aksine, Aİ'lerinin lipid profili üzerinde olumsuz bir etkisi vardır ve bu da kardiyovasküler olay riskini artırabilir. Bununla birlikte, plasebo kontrollü MA.17 çalışmasında letrozol ile tedavi edilen hastalarda kardiyovasküler olay insidansı plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gösterilememiştir (110).

Östrojenin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda Aİ'lerinin östrojen seviyelerini azaltarak bilişsel fonksiyonları etkilediği gösterilmiştir. Aİ'lerinin kullanım süresi arttıkça bilişsel fonksiyonlar üzerindeki azaltıcı etkisinin de arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (111). Yapılan meta-analizlerde Aİ ve tamoksifen karşılaştırıldığında tamoksifen alan hastalar, işlem hızı, görsel öğrenme/bellek ve psikomotor verimlilik konularında Aİ alan hastalara göre önemli ölçüde daha iyi performans gösterdiği, ancak sözel öğrenme/bellek veya ön yürütücü işlev açısından bu hastalardan farklı olmadıkları gösterildi (112).

2.2. Kognitif Fonksiyonlar

Kognitif fonksiyonlar insan beyninin yüksek seviyede işlem kapasitesini yansıtan fonksiyonlardır. Bilginin öğrenilmesi ve hatırlanması, organizasyon, planlama, problem çözme, dikkatin odaklanması, sürdürülmesi ve gerektiğinde başka yöne aktarılması, çevrenin algılanması ve hesaplama gibi süreçleri de kapsamaktadır (113).

Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlevler terimi genellikle birden fazla kognitif sürecin işletilmesi gerektiği durumları kapsar. Herhangi bir davranışa başlarken planların geliştirilmesi ve uygun yanıt dizilerinin seçilip zamanlamasının yapılması gerektiğinde yürütücü işlevlere gereksinim vardır. İsteklilik, planlama, organizasyon, bilgi işleme hızı, soyutlama, kavram oluşturma, basit ve karmaşık zihinsel izlemeler, zihinsel esneklik, problem çözme, dikkatin yönlendirilmesi ve sürdürülmesi, uygunsuz yanıtların inhibisyonu, sözel akıcılık, yürütücü işlevlerin parçalarıdır. Planlama, soyutlama, zihinsel esneklik daha çok dorsolateral prefrontal sistemle ilişkilendirilirken, enterferansa direnç daha çok orbitofrontal sistemin güdümündedir. Dikkat ve dikkatin sürdürülmesini de içine alan karmaşık zihinsel izlemeler yürütücü işlevlerin en önemli parametrelerinden biridir (114).

Bellek

Bellek, depolama, saklama, yenileri ile birleştirme, hatırlama işlevlerini yerine getiren bir özelliktir. Algılama, dikkat, uyarının içeriği ve süresi gibi etmenlere bağlıdır. Yeni bilginin öğrenilmesi, o bilginin belleğe kaydedilmesi sürecini de başlatır. Hatırlama ise bilince çıkarabilme ve sözel olarak ifade edebilme yeteneğini gösterir (115,116,117).

Dikkat

Bir konu ya da nesneye karşı zihinsel süreçleri yoğunlaştırabilme ve bunu sürdürebilme yetisidir. Dikkat, spontan ve volanter dikkat olmak üzere iki ana başlıkta değerlendirilebilir. Spontan dikkat herhangi bir gayret, çaba

harcamaksızın kendiliğinden, istemsiz ortaya çıkan dikkattir. Volanter dikkat ise belirli bir konu ya da nesneler üzerine istemli olarak dikkatin yönlendirilmesidir (118).

Görsel- Mekansal İşlevler

Görsel mekansal işlevler (vizyospasyal işlevler), uzaydaki objelerin pozisyonlarını ayırt etmeyi, bu objeleri uygun mekân çerçevesi içinde birleştirmeyi, bu tür mekânlarla ilgili kavramları gerektiren mental işlemleri yerine getirebilmeyi içermektedir. Manipülasyon gerektirmeyen testler sağ görsel-algisal testler olarak adlandırılır ve sağ hemisferin posterior yapılarının bütünlüğüne daha fazla bağlıdırlar. Buna karşılık küp desenleri, şekil kopyalama gibi manipülasyonu da içeren görevler, görsel algının yanı sıra belli bir planlama ve organizasyonu da gerektirdiklerinden hemisferin frontal yapılar da dahil önden arkaya daha geniş bir katılımıyla yerine getirilirler ve görsel-yapılandırma ödevleri olarak da isimlendirilirler (119).

2.2.1. Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi, öncelikle hekimin gözlemi ve bireyle konuşmasıyla başlamaktadır. Değerlendirme sonrasında kognitif fonksiyon bozukluğundan şüphe edilirse detaylı testler yapılmalıdır. Bu testler yapılmadan önce hastanın komorbid hastalıkları, duysal ve motor sinir bozuklukları, sosyokültürel düzeyi, dili anlama düzeyi gibi test sonuçlarını etkileyecek faktörler dikkate alınmalıdır (120).

Bireylerin kognitif fonksiyonlarını değerlendirmek için günümüzde kırktan fazla test kullanılmaktadır. Bu testlerin, duyarlılığı %75-92, özgüllüğü ise %81-91 arasında değişmektedir (121). Bu alanda en yaygın olarak kullanılan testler ise Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA) ve Standardize Mini Mental Test testleridir. Standardize Mini Mental Test (SMMT) dünya genelinde kognitif fonksiyon bozukluğu tanısı amacıyla en yaygın kullanılan test olmasına rağmen; MoCA testinin, özellikle 60 yaş üzeri popülasyonda, hafif bilişsel bozukluğu daha iyi gösterdiği görülmüştür (122).

2.2.2. Standardize Mini Mental Test (SMMT)

M.F. Folstein ve arkadaşları tarafından 1975 yılında, bireylerin bilişsel durumunu değerlendirmek amacıyla oluşturulan bu testin, küçük değişimlerle standardize edilen formu, günümüzde dünya çapında bu amaçla kullanılan yaygın testlerden biridir (123,124). Testin yapılması genellikle 10 dakikadan daha az süre almaktadır. Uygulanması için özel bir donanım veya eğitim gerektirmemesi, kısa sürede uygulanabilmesi, poliklinik ortamında, hatta yatak başında bile kolayca uygulanabilmesi, kognitif bozuklukların tanısında duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması, avantajlarıdır. Dezavantajları ise; demografik özellikler, yaş ve eğitim düzeyi gibi faktörlerden etkilenmesi ve hafif kognitif bozuklukların tanısında duyarlılığının düşük olması olarak kabul edilir (125.) SMMT; oryantasyon, kayıt hafızası, dikkat ve hesap yapma, hatırlama, lisan olmak üzere beş ana başlığı değerlendiren sorulardan oluşur ve 30 puan üzerinden hesaplanır. Normal muayene için alt sınır genellikle 24 puan olarak kabul edilmektedir (126). Ancak yüksek eğitilmiş bireyler (>16 yıl örgün eğitim) için alt sınırın 27 puan olarak kabul edilmesi önerilmektedir. Testin değerlendirilmesinde 24-30 puan arası normal olarak değerlendirilir. 18-23 puan arası; hafif demans, 17 puan ve altı ise ciddi demans ile uyumlu olarak kabul edilmektedir (127).

SMMT'nin Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği 2002 yılında Güngen ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiş ve Türk toplumu için bu testin duyarlılığının %91 ve özgüllüğünün %95 olduğu gösterilmiştir (128).

2.2.3. Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA)

MoCA testi, yaygın kullanılan SMMT'nin, değerlendirmede eksik kaldığı, hafif bilişsel bozuklukları değerlendirmek amacıyla 1996 yılında Ziad Nasreddine tarafından geliştirilmiştir (129). Bu testte dikkat, konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünme, hesaplama ve yönelim olmak üzere sekiz farklı bilişsel işlev değerlendirilir. Sekiz farklı bilişsel işlevin değerlendirilebilmesi bu testin, kısmen daha dar kapsamlı olan standardize mini mental teste göre bir avantajıdır ve bu durum hafif bilişsel bozuklukların gözden kaçırılma olasılığını azaltmıştır. Günümüzde MoCA testinin kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (130).

Yapılan çalışmalarda MoCA testinin bilinci etkileyen; Parkinson, inme, DM, kalp yetmezliği, pulmoner hastalıklar ve kronik hemodiyaliz durumlarında mini mental teste göre kognitif fonksiyon bozukluklarının tespitinde daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (131,132,133). Test otuz puan üzerinden hesaplanır ve testin yapılması yaklaşık 10 dakika sürmektedir. Orijinal dili İngilizce olan testte normal değer aralığı 26-30 puan arası olarak belirlenmiştir. Yıllar içinde test birçok farklı dile çevrilmiştir. Dil özellikleri, kültürel farklılıklar ve eğitim düzeyleri nedeniyle ülkelerin puan aralıkları ve alt sınırları farklı olabilmektedir (134). 2010 yılında Selekler ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, MoCA'nın Türkçe versiyonu kullanılarak; Türk toplumunda kullanımı ve geçerliliği araştırılmış ve MoCA testinin Türk toplumunda kognitif fonksiyon bozukluklarının tespitinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada Türk toplumu için bu testin cut-off değerinin 21 puan olması durumunda testin duyarlılığının %81, özgüllüğünün ise %77 olduğu gösterilmiştir (135). Bu nedenle Türk toplumu için testin normal aralığı 21-30 puan olarak kabul edilmektedir.

2.2.4. Aromataz İnhibitörlerinin Kognitif Fonksiyonları Üzerine Etkileri

Aromataz; hem kadınlarda hem de erkeklerde androjenlerden östrodiol (E2) sentezini gerçekleştiren enzimdir. Beyinde ve birçok periferik dokuda bulunur. Hormon pozitif meme kanserinde periferik E2 üretimini azaltmak için aromataz enzim inhibitörleri kullanılır. AI'leri hem beyinde hem de periferde E2 üretimini azaltır (136).

Östrojenin kognitif fonksiyonlar üzerinde etkili olduğunu gösteren birçok kanıt mevcuttur. Beyinde kognitif fonksiyonlar için önemli olduğu bilinen hipokampus, prefrontal korteks ve amigdala da östrojen reseptörleri bulunur (137). Östrojenin beyinde birçok mekanizma ile kognitif fonksiyonları arttırdığı bilinmektedir. Öğrenme ve hafızanın düzenlenmesinde önemli rol oynayan kolinerjik ve glutamat nörotransmitter sistemlerinin düzenlenmesinde östrojen önemli bir rol oynamaktadır (138,139,140). Östrojen nöronal plastisiteyi artırır ve kognitif fonksiyonların korunmasına yardımcı olur (141).

Ayrıca östrojenin serum lipit profilinde LDL kolesterolü azaltıp HDL kolesterolü arttırarak olumlu etkisi bulunur. Bu mekanizma ile beyinde aterosklerozun gelişimini yavaşlatarak kognitif fonksiyonların korunmasında önemlidir (142).

Östrojenin yukarıda bahsedilen bu mekanizmalar ile kognitif fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri bilinmesine rağmen AI'lerinin hangi mekanizma ile kognitif fonksiyonları etkilediği henüz net olarak bilinmemektedir. Son yıllarda literatürde yapılan birçok çalışmada farklı aromataz inhibitleri ile kognitif fonksiyonların azaldığı gözlemlenmiştir (143,144). Bazı çalışmalarda herhangi bir etki gözlenmemişken, bir çalışmada ise AI tedavisi sonrasında erkeklerde görsel hafızanın artmış olduğu raporlanmıştır (145,146).

Biz bu çalışmamızda, opere hormon pozitif meme kanseri olan ve adjuvan aromataz inhibitörü kullanan hastalarda, adjuvan tedavi süresi de dikkate alınarak, AI'lerinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesini amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Helsinki Bildirgesi kararlarına göre ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Çalışmaya başlanmadan Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu kararı (Ek-1) doğrultusunda T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç Ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na başvurularak 02.01.2019 tarihinde etik kurul onayı alındı (Ek-2).

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'nde takip edilen 18 yaşını doldurmuş meme kanseri tanısı olan adjuvan tedavide aromataz inhibitörü kullanan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya metastatik hastalığı olan hastalar, santral sinir sistemi patolojisi olan hastalar, alkol ve madde kullanımı olan hastalar, okuryazar olmayanlar, anadili Türkçe olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamız kesitsel olarak planlandı. Hasta sayısının belirlenmesi için örneklem hesabı yapıldı. Örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında G*Power 3.1.9 programı kullanıldı. Cui ve arkadaşları (2019) tarafından yapılan çalışma bulguları temel alınarak etki büyüklüğü $d=0,498$ olarak belirlenmiştir. %80 istatistiksel güç ve 0,05 hata payı için çalışmaya dahil edilmesi gereken minimum örneklem sayısı 102 olarak hesaplandı (147). Örneklem hesabı göz önüne alınarak çalışmaya 200 hasta alınması planlanmıştır.

Etik kurul onayı alındıktan sonra hastaların demografik verilerini ve onkolojik geçmişlerini belirlemek için anket formu (Ek-3) dolduruldu. Hastalarla ilgili tıbbi verilere hastane dosya arşivi hastane veritabanı kullanılarak ulaşıldı.

Hastaların kognitif fonksiyonlarını belirlemek için Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA) (Ek-4) ve Standardize Mini Mental Test (SMMT) (Ek-5) kullanıldı. Testler hastalara bir defa ve aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Testler uygulama kılavuzları (Ek-6 ve Ek-7) göz önüne alınarak aynı araştırmacı tarafından değerlendirildi ve puanlamalar yapıldı. MoCA toplam puanı SMMT toplam puanı hesaplandı ayrıca MoCA alt grupları olan dikkat, hafıza, görsel yapılandırma becerileri, oryantasyon, dil, soyut düşünme, isimlendirme puanları hesaplandı. Her iki test de toplam 30 puan üzerinden değerlendirilmektedir. MoCA

testinin normal aralığı Türk toplumu için 21-30 puan, SMMT normal aralığı 24-30 puan olarak kabul edilmektedir.

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler n (%) ve ortalama±standart sapma (min-maks) ve medyan (min-maks) değerleri ile sunulmuştur. İki grubun puanları arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda ise Student's t testi kullanılmıştır. Üç ve daha fazla grubun puanlarının parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi, anlamlı çıkan durumlar için post-hoc test olarak Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında ANOVA testi ve ikili karşılaştırmalar için varyans homojenliği sağlandığında Tukey HSD testi sağlanmadığında Dunnett T3 testi kullanılmıştır. Sıralı (ordinal) veya normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler için Spearman korelasyon testi, normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için Pearson korelasyon testi yapılmıştır. Hastalarda Mini Mental puanını ve MOCA toplam puanını etkileyen bağımsız faktörleri belirlemek için tek değişkenli analizde $p<0,1$ çıkan değişkenlerle çok değişkenli lineer regresyon analizi yapılmıştır. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Temel Demografik Özellikleri

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde takip edilen meme kanseri nedeni ile adjuvan aromataz inhibitörü alan 200 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması $61,37 \pm 7,81$ yıl (min:44; maks:87) olarak belirlenmiştir. 35 hasta (%17,5) bekar 165 hasta (%82,5) evlidir. Hastaların %64'ü ilkokul, %10,5'i ortaokul, %11,5'i lise ve %14'ü üniversite mezunudur. 55 hasta (%27,5) herhangi bir işte çalıştığını bildirmiştir. 144 hastanın (%72) aylık ortalama geliri 0-2999 TL arası, 40 hastanın (%20) 3000-4999 TL arası ve 16 hastanın (%8) ise 5000 ve üzeridir. Hastaların %27'sinde DM, %42,5'inde HT ve %11'inde KAH bulunmaktadır. 54 hasta (%27) antidepresan kullandığını belirtmiştir. Evre 1 olan hasta sayısı 83 (%41,5), Evre 2 olan 91 hasta (%45,5) ve Evre 3 olan hasta 26 (%13)'dür. 134 (%67) hasta kemoterapi alırken, 120 hastaya (%88,9) Antrasiklin, 97 hastaya (%71,9) Taksan ve 152 hastaya (%18,5) Transtuzumab tedavisi uygulanmıştır. Hastaların %76'sı radyoterapi almıştır. Medyan aromataz inhibitör tedavisi süresi 36,5 ay (min:1; maks:122) olarak hesaplanmıştır. 0-6 ay arası aromataz inhibitör tedavisi alan hasta yüzdesi %11,5, 6-12 ay alan %12, 12-24 ay alan %7, 24-36 ay alan %14,5 ve 36 ay ve üzeri alan hasta yüzdesi %55'tir. Medyan takip süresi 55,5 ay (min:7; maks:259) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.1'de çalışmaya dahil edilen 200 hastanın demografik ve klinik özellikleri sunulmuştur.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

n:200	
Yaş	61,37±7,81 (44-87)
Medeni Durum	
Evli	165 (82,5)
Bekar	35 (17,5)
Eğitim Durumu	
İlkokul	128 (64)
Ortaokul	21 (10,5)
Lise	23 (11,5)
Üniversite	28 (14)
Çalışma durumu	
Çalışmıyor	145 (72,5)
Çalışıyor	55 (27,5)
Aylık Ortalama Gelir	
0-2999	144 (72)
3000-4999	40 (20)
5000 ve üzeri	16 (8)
Ek hastalıklar	
DM	54 (27)
HT	85 (42,5)
KAH	22 (11)
Antidepresan kullanımı	54 (27)
Evre	
Evre 1	83 (41,5)
Evre 2	91 (45,5)
Evre 3	26 (13)
Kemoterapi	134 (67)
Antrasiklin	120 (88,9)
Taksan	97 (71,9)
Transtuzumab	25 (18,5)
Radyoterapi	152 (76)
Aromataz inh.Süresi (ay)	36,5 (1-122)
0-6 ay	23 (11,5)
6-12 ay	24 (12)
12-24 ay	14 (7)
24-36 ay	29 (14,5)
36 ay ve üzeri	110 (55)
Takip Süresi (ay)	55,5 (7-259)

Bulgular ort±SS (min-maks), medyan (min-maks) veya n (%) değerler ile sunulmuştur.

4.2. Hastaların Ortalama MoCA ve SMMT Puanları

Hastaların ortalama MoCA puanı 20,1 (min:8; maks:29) olarak belirlenirken ortalama dikkat puanı 3,6 (min:0; maks:6), hafıza puanı 1,9 (min:0; maks:5), soyut düşünme puanı 1,1 (min:0; maks:2), oryantasyon puanı 5,9 (min:3; maks:6), görsel yapılandırma puanı 3,4 (min:0; maks:5), dil puanı 1,9 (min:0; maks:3) ve isimlendirme puanı 2,3 (min:0; maks:3) olarak hesaplanmıştır. Ortalama Mini Mental puanı 24,8 (min:13; maks:30) olarak bulunmuştur. Tablo 4.2’de Mini Mental ve MOCA ölçek ve alt ölçek puanlarına ait tanımlayıcı istatistikler verilmiştir.

Tablo 4.2. Mini Mental ve MoCA ölçek puanlarına ait tanımlayıcı istatistikler

Ölçek	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
MoCA toplam puanı	20,1	4,7	8	29
Dikkat	3,6	1,6	0	6
Hafıza	1,9	1,4	0	5
Soyut düşünme	1,1	0,8	0	2
Oryantasyon	5,9	0,4	3	6
Görsel yapılandırma	3,4	1,2	0	5
Dil	1,9	1	0	3
İsimlendirme	2,3	0,7	0	3
SMMT toplam puanı	24,8	3,4	13	30

4.3. Hastaların Aromataz İnhibitorü Kullanım Süresi ile Toplam MoCA Puanları Arasındaki İlişki

Hastaların aromataz inhibitör kullanım sürelerine göre MoCA puanlarının anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,550$). Hastaların aromataz inhibitörü kullanım süresi ile toplam MoCA puanları arasındaki ilişki Tablo 4.3’de verilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların aromataz inhibitörü kullanım süresi ile toplam MoCA puanları arasındaki ilişki

Aromataz İn. Süresi	n	Ort±SS	Medyan (min-maks)	p
0-6 ay	n	19,7±5,2	21 (10-26)	0,550
6-12 ay	24	20,7±5,4	21,5 (8-28)	
12-24 ay	14	18,2±4,1	18,5 (13-27)	
24-36 ay	29	20,3±4,9	20 (11-29)	
36 ay ve üzeri	110	20,3±4,5	21 (8-29)	

Student's t test, ANOVA. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bulunan farklar farklı küçük harfler ile gösterilmiştir.

4.3.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre Toplam MoCA Puanları

Bekarların ortalama MoCA puanlarının evlilere göre daha yüksek olduğu görülse de bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,053$). Lise ve üniversite mezunlarının MoCA puanlarının ortaokul ve ilkokul mezunlarına göre ve ortaokul mezunlarının MoCA puanlarının ise ilkokul mezunlarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Çalışanların MoCA puanları çalışmayanlara göre daha yüksektir ($p<0,001$). Aylık ortalama geliri 3000-4999 arası olanlar ile 5000 ve üzeri olanların MoCA puanları açısından anlamlı fark gözlenmezken, en düşük MoCA puanının 0-2999 arası aylık ortalama geliri olan grupta olduğu görülmektedir ($p=0,005$). Hastalarda DM varlığı ($p=0,190$), antidepresan kullanımı ($p=0,360$), kanser evresi ($p=0,130$), kemoterapi alma ($p=0,302$) ve radyoterapi alma ($p=0,529$) durumuna göre MoCA puanlarının anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir. HT olan hastalarda MoCA puanları olmayan hastalara göre daha düşük gözlenmiştir ($p=0,004$). Benzer şekilde, KAH olan hastalarda da MoCA puanları olmayan hastalara göre daha düşük gözlenirse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,060$). Hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre MoCA toplam puanları Tablo 4.4'de karşılaştırılmıştır

Tablo 4.4. Hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre MOCA toplam puanlarının karşılaştırılması

	n	Ort±SS	Medyan (min-maks)	p
Medeni Durum				
Evli	165	19,8±4,8	20 (8-29)	0,053
Bekar	35	21,5±4,2	22 (8-29)	
Eğitim Durumu				
İlkokul	128	18,3±4,4 ^a	19 (8-28)	<0,001
Ortaokul	21	21,4±3,5 ^b	21 (14-28)	
Lise	23	24,4±2,7 ^c	25 (17-29)	
Üniversite	28	24,3±2,6 ^c	25 (19-29)	
Çalışma durumu				
Çalışmıyor	145	19±4,7	19 (8-29)	<0,001
Çalışıyor	55	23,1±3,4	23 (13-29)	
Aylık Ortalama Gelir				
0-2999	144	19,5±4,5 ^a	20 (8-28)	0,005
3000-4999	40	21,7±4,8 ^b	22,5 (10-29)	
5000 ve üzeri	16	22,4±4,9 ^b	22,5 (11-29)	
DM				
Yok	146	20,4±4,5	21 (8-29)	0,190
Var	54	19,4±5,2	19,5 (8-29)	
HT				
Yok	115	21±4,3	21 (10-29)	0,004
Var	85	19±5	19 (8-29)	
KAH				
Yok	178	20,4±4,6	21 (8-29)	0,060
Var	22	18,4±5,1	19 (8-27)	
Antidepresan kullanımı				
Yok	146	20±4,6	20 (8-29)	0,360
Var	54	20,6±4,9	21 (8-29)	
Evre				
Evre 1	83	20,7±4,1	21 (10-28)	0,130
Evre 2	91	20±5,1	20 (8-29)	
Evre 3	26	18,6±5,1	19 (11-29)	
Kemoterapi				
Almadı	66	20,6±4,3	22 (8-28)	0,302
Aldı	134	19,9±4,9	20 (8-29)	
Radyoterapi				
Almadı	48	19,8±4,5	20,5 (10-27)	0,529
Aldı	152	20,3±4,8	21 (8-29)	

Student's t test, ANOVA. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bulunan farklar farklı küçük harfler ile gösterilmiştir.

4.4. Hastaların Aromataz İnhibitorü Kullanım Süresi ile Toplam SMMT Puanları Arasındaki İlişki

Hastaların aromataz inhibitör kullanım sürelerine göre Mini Mental Test puanlarının anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,533$). Hastaların aromataz inhibitörü kullanım süresi ile Mini Mental Test toplam puanları arasındaki ilişki Tablo 4.5’de verilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların aromataz inhibitörü kullanım süresi ile toplam Mini Mental Test puanları arasındaki ilişki

Aromataz İn. Süresi				p
0-6 ay	23	25±4	25 (15-30)	0,533
6-12 ay	24	24,7±3,6	24 (16-30)	
12-24 ay	14	24,3±4	25 (13-29)	
24-36 ay	29	24,1±3,2	25 (17-30)	
36 ay ve üzeri	110	25±3,2	25 (14-30)	

Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bulunan farklar farklı küçük harfler ile gösterilmiştir.

4.4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre Toplam SMMT Puanları

Hastaların medeni durumu ($p=0,257$), DM varlığı ($p=0,815$), KAH varlığı ($p=0,427$), antidepresan kullanımı ($p=0,574$), evreleri ($p=0,253$), kemoterapi alma ($p=0,627$) ve radyoterapi alma ($p=0,732$) durumlarına göre Mini Mental Test puanlarının anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir. İlkokul mezunu hastaların Mini Mental Test puanları diğer eğitim gruplarına göre daha düşüktür ($p<0,001$). Çalışanların Mini Mental Test puanlarının çalışmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). 5000 ve üzeri aylık ortalama geliri olan hastalarda Mini Mental Test puanları 0-2999 arası olanlara göre daha yüksek gözlenmiştir ($p=0,013$). HT olan hastaların Mini Mental Test puanları olmayanlara göre daha düşüktür ($p=0,027$). Hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre Mini Mental Test toplam puanları Tablo 4.6’da karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.6. Hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre Mini Mental Test toplam skorlarının karşılaştırılması

	n	Ort±SS	Medyan (min-maks)	p
Medeni Durum				
Evli	165	24,7±3,4	25 (13-30)	0,257
Bekar	35	25,4±3,3	25 (16-30)	
Eğitim Durumu				
İlkokul	128	23,6±3,2 ^a	24 (13-30)	<0,001
Ortaokul	21	26,5±2,9 ^b	27 (21-30)	
Lise	23	26,7±2,2 ^b	27 (23-30)	
Üniversite	28	27,2±2,5 ^b	27 (20-30)	
Çalışma durumu				
Çalışmıyor	145	24,1±3,4	25 (13-30)	<0,001
Çalışıyor	55	26,6±2,6	27 (20-30)	
Aylık Ortalama Gelir				
0-2999	144	24,5±3,2 ^a	25 (13-30)	0,013
3000-4999	40	25,5±3,9 ^{a,b}	26 (15-30)	
5000 ve üzeri	16	26,3±3,4 ^b	27 (20-30)	
DM				
Yok	146	24,9±3,3	25 (13-30)	0,815
Var	54	24,6±3,6	25 (14-30)	
HT				
Yok	115	25,3±2,9	25 (15-30)	0,027
Var	85	24,2±3,8	24 (13-30)	
KAH				
Yok	178	24,9±3,3	25 (13-30)	0,427
Var	22	24±4	25 (15-29)	
Antidepresan kullanımı				
Yok	146	24,8±3,5	25 (13-30)	0,574
Var	54	24,7±3,1	25 (16-30)	
Evre				
Evre 1	83	25,3±2,8	25 (16-30)	0,253
Evre 2	91	24,5±3,6	25 (14-30)	
Evre 3	26	24,2±3,9	24 (13-30)	
Kemoterapi				
Almadı	66	25±3,2	25 (16-30)	0,627
Aldı	134	24,7±3,4	25 (13-30)	
Radyoterapi				
Almadı	48	24,6±3,4	25 (15-30)	0,732
Aldı	152	24,9±3,4	25 (13-30)	

Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bulunan farklar farklı küçük harfler ile gösterilmiştir.

4.5. Hastaların SMMT ve MoCA Toplam Puanları ve MoCA Alt Ölçeklerinin Aromataz İnhibitörü Kullanım Süresi ile Korelasyonu

Hastaların Mini Mental Test ve MOCA ölçek ve alt ölçek puanları ile aromataz inhibitör süresi ve takip süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

4.5.1. Hastaların SMMT ve MoCA Toplam Puanları ve MoCA Alt Ölçeklerinin Diğer Değişkenler ile Korelasyonu

Hastaların Toplam MOCA puanı ile yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf ($r=-0,307$; $p<0,001$), eğitim durumu ile pozitif yönde orta düzeyde ($r=0,573$; $p<0,001$) ve aylık ortalama geliri ile pozitif yönde zayıf ($r=0,235$; $p=0,001$) bir korelasyon bulunmuştur. Hastaların dikkat puanı ile yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf ($r=-0,218$; $p=0,002$), eğitim durumu ile pozitif yönde orta düzeyde ($r=0,489$; $p<0,001$) ve aylık ortalama geliri ile pozitif yönde zayıf ($r=0,231$; $p=0,001$) bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Hastaların hafıza puanı ile yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf ($r=-0,317$; $p<0,001$) ve eğitim durumu ile pozitif yönde çok zayıf ($r=0,158$; $p=0,026$) bir korelasyon olduğu belirlenmiştir. Hastaların soyut düşünme puanı ile eğitim durumu arasında pozitif yönde orta düzeyde ($r=0,408$; $p<0,001$) ve aylık ortalama geliri ile pozitif yönde çok zayıf ($r=0,198$; $p=0,005$) bir korelasyon olduğu görülmüştür. Hastaların oryantasyon puanı ile eğitim durumu arasında pozitif yönde çok zayıf bir korelasyon gözlenmiştir ($r=0,180$; $p=0,011$). Hastaların görsel yapılandırma puanı ile yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf ($r=-0,219$; $p=0,002$), eğitim durumu ile pozitif yönde orta düzeyde ($r=0,497$; $p<0,001$) ve aylık ortalama geliri ile pozitif yönde zayıf ($r=0,206$; $p=0,003$) bir korelasyon bulunmuştur. Hastaların dil puanı ile yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde çok zayıf ($r=-0,199$; $p=0,005$), eğitim durumu ile pozitif yönde orta düzeyde ($r=0,423$; $p<0,001$) ve aylık ortalama geliri ile pozitif yönde zayıf ($r=0,281$; $p<0,001$) bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Hastaların isimlendirme puanı ile eğitim durumu arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon gözlenmiştir ($r=0,209$; $p=0,003$). Hastaların Mini Mental puanı ile yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde çok zayıf ($r=-0,171$; $p=0,015$), eğitim

durumu ile pozitif yönde orta düzeyde ($r=0,489$; $p<0,001$) ve aylık ortalama geliri ile pozitif yönde zayıf ($r=0,209$; $p=0,003$) bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Tablo 4.7’de hastaların MoCA ve Mini Mental Test puanları ile diğer değişkenlerin korelasyonu incelenmiştir.

Tablo 4.7. MoCA ve Mini Mental Test toplam puanları ile diğer değişkenlerin korelasyonu

		Yaş	Eğitim Durumu	Aylık Ort.Gelir	Aromataz inh.Süresi	Takip Süresi
Toplam MoCA Skoru	r	-0,307	0,573	0,235	-0,022	0,001
	p	<0,001	<0,001	0,001	0,755	0,997
Dikkat	r	-0,218	0,489	0,231	-0,027	0,015
	p	0,002	<0,001	0,001	0,708	0,835
Hafıza	r	-0,317	0,158	0,059	-0,063	-0,003
	p	<0,001	0,026	0,410	0,375	0,963
Soyut Düşünme	r	-0,119	0,408	0,198	-0,016	-0,007
	p	0,094	<0,001	0,005	0,826	0,925
Oryantasyon	r	-0,029	0,180	-0,017	0,048	0,001
	p	0,686	0,011	0,808	0,500	0,999
Görsel yapılandırma	r	-0,219	0,497	0,206	0,023	-0,043
	p	0,002	<0,001	0,003	0,748	0,546
Dil	r	-0,199	0,423	0,281	-0,054	-0,017
	p	0,005	<0,001	<0,001	0,450	0,810
İsimlendirme	r	-0,116	0,209	0,017	0,079	0,100
	p	0,103	0,003	0,811	0,264	0,160
SMMT Skoru	r	-0,171	0,489	0,209	-0,014	-0,004
	p	0,015	<0,001	0,003	0,840	0,956

Pearson korelasyon testi, Spearman korelasyon testi.

4.6. SMMT Toplam Puanı ile MoCA Toplam Puan ve MoCA Alt Ölçekleri Arasındaki Korelasyon

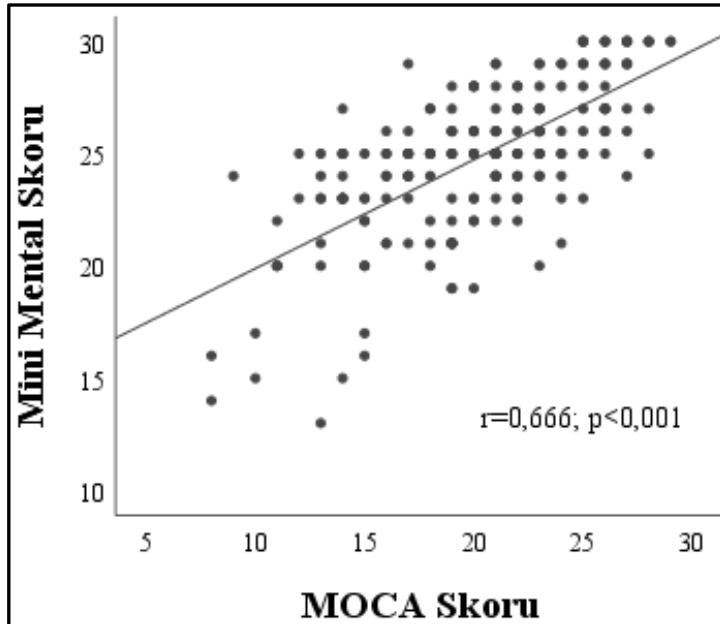
Toplam MoCA puanı ($r=0,666$; $p<0,001$; Şekil 4.1) ve dikkat puanı ($r=0,739$; $p<0,001$) ile Mini Mental puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Mini Mental test puanları ile hafıza ($r=0,261$; $p<0,001$), soyut düşünme ($r=0,378$; $p<0,001$), oryantasyon ($r=0,317$; $p<0,001$) ve isimlendirme ($r=0,208$; $p=0,003$) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı

pozitif yönde zayıf bir korelasyon gözlenmiştir. Mini Mental test puanları ile görsel yapılandırma ($r=0,418$; $p<0,001$) ve dil ($r=0,415$; $p=0,003$) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon görülmüştür. Tablo 4.8’de Mini mental test toplam puanı ile MOCA toplam puan ve alt ölçek puanları arasındaki korelasyon bulguları sunulmuştur.

Tablo 4.8. Mini Mental test toplam puanı ile MoCA toplam puan ve alt ölçek puanları arasındaki korelasyon

	Mini MentalTest Skoru	
	r	p
Toplam MoCA Skoru	0,666	<0,001
Dikkat	0,739	<0,001
Hafıza	0,261	<0,001
Soyut Düşünme	0,378	<0,001
Oryantasyon	0,317	<0,001
Görsel yapılandırma	0,418	<0,001
Dil	0,415	<0,001
İsimlendirme	0,208	0,003

Spearman korelasyon testi.



Şekil 4.1. MoCA skoru ile Mini Mental Test skoru arasındaki korelasyon

5. TARTIŞMA

Meme kanseri, bütün dünyada kadınlar arasında en sık rastlanan kanserdir (2). Meme kanserlerinin %75 kadarı hormon reseptörlerinin en az birini eksprese ederler (3,4). Hormon reseptörü pozitif meme kanserinde adjuvan tedavide hormonal tedavilerin kullanılmasıyla sağ kalımlar da belirgin artış gözlenmiştir. Sağ kalımların artmasında en önemli sebeplerden biri de aromataz inhibitörlerinin tedaviye eklenmesidir (5). Aromataz inhibitörleri adjuvan tedavide uzun dönem kullanıldığı için yan etki profili, uzun dönem yan etkileri oldukça önemlidir.

Çalışmamızda meme kanseri olan adjuvan tedavide aromataz inhibitörü kullanan 200 hastanın kognitif fonksiyonları değerlendirilmiştir. Kognitif fonksiyonları değerlendirmek için Türk toplumu için uygun olduğunu düşündüğümüz MoCA testi ve bu testi konfirme etmek için SMMT kullanılmıştır. Aynı zamanda MoCA alt ölçekleri olan dikkat, hafıza, görsel yapılandırma becerileri, oryantasyon, dil ve soyut düşünme tek tek değerlendirilmiştir. Hastalar Aİ kullanım sürelerine göre 0-6 ay, 6-12 ay, 12-24 ay ve 36 ay ve üzeri olarak gruplandırılmıştır. Çalışmamızın sonucunda Aİ tedavisinin ilk 6 ayı ve 36 ay ve üzeri hastaların MoCA, SMMT toplam puanları ve MoCA alt ölçek puanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Aİ kullanımı ve kullanım süresi ile kognitif fonksiyonlarda bozulma gösterilmemiştir.

Literatürde Aİ'lerinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini inceleyen farklı çalışmalar bulunmaktadır. Aİ'leri, androjenlerin östrojenlere periferik dönüşümünden sorumlu enzim olan aromatazı inhibe ederek plazma östrojen seviyelerini baskılar (5). Çalışmalar östrojen reseptörlerinin beyinde birçok alanda bulunduğunu ve östrojenin beyin gelişiminde önemli göstermiştir. Beyinde bulunan aromataz enzimi de östrojen dengesi için oldukça önemlidir. Beyinde bulunan aromataz enziminin inhibisyonu östrojen seviyesini azaltarak kognitif fonksiyonları bozduğu ve Alzheimer riskini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Östrojenin kognitif fonksiyonların gelişimine katkısı birkaç hipotezle açıklanmıştır. Bunlardan en önemlisi beyin türevli nörotropik faktör (BDNF) miktarını arttırarak kognitif fonksiyonlara katkı sağladığı şeklindedir. Bu nedenle bazı çalışmalarda östrojen tedavisinin BDNF'yi arttırarak hafızayı güçlendirdiği gösterilmiştir (148).

Ayrıca benzer şekilde östrojenin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) üzerinde de etkisi olduğu ve bu şekilde kognitif fonksiyonları arttırdığı gösterilmiştir (149). Aromataz enziminin inhibe edilmesinin kognitif fonksiyonları bozduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada farelerde aromataz enziminin genetik olarak hasarı durumunda sağlam farelere göre Y-maze testi ile yapılan değerlendirmede yakın hafızanın bozulduğu gösterilmiştir (150). Uzun süreli potansiyasyon (long term potentiation - LTP), hafızda önemli rolü olan nöral plastisitenin bir türüdür ve hafızada önemli işlevleri olduğu bilinen hipokampus de en belirgindir. Bir hayvan çalışmasında letrozol ile tedavi edilen grup ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve kontrol grubuna göre LTP nin bozulduğu gösterilmiştir. Ek olarak, Aİ ile tedavi süresi uzadıkça LTP'deki bozulmanın daha da belirgin hale geldiği gösterilmiştir (151).

Hormon replasman tedavisi (HRT) ile kognitif fonksiyon ilişkisini inceleyen ilk pilot çalışma Jenkins V ve ark. tarafından yapılmıştır (ATAC). 94 meme kanseri hormonal terapi alan hasta (anastrozol, tamoksifen ya da onların kombinasyonu) ve 34 sağlıklı postmenopozal benzer demografik özelliklere sahip iki grup incelenmiştir. Yapılan testler sonucunda HRT alan grupta sözel hafıza ve işlem hızında azalma görülmüş fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (152). Benzer şekilde Jenkins VA ve ark tarafından yapılan çalışmada (IBIS II) anastrozol ve plasebo alan iki grup hastanın tedavi başlangıcında, 6. ayda ve 24. ayda kognitif fonksiyonları değerlendirilmiştir. İki grup arasında tüm kognitif fonksiyon testlerinde ve tüm zamanlarda anlamlı bir farklılık görülmemiştir (153).

Yukarıdaki çalışmaların aksine; Bender CM ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise evre I-II-III meme kanseri olan kemoterapi sonrasında anastrozol alanlar, sadece anastrozol alan hastalar ile kontrol grubu olarak 75 yaş altındaki post menopozal kadınlar değerlendirilmiştir. Hastalara 0. - 6. - 12. - 18. aylarda kognitif fonksiyonları değerlendirmek amacı ile testler yapılmıştır. AI alan grupta yürütücü işlevlerde ve konsantrasyonda kontrol grubuna göre ilerleyen zaman diliminde belirgin azalma gözlemlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmıştır (13). Collins ve arkadaşlarının yaptığı toplam 73 hastalık bir çalışmada postmenopozal meme kanseri olan adjuvan tedavide Aİ ve ya tamoksifen alan hastalar ve sağlıklı

benzer yaş grubunda olan kadınların kognitif fonksiyonları karşılaştırılmıştır. Aİ kullanımının özellikle işlem hızı ve sözel hafıza olmak üzere kognitif fonksiyonları bozduğu gösterilmiştir (144). Lynn ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise adjuvan endokrin tedavi (Aİ ve tamoksifen) alan meme kanseri hastaları ve endokrin tedavi almayan hastaların hem objektif olarak değerlendirilen kognitif fonksiyonları hem de subjektif değerlendirilen kognitif fonksiyonları karşılaştırılmıştır. Objektif değerlendirmelerde bir iki grup arasında bir fark görülmezken subjektif değerlendirmelerde endokrin tedavi alan grupta dikkatin azaldığı ve kognitif fonksiyonlarının daha kısıtlı olduğu gösterilmiştir (154).

Literatürde bu konuda çelişkili sonuçlar olsa da çalışmamızda, çoğu çalışmada olduğu gibi Aİ kullanımı ve kullanım süresi ile kognitif fonksiyonlarda bozulma gösterilmemiştir ($p>0.05$). Çalışmamız literatürdeki benzer çalışmalar gibi kontrol grubu ile yapılmayıp kesitsel olarak ve tek bir kez test yapılarak yapılsa da hasta sayımız örneklem hesabı da göz önüne alınacak olursa oldukça fazladır. Ayrıca hastalarımızın medyan takip süresi 55 ay olup, diğer çalışmalardan farklı olarak daha fazla süre ilaç kullanmış hastalar da değerlendirilmiştir.

Phillips KA ve ark tarafından yapılan bir çalışmada (BIG 1-98) adjuvan letrozol ve tamoksifen alan hastalar karşılaştırılmıştır. Hastalara adjuvan tedavinin bitiminden itibaren 5. ve 6. yılda kognitif fonksiyonlarını değerlendirmek için testler yapılmıştır. 5. yılda yapılan testlerin total skorlarında ve tüm alt gruplarda letrozol alan grubun daha iyi olduğu gösterilmiştir. 6. yılda yapılan testlerde ise hem letrozol, hem de tamoksifen alan grupta testlerin toplam ve alt ölçek skorlarında 1 yıl önceye göre belirgin artış izlenmiştir. Bu sonuç HRT'nin kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisinin geri dönüşümlü olabileceği şeklinde yorumlanabilir (155,156). Schilder CM ve ark. tarafından yapılan çalışmada (TEAM); adjuvan tedavide tamoksifen ve eksemetastan alan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu tedavi başlangıcında ve tedavinin 1. yılında karşılaştırılmıştır. Eksemestan alan grup ve sağlıklı grup arasında 1. yıl sonunda kognitif fonksiyon testlerinde gerileme görülmez iken tamoksifen alan grupta sözel hafıza ve yönetici fonksiyonlarda belirgin gerileme gözlemlenmiştir (157).

Literatürdeki bilgiler göz önüne alındığında, çalışmamızda da Aİ'lerinin uzun dönem kullanımların dahi kognitif fonksiyonları bozmadığı görüldüğü için

postmenopozal hastalarda kognitif fonksiyonlardaki bozulma açısından da Aİ'lerinin tamoksifene göre daha üstün olduğunu düşünmekteyiz.

Hastalarımızın yaş ortalaması $61,37 \pm 7,81$ yıl olup, ortalama MoCA skoru 20.5; SMMT toplam puanı 24.8 olarak bulunmuştur. Hastalarımızın yaş ortalamasına göre her iki test içinde ortalama skorları MoCA ve SMMT'in Türk toplumu için yapılan normal değerleriyle uyumludur (158,159). Yaş arttıkça demans sıklığında artış iyi bilinmektedir. Ayrıca hafif bilişsel bozukluk tespit edilen hastalarda, östrojen tedavisi ile demansın önlenebildiği farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu sebeple hafif bilişsel bozukluk tespit edilen yaşlı hastalarda Aİ kullanımı daha dikkatli yapılmalıdır. Bizim çalışmamızda da yaş arttıkça kognitif fonksiyonların gerilediği gösterilmiştir. Çalışmamızda Aİ kullanımı ile kognitif fonksiyonlarda bozulma gösterilmemekle birlikte literatürdeki çelişkili sonuçlar dikkate alındığında özellikle Aİ başlanması planlanan yaşlı hastalara bazal kognitif fonksiyonlarını değerlendirmek için testler yapılması ve düzenli takibi önerilebilir (160).

Lise ve üniversite mezunlarının MOCA puanlarının ortaokul ve ilkokul mezunlarına göre ve ortaokul mezunlarının MOCA puanlarının ise ilkokul mezunlarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). Çalışanların MOCA puanları çalışmayanlara göre daha yüksektir ($p < 0,001$). Aylık ortalama geliri 3000-4999 arası olanlar ile 5000 ve üzeri olanların MOCA puanları açısından anlamlı fark gözlenmezken, en düşük MOCA puanının 0-2999 arası aylık ortalama geliri olan grupta olduğu görülmektedir ($p = 0,005$). İlkokul mezunu hastaların Mini Mental puanları diğer eğitim gruplarına göre daha düşüktür ($p < 0,001$). Çalışanların Mini Mental puanlarının çalışmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$). 5000 ve üzeri aylık ortalama geliri olan hastalarda Mini Mental puanları 0-2999 arası olanlara göre daha yüksek gözlenmiştir ($p = 0,013$). Literatürdeki çalışmalarla paralel olarak testlerin puanları yaş, eğitim durumu, aylık gelir düzeyi, çalışma durumundan etkilenmiştir. Bu durum testlerimizin doğru şekilde yapılmış olduğunu ve bulgularımızın güvenilir olduğunu göstermektedir (161,162).

MoCA testinin Türk toplumu için normal değer 21-30 puan, SMMT için ise 21-30 olarak kabul edilmektedir (126,135). (MoCA) ve (SMMT) dünya genelinde

kognitif fonksiyon bozukluğu tanısı amacıyla en yaygın kullanılan iki test olmasına rağmen; MoCA testinin, özellikle 60 yaş üzeri popülasyonda, hafif bilişsel bozukluğu daha iyi gösterdiği görülmüştür (122). Çalışmamız da toplam MOCA puanı ve dikkat puanı ile Mini Mental puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Mini Mental puanları ile hafıza, soyut düşünme, oryantasyon puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf bir korelasyon gözlenmiştir. Mini Mental puanları ile görsel yapılandırma ve dil puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon görülmüştür. Yapılan çalışmalarda kognitif fonksiyonları değerlendirmek için MoCA ve SMMT birinin yerine kullanılabildiği gösterilmiştir. Bu sonuçlar göz önüne alındığında bizim çalışmamız da literatürü desteklemektedir (129).

Literatürde orta ve genç yaşlarda gelişen hipertansiyonun ileriki yaşlarda kognitif fonksiyonlarda gerilemeye neden olduğu ileri yaşlarda ise hipertansiyonun kognitif fonksiyonları koruduğu yönünde çalışmalar olsa aksini söyleyen ya da etkilemediği şeklinde de birçok çalışma bulunmaktadır. Ayrıca hipertansiyon tedavisinde kullanılan antihipertansiflerin ilerleyen yaşlarda demans gelişmesini önlediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bizim çalışmamızda da primer sonlanım noktamızdan ayrı olarak hastalarda hipertansiyon varlığının hem MoCA ($p=0,004$), hem de SMMT ($p=0,027$) puanlarını önemli ölçüde negatif yönde etkilediği bulunmuştur. Bu bulgular hipertansiyonun kognitif fonksiyonları bozduğu şeklinde yorumlanabilir (163).

Çalışmamızın kısıtlılıkları; AI kullanmaya bir kontrol grubu olmaması, kesitsel olarak planlanması, hastalara testlerin bir kez uygulanması olarak sayılabilir. Hasta sayısının fazla olması, testlerin aynı araştırmacı tarafından yapılması ve değerlendirilmesi, kullanılan testlerin Türk toplumu için çalışmalarla da desteklenen uygun testler olması ise çalışmamızın güçlü yönleridir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Meme kanserinin dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser olması, erken tanı ile adjuvan tedavi alan hasta sayısının çok fazla olması adjuvan tedavide postmenopozal hastalarda AI'lerinin yaygın olarak ve uzun süre kullanılması AI'lerinin yan etki profilini daha önemli hale getirmektedir. Biz de çalışmamızda AI'lerinin kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkilerini araştırdık. Çalışmamızda kognitif fonksiyonları değerlendirmek için yapılan testlerin değerlendirilmesi sonucunda literatürdeki bir çok çalışmayı destekler nitelikte AI'lerinin kullanım süresinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi bulunmamıştır. Bu sonuçlar göz önüne alındığında AI'lerinin tedavide daha güvenilir olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda ileride yapılacak daha büyük popülasyonlu ve prospektif çalışmaların klinik uygulamada önemli yararları olabileceği görüşündeyiz.

7. ÖZET

Meme Kanseriinde Adjuvan Aromataz İnhibitörü Kullanımının Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisi

Meme kanseri, bütün dünyada kadınlar arasında en sık rastlanan kanserdir. Hormon reseptörü pozitif meme kanserinde postmenapozal hastalarda adjuvan tedavide aromataz inhibitörleri (Aİ) kullanılmaktadır. Aİ' leri tedavide uzun dönem kullanıldığı için yan etki profili önemlidir. Çalışmamız da meme kanseri tanısı olan ve adjuvan tedavide Aİ kullanan hastalarda, tedavi süresi ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde takip edilen meme kanseri olan ve adjuvan tedavide Aİ kullanan 200 hasta alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri ve onkolojik geçmişlerini öğrenmek için anket yapılmıştır. Kognitif fonksiyonları değerlendirmek için ise Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA) ve Standardize Mini Mental Test (SMMT) kullanılmıştır. Testlerin toplam puanları ve MoCA alt ölçekleri olan dikkat, hafıza, görsel yapılandırma becerileri, oryantasyon, dil ve soyut düşünme tek tek değerlendirilmiştir. Hastalar Aİ kullanım sürelerine göre 0-6 ay, 6-12 ay, 12-24 ay, 24-36 ve 36 ay ve üzeri olarak gruplandırılmıştır. Toplanan veriler analiz edilmiştir.

Çalışmamızın sonucunda toplam MoCA ve SMMT puanlarının aromataz inhibitörü kullanım süresi ile değişmediği saptanmıştır ($p>0,05$). Ayrıca MoCA alt ölçekleri ile yapılan değerlendirme de Aİ kullanım süresinin dikkat, hafıza, görsel yapılandırma becerileri, dil ve soyut düşünmeyi etkilemediği görülmüştür ($p>0,05$). Sonuç olarak; çalışmamızda meme kanserinde adjuvan tedavide kullanılan aromataz inhibitörlerinin kognitif fonksiyonları etkilemediği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Aromataz İnhibitörleri, Kognitif Fonksiyonlar, Meme Kanseri

8. ABSTRACT

The Effect of Using Adjuvant Aromatase Inhibitors on Cognitive Functions in Breast Cancer

Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in women worldwide. After using aromatase inhibitors (AI) in adjuvant therapy for hormone receptor-positive breast cancer, a significant increase of survival rates has been observed. Because of aromatase inhibitors are used long term in adjuvant therapy side effects are also very important. It is considered that AI's may affect cognitive functions by decreasing the level of estrogen in the brain. The purpose of our study is that evaluate the relationship between duration of treatment and cognitive functions in patients with breast cancer who use AI's in adjuvant therapy.

Patients diagnosed with breast cancer who use aromatase inhibitors as adjuvant treatment and followed up at the Akdeniz University Medical Faculty were included. The patients were surveyed for demographic characteristics. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Standardized Mini-Mental State Examination (SMMT) tests were applied to patients to evaluate their cognitive functions. The total scores of the tests and the orientation, short-time memory, visuospatial functions, attention, language, executive functions which are the MoCA subscales were evaluated separately. Patients were grouped as 0-6, 6-12, 12-24, 24-36, 36 and more months according to the duration of aromatase inhibitors using time. 200 patient's data were analyzed.

At the end of our study, the total MoCA and SMMT scores were affected by factors such as age, education level, and employment status. There was no relationship between duration of treatment and cognitive functions in patients with breast cancer who use aromatase inhibitors in adjuvant therapy ($p>0.05$). In addition, no statistically relationship was found in the evaluation of MoCA subscales ($p>0.05$). As a result, adjuvant treatment with AI's does not affect cognitive functions in hormone receptor-positive breast cancer patients.

Key Words: Aromatase Inhibitors, Breast Cancer, Cognitive Functions

9. KAYNAKLAR

1. Harrison's Principle of Internal Medicine 19th. Jameson JL, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J (Authors). 2016; 467-760.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69(1): 7-34. doi: 10.3322/caac.21551
3. Kathleen IP, Daniel FH (ed), Sadhna RV. Adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. Sep 25, 2019
4. <https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-endocrine-therapy-for-postmenopausal-women-with-hormone-receptor-positive-breast-cancer>
5. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(24): 2431-42. doi: 10.1056/NEJMra023246
6. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M. Anastrozole Is Superior to Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Results of a North American Multicenter Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2000; 18(22): 3758-67. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.22.3758
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Dowsett M, Forbes JF, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386(10001): 1341-52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1
8. Chowen JA, Torres-Aleman I, Garcia-Segura LM. Trophic effects of estradiol on fetal rat hypothalamic neurons. *Neuroendocrinology* 1992; 56: 895–901. <https://doi.org/10.1159/000126321>
9. Behl C, Skutella T, Lezoualc'h F, Post A, Widmann M, Newton CJ, Holsber F. Neuroprotection against oxidative stress by estrogens: structure-activity relationship. *Mol Pharmacol* 1997; 51(4): 535–41. PMID: 9106616
10. Fisher GG, Chacon M, Chaffee DS. Theories of Cognitive Aging and Work. *Work Across the Lifespan* 2019; 17–45. doi:10.1016/b978-0-12-812756-8.00002-5
11. Legault C, Maki PM, Resnick SM, Coker L, Hogan P, Bevers TB, Shumaker SA. Effects of tamoxifen and raloxifene on memory and other cognitive abilities: Cognition in the study of tamoxifen and raloxifene. *J Clin Oncol* 2009; 27(31): 5144–52.

12. Nystedt M, Berglund G, Bolund C, Fornander T, Rutqvist LE. Side effects of adjuvant endocrine treatment in premenopausal breast cancer patients: A prospective randomized study. *J Clin Oncol* 2003; 21(9): 1836–44. doi: 10.1200/JCO.2003.04.024
13. Bender CM, Merriman JD, Gentry AL, Ahrendt GM, Berga SL, Brufsky AM, et al. Patterns of change in cognitive function with anastrozole therapy. *Cancer* 2015; 121(15): 2627-36. doi: 10.1002/cncr.29393
14. Hurria A, Patel SK, Mortimer J, Luu T, Somlo G, Katheria V, et al. The Effect of Aromatase Inhibition on the Cognitive Function of Older Patients with Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2014; 14(2): 132–140. doi: 10.1016/j.clbc.2013.10.010
15. Breast Cancer: World Health Organization; [cited 2018 18.10]. Available from: <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>
16. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17(S3): 43-6. doi: 10.7314/apjcp.2016.17.s3.43
17. Koçak S, Çelik L, Özbaş S, Sak D, Tükün A, Yalçın B. Meme kanserinde risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon: İstanbul 2010 Konsensus Raporu. *The Journal of Breast Health* 2011; 7(2): 47-67.
18. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(2): 71-96. doi: 10.3322/CA.2007.0010
19. Türkyılmaz M, Hacıkamiloğlu E, Deniz EB, Boztaş G, Dünder S, Ergün AK, et al. Türkiye Kanser İstatistikleri 2015. TC Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara 2018.
20. Breast Cancer, Turkey. In: WHO, editor.: GLOBOCAN 2018, International Agency for Research on Cancer; 2018.
21. Bray F, Mccarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Research* 2004; 6(6): 229-39. doi: 10.1186/bcr932
22. Michael HT. Breast Cancer: A Guide to Detection and Multidisciplinary Therapy *Can J Surg* 2002; 45(6): 465–6.
23. Society AC. Breast cancer facts and figures 2011–2012. Am Cancer Soc Atlanta, GA; 2011.

24. Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D , Brawley OW, Wender RC. Cancer screening in the United States, 2018: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(4): 297-316. doi: 10.3322/caac.21446
25. Houssami N, Irwig L, Ciatto S. Radiological surveillance of interval breast cancers in screening programmes. *Lancet Oncol* 2006; 7(3): 259-65. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70617-9
26. Jatoi I, Anderson WF, Rosenberg PS. Qualitative age-interactions in breast cancer: a tale of two diseases? *Am J Clin Oncol* 2008; 31(5): 504-6. doi: 10.1097/COC.0b013e3181844d1c
27. Parada H Jr, Sun X, Fleming JM, Williams-DeVane CR, Kirk EL, Olsson LT, et al. Race-associated biological differences among luminal A and basal-like breast cancers in the Carolina Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res* 2017; 19(1):131. doi: 10.1186/s13058-017-0914-6.
28. Daly B, Olopade OI. A perfect storm: how tumor biology, genomics, and health care delivery patterns collide to create a racial survival disparity in breast cancer and proposed interventions for change. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 221–38. doi: 10.3322/caac.21271
29. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 2001; 358(9291): 1389-99. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06524-2
30. Roukos DH, Briasoulis E. Individualized preventive and therapeutic management of hereditary breast ovarian cancer syndrome. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4(10): 578-90. doi: 10.1038/ncponc0930
31. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000; 321(7261): 624-8. doi: 10.1136/bmj.321.7261.624
32. Pegram MD, Casciato DA. Breast cancer. In: Casciato DA. *Manual of clinical oncology*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2009; 237–62.
33. Conzen SD, Grushko TA, Olopade OI. Cancer of the Breast. Section 1: The Molecular Biology of Breast Cancer. In: De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles&Practice of Oncology*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008; 1595–605.

34. Garber J. Risk Factors. In: Silva EO, Zumda S (Eds.). Breast cancer. 3rd ed. Oxford: Elsevier Saunders 2005; 26-53.
35. Casaubon JT, Regan JP. StatPearls. Treasure Island (FL): 2018. BRCA 1 and 2. 2018 Oct 27.
36. Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, Contu G, Grandi G, Cagnacci A, et al. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA 1 and 2 genes. Biomed Res Int 2015; 2015: 341723. doi: 10.1155/2015/341723
37. Miller W. Oestrogens and breast cancer: biological considerations. British Medical Bulletin 1991; 47(2): 470-83.
38. Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. Breast Cancer Res 2006; 8(4): R43. doi: 10.1186/bcr1525
39. MacMahon B, Cole P, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, et al. Age at first birth and risk of breast cancer. Bull World Health Organization 1970; 43(2): 209-21. PMID: 5312521
40. Lee SH, Akuete K, Fulton J, Chelmow D, Chung MA, Cady B. Increased risk of breast cancer after delay of the first pair. Am J Surg 2003; 186(4): 409-12. doi: 10.1016 / S0002-9610 (03) 00272-1
41. Cramer DW. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer. Hematol Oncol Clin North Am 2012; 26(1): 1-12. doi: 10.1016/j.hoc.2011.10.009
42. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Lancet 1997; 350 (9084): 1047-59. PMID: 10213546
43. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288(3): 321-33. DOI: 10.1001/jama.288.3.321
44. La Guardia M, Giammanco M. Breast cancer and obesity. Panminerva Medica 2001; 43(2): 123-33.
45. Neilson HK, Farris MS, Stone CR, Vaska MM, Brenner DR, Friedenreich CM. Moderate-vigorous recreational physical activity and breast cancer risk,

- stratified by menopause status: a systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2017; 24(3): 322-44. doi: 10.1097/GME.0000000000000745
46. Catsburg C, Miller AB, Rohan TE. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 2015; 136(9): 2204-9. doi: 10.1002/ijc.29266.
 47. Wang Y, Xu M, Ke ZJ, Luo J. Cellular and molecular mechanisms underlying alcohol-induced aggressiveness of breast cancer. *Pharmacol Res* 2017; 115: 299-308. doi: 10.1016/j.phrs.2016.12.005
 48. Drooger JC, Hooning MJ, Seynaeve CM, Baaijens MH, Obdeijn IM, Sleijfer S, Jager A. Diagnostic and therapeutic ionizing radiation and the risk of a first and second primary breast cancer, with special attention for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a critical review of the literature. *Cancer Treat Rev* 2015; 41(2): 187-96. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.12.002.
 49. Wong CS, Lim GH, Gao F, Jakes RW, Offman J, Chia KS, et al. Mammographic density and its interaction with other breast cancer risk factors in an Asian population. *Br J Cancer* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011; 104(5): 871-4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6606085>
 50. Kollias J, Ellis I, Elston C, Blamey R. Clinical and histological predictors of contralateral breast cancer. *Eur J Surg Oncol (EJSO)*. 1999; 25(6): 584-9. doi: 10.1053/ejso.1999.0711
 51. Papadakis MA, Mcphee SJ. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. Rabow MW (ed.). 55. Baskı. New York, McGraw-Hill Education 2016; 726-30.
 52. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/meme-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html>
 53. Smart CR, Hartmann WH, Beahrs OH, Garfinkel L. Insights into breast cancer screening of younger women. Evidence from the 14-year follow-up of the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *Cancer* 1993; 72: 1449-56. doi: 10.1002/1097-0142(19930815)72:4+<1449::aid-cnrcr2820721406>3.0.co;2-c
 54. Sinn HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care* 2013; 8(2): 149-54. doi: 10.1159/000350774

55. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406(6797): 747-52. doi: 10.1038/35021093
56. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual; 8th edition, 3rd printing, Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds), Springer, Chicago 2018.
57. Çolpan Öksüz D. Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer. *Turkiye Klinikleri Radiat Oncol-Special Topics* 2015; 1(2): 7-12.
58. Adami HO, Malke B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 1986; 315(9): 559-63. doi: 10.1056/NEJM198608283150906
59. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008; 26(20): 3324-30. doi: 10.1200/JCO.2007.14.2471
60. Keenan T, Moy B, Mroz EA, Ross K, Niemierko A, Rocco JW, et al. Comparison of the Genomic Landscape Between Primary Breast Cancer in African American Versus White Women and the Association of Racial Differences with Tumor Recurrence. *J Clin Oncol* 2015; 33(31): 3621-7. doi: 10.1200/JCO.2015.62.2126
61. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295(21): 2492-502. DOI: 10.1001/jama.295.21.2492
62. Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Titus LJ, Egan KM, et al. Cigarette Smoking Before and After Breast Cancer Diagnosis: Mortality from Breast Cancer and Smoking-Related Diseases. *J Clin Oncol* 2016; 34(12): 1315-22. doi: 10.1200/JCO.2015.63.9328
63. Joensuu H, Lehtimäki T, Holli K, Elomaa L. Risk for distant recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *J Am Med Assoc* 2004; 292(9): 1064-73. DOI: 10.1001/jama.292.9.1064
64. Gierach GL, Ichikawa L, Kerlikowske K, Brinton LA, Farhat GN, Vacek PM, et al. Relationship between mammographic density and breast cancer death in the Breast Cancer Surveillance Consortium. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1218-27. doi: 10.1093/jnci/djs327

65. Verheuve NC, Ooms HW, Tjan-Heijnen VC, Roumen RM, Voogd AC. Predictors for extensive nodal involvement in breast cancer patients with axillary lymph node metastases. *Breast* 2016; 27: 175-81. doi: 10.1016/j.breast.2016.02.006. Epub 2016 Apr 26
66. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983; 52(9): 1551-7. doi: 10.1002/1097-0142(19831101)52:9<1551::aid-cncr2820520902>3.0.co;2-3
67. Newman LA. Epidemiology of locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19(4): 195-203. doi: 10.1016/j.semradonc.2009.05.003
68. Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, Valleron AJ, Mouriesse H, Contesso G, et al. Breast cancer: Relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984; 49(6): 709–15. DOI: 10.1038/bjc.1984.112
69. Toncred M, Stylibo, Wood WC. Meme kanserinde klinik olarak belirlenmiş prognostik faktörler. çev: Colakoglu KIn: Bland KI, Copeland EM, editors: Meme: Benign ve malign hastalıklarına kapsamlı yaklaşım. Ankara: Palme Yayıncılık 2011; 455-61.
70. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93(9): 1046–52. doi: 10.1038/sj.bjc.6602787
71. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: Combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(18): 3006–14. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9336
72. Cariati M, Bennett-Britton T, Pinder S, Purushotham A. “Inflammatory” breast cancer. *Surgical Oncology* 2005; 14(3): 133-43. DOI: 10.1016/j.suronc.2005.07.004
73. 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.

74. Rakha EA, Martin S, Lee AH, Morgan D, Pharoah PD, Hodi Z, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer* 2012; 118(15): 3670-80.
75. Tavassoli FA. Pathology and Genetics of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press 2003; 9-113.
76. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(5): 1474-81. doi: 10.1200/JCO.1999.17.5.1474
77. Demircioğlu F, Pak Y, Akmansu M, Bora H. The Relationship Between Hormone Receptor Status and C-erbB-2 Level with Treatment Results of 640 Breast Cancer Patients. Original Investigation. *Gazi Medical Journal* 2013.
78. 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
79. Suzuki R, Orsini N, Mignone L, Saji S, Wolk A. Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status—A meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer* 2008; 122(8): 1832-41. doi: 10.1002/ijc.23184
80. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Save-Söderbergh J, Anbazhagan R, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10: 1049-56. doi: 10.1200/JCO.1992.10.7.1049
81. 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
82. Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network: National Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version3. 2018 Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
83. 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
84. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365(9472): 1687- 717. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0
 85. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, Green AR, Ellis IO. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. Breast Cancer Res Treat 2009; 117(1): 199-204. doi: 10.1007/s10549-008-0102-6
 86. DeMichele A, Yee D, Esserman L. Mechanisms of Resistance to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. N Engl J Med 2017; 377(23): 2287-9. doi: 10.1056/NEJMcibr1711545.
 87. Geels P, Eisenhauer E, Bezjak A, Zee B, Day A, et al. Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2000; 18(12): 2395-2405. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.12.2395>
 88. Kiely BE, Soon YY, Tattersall MH, Stockler MR. How long have I got? Estimating typical, best-case, and worst-case scenarios for patients starting first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review of recent randomized trials. J Clin Oncol 2011; 29(4): 456-63. doi: 10.1200/JCO.2010.30.2174
 89. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. Lancet 2017; 389(10087): 2415-29. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32417- 5. Epub 2016 Dec 7.
 90. Lippman ME. Breast Cancer, Harrison's Hematology and Oncology (Ed. DL Longo)'de, 3. Baskı, McGraw Hill Education 2016; 529-41.
 91. Patel SP, Buzdar AU. Breast Cancer, MD Anderson Manual of Medical Oncology (Ed. Kantarjian HM, Wolf RA, Koller CA)'de, 2. Baskı, Mc Graw Hill Medical 2011; 637-748.
 92. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arrigada R, Raine 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 2013; 381(9869): 805-16. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61963-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61963-1)

93. Martinkovich S, Shah D, Planey SL, Arnott JA. Selective estrogen receptor modulators: tissue specificity and clinical utility. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 1437-52. doi: 10.2147/CIA.S66690
94. Onitilo AA, Doi SAR, Engel JM, Glurich I, Johnson J, Berg R. Clustering of venous thrombosis events at the start of tamoxifen therapy in breast cancer: a population-based experience. *Thromb Res* 2012; 130(1): 27-31. doi: 10.1016/j.thromres.2011.11.025
95. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the Prevention of Breast Cancer: Current Status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2005; 97(22): 1652-62. doi: 10.1093/jnci/dji372
96. Cheer SM, Plosker GL, Simpson D, Wagstaff AJ. Goserelin: a review of its use in the treatment of early breast cancer in premenopausal and perimenopausal women. *Drugs* 2005; 65(18): 2639-55. doi: 10.2165/00003495-200565180-00011
97. Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(4): CD004562. doi: 10.1002/14651858.CD004562.pub4
98. Wolff AC, Domchek SM, Davidson NE, Sacchini V, McCormick B. *Cancer of the Breast, Abeloff's Clinical Oncology*, (Ed. Niederhuber JE, Armitage JO), 5. Baskı, Elsevier Saunders 2014; 1630-92.
99. Elias AD, Bowles D, Kabos P. Adjuvant systemic Therapy. In: Jacobs L, Finlayson CA (eds). *Early Diagnosis and Treatment of Cancer Series: Breast Cancer: Expert Consult*. 1st ed. Philadelphia: Saunders 2011; 291-306.
100. Karahan H, Kelicen EP. Aromatase Inhibitors in Breast Cancer Therapy. *Meme Sagligi Dergisi / J Breast Health* 2011; 7(2): 90-5.
101. Rugo HS. The importance of distant metastases in hormone-sensitive breast cancer. *The Breast* 2008; 17(1): 3-8. doi: 10.1016/S0960-9776(08)70002-X
102. Kennecke HF, Olivotto IA, Speers C, Norris B, Chia SK, Bryce C, et al. Late risk of relapse and mortality among postmenopausal women with estrogen responsive early breast cancer after 5 years of tamoxifen. *Ann Oncol* 2007; 18(1): 45-51. doi: 10.1093/annonc/mdl334
103. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R et al. Combined tamoxifen and luteinising hormone-releasing hormone agonists (LHRHa) versus LHRHa alone in premenopausal advanced breast

- cancer: A metaanalysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19(2): 343-53. doi: 10.1200/JCO.2001.19.2.343
104. 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. *Lancet Oncol* 2018; 19(4): 474-85. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30116-5
 105. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, Sahmoud T, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003; 98(9): 1802-10. doi: 10.1002/cncr.11745
 106. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann 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
 107. Coombes RC, Kilburn LS, Snowden CF, Paridaens R, Coleman RE, Jassem J, 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
 108. Mok K, Juraskova I, Friedlander M. The impact of aromatase inhibitors on sexual functioning: current knowledge and future research directions. *Breast* 2008; 17(5): 436-40. Abstract. doi: 10.1016/j.breast.2008.04.001
 109. Lintermans A, Laenen A, Van Calster B, Van Hoydonck M, Pans S, Verhaeghe J, et al. Prospective study to assess fluid accumulation and tenosynovial changes in the aromatase inhibitor-induced musculoskeletal syndrome: 2-year follow-up data. *Annals of Oncology* 2013; 24(2): 350-5. doi: 10.1093/annonc/mds290
 110. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(19): 1793-802. doi: 10.1056/NEJMoa032312
 111. Bender CM, Merriman JD, Gentry AL, Ahrendt GM, Berga SL, Brufsky AM, et al. Patterns of Change in Cognitive Function with Anastrozole Therapy.

- Cancer 2015; 121(15): 2627–36. Published online 2015 Apr 23. doi: 10.1002/cncr.29393
112. Underwood EA, Rochon PA, Moineddin R, Lee PE, Wu W, Pritchard KI, Tierney MC. Cognitive sequelae of endocrine therapy in women treated for breast cancer: a meta-analysis. Received: 6 December 2017 / Accepted: 11 December 2017 / Published online: 20 December 2017. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4627-4>
113. Tan F, Akbostancı M. Demanslarda klinik ayırıcı tanı. Demans Derg 2001; 1: 15-25.
114. Craik FI, Bialystok E. Cognition through the lifespan: mechanisms of change. Trends in Cognitive Sciences 2006; 10(3): 131-8. doi: 10.1016/j.tics.2006.01.007
115. Mohr E, Fabbrini G, Ruggieri S, Fedio P, Chase TN. Cognitive concomitants of dopamine system stimulation in parkinsonian patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987; 50: 1192-6.
116. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Frontal cognitive function in patients with Parkinson's disease on and off levodopa. Brain 1988; 111(2): 299-321. doi: 10.1093/brain/111.2.299
117. Brown RG, Marsden CD. Neuropsychology and cognitive function in Parkinson's disease; An overview, in Marsden CD, eds. Movement Disorders 2nd ed. London; Butterworth 1987; 99-123.
118. Campbell RJ. Psychiatric dictionary: Oxford University Press; 1989.
119. Gürvit H, Emre M. Parkinson Hastalığı. İçinde Emre M, editör. Parkinson hastalığının kognitif ve davranışsal belirtileri. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri 2010; 157-83.
120. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste DV, Paulsen JS, et al. Classifying neurocognitive disorders: The DSM-5 approach. Nature Reviews Neurology 2014; 10(11):634-642 doi: 10.1038/nrneurol.2014.181
121. Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, Wong SY, Kwok TC. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med 2015; 175(9): 1450-8. doi:10.1001/jamainternmed.2015.2152
122. Ciesielska N, Sokołowski R, Mazur E, Podhorecka M, Polak-Szabela A, Kędziora-Kornatowska K. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild

- cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr Pol* 2016; 50(5): 1039-52. doi: 10.12740/PP/4536
123. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental status. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res* 1975; 12(3): 189–98. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6. PMID 1202204
 124. Hemdon, Robert, *Handbook of Neurologic Rating Scales*, Demos Vermande, New York 1997.
 125. Tombaugh TM, McIntyre NJ. The MiniMental State Examination: A Comprehensive Review. *Journal of the American Geriatrics Society* Volume 40, Issue 9 <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb01992>
 126. Cullen B, Fahy S, Cunningham CJ, Coen RF, Bruce I, Greene E et al. Screening for dementia in an Irish community sample using MMSE: a comparison of normadjusted versus fixed cut-points. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20(4): 371-37. doi: 10.1002/gps.1291
 127. O'Bryant SE, Humphreys JD, Smith GE, Ivnik RJ, Graff-Radford NR, Petersen RC, et al. Detecting dementia with the mini-mental state examination in highly educated individuals. *Arch Neurol* 2008; 65: 963-7.
 128. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population. *Turk Psikiyatri Derg* 2002 Winter; 13(4): 273-81.
 129. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(4): 695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
 130. Ismail Z, Rajji TK, Shulman KI. Brief cognitive screening instruments: An update. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25(2): 111–20. doi: 10.1002/gps.2306
 131. Tiffin-Richards FE, Costa AS, Holschbach B, Frank RD, Vassiliadou A, Krüger T, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients. *PLoS One* 2014; 9(10): e106700. doi: 10.1371/journal.pone.0106700
 132. Biundo R, Weis L, Bostantjopoulou S, Stefanova E, Falup-Pecurariu C, Kramberger MG, et al. MMSE and MoCA in Parkinson's disease and

- dementia with 59 Lewy bodies: A multicenter 1-year follow-up study. *J Neural Transm* (Vienna) 2016; 123: 431-8. doi: 10.1007/s00702-016-1517-6
133. Burton L, Tyson SF. Screening for cognitive impairment after stroke: A systematic review of psychometric properties and clinical utility. *J Rehabil Med* 2015; 47(3): 193–203. doi: 10.2340/16501977-1930
 134. Borland E, Nägga K, Nilsson PM, Minthon L, Nilsson ED, Palmqvist S. The Montreal Cognitive Assessment: Normative Data from a Large Swedish Population-Based Cohort. *J Alzheimer's Dis* 2017; 59(3): 893–901. doi:10.3233/JAD-170203
 135. Selekler K, Cangöz B, Uluç S. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (Mobid)'Nin Hafif Bilişsel Bozukluk Ve Alzheimer Hastalarını Ayırt Edebilme Gücünün İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Ankara
 136. Li R, Cui J, Shen Y. Brain sex matters: estrogen in cognition and Alzheimer's disease. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 389: 13–21. doi: 10.1016/j.mce.2013.12.018
 137. Ciocca DR, Roig LM. Estrogen receptors in human nontarget tissues: biological and clinical implications. *Endocr Rev* 1995, 16(1): 35-62. DOI: 10.1210/edrv-16-1-35
 138. Gazzaley AH, Weiland NG, McEwen BS, Morrison JH: Differential regulation of NMDAR1 mRNA and protein by estradiol in the rat hippocampus. *J Neurosci* 1996; 16(21): 6830-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-21-06830.1996
 139. Luine VN. Estradiol increases choline acetyltransferase activity in specific basal forebrain nuclei and projection areas of female rats. *Exp Neurol* 1985, 89(2): 484-90. doi: 10.1016/0014-4886(85)90108-6
 140. O'Malley CA, Hautamaki RD, Kelley M, Meyer EM. Effects of ovariectomy and estradiol benzoate on high affinity choline uptake, ACh synthesis, and release from rat cerebral cortical synaptosomes. *Brain Res* 1987; 403(2): 389-92. doi: 10.1016/0006-8993(87)90082-5
 141. McEwen BS, Woolley CS. Estradiol and progesterone regulate neuronal structure and synaptic connectivity in adult as well as developing brain. *Exp Gerontol* 1994; 29(3-4): 431-6. doi: 10.1016/0531-5565(94)90022-1
 142. Applebaum-Bowden D, McLean P, Steinmetz A, Fontana D, Matthys C, Warnick GR, Cheung M, Albers JJ, Hazzard WR: Lipoprotein,

- apolipoprotein, and lipolytic enzyme changes following estrogen administration in postmenopausal women. *J Lipid Res* 1989; 30: 1895-906.
143. Bayer J, Rune G, Schultz H, Tobia MJ, Mebes I, Katzler O, Sommer T. The effect of estrogen synthesis inhibition on hippocampal memory. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 56: 213–25. CrossRef Medline
 144. Collins B, Mackenzie J, Stewart A, Bielajew C, Verma S. Cognitive effects of hormonal therapy in early stage breast cancer patients: a prospective study, *Psychooncology* 2009; 18: 811–21. CrossRef
 145. Lee PE, Tierney MC, Wu W, Pritchard KI, Rochon PA. Endocrine treatment-associated cognitive impairments in breast cancer survivors: evidence from published studies. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 158(3): 407–20. doi: 10.1007/s10549-016-3906-9
 146. Cherrier MM, Matsumoto AM, Amory JK, Ahmed S, Bremner W, Peskind ER, et al. The role of aromatization in testosterone supplementation. *Neurology* 2005; 64(2): 290-6. doi: 10.1212/01.WNL.0000149639.25136.CA
 147. Lei Cui, Weixia Chen, Xingxing Yu, The relationship between cognitive function and having diabetes in patients treated with hemodialysis *Int J Nurs Sci* 2020; 7(1): 60–65. Published online 2019 Dec 11. doi: 10.1016/j.ijnss.2019.12.003
 148. Lunie VMF. Interactions between estradiol, BDNF and dendritic spines in promoting memory. *Neuroscience* 2013; 239: 34-45. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.10.019
 149. Barouk S, Hintz T, Li P, Duffy AM, MacLusky NJ, Scharfman HE. 17 β -Estradiol Increases Astrocytic Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Adult Female Rat Hippocampus. *Endocrinology* 2011, 152(5): 1745–51. doi:10.1210/en.2010-1290
 150. Martin S, Jones M, Simpson E, van der Buuse M. Impaired spatial reference memory in aromatase - deficient (ArKO) mice. *Neuroreport* 2003; 4(15): 1979-82. doi: 10.1097/01.wnr.0000089571.45990.eb
 151. Vierk R, Glassmeier G, Zhou L, Brandt N, Fester L, Dudzinski D, Wilkars W, Bender RA, et al. Aromatase inhibition abolishes LTP generation in female but not in male mice *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2012; 32(24): 8116-26. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5319-11.2012

152. Jenkins V, Shilling V, Fallowfield L, Howell A, Hutton S. Does hormone therapy for the treatment of breast cancer have a detrimental effect on memory and cognition? A pilot study. *Psycho-Oncology* 2004; 13(1): 61–6. <https://doi.org/10.1002/pon.709>
153. Jenkins VA, Ambroisine LM, Atkins L, Cuzick J, Howell A, Fallowfield LJ. Effects of anastrozole on cognitive performance in postmenopausal women: a randomised, double-blind chemoprevention trial (IBIS II). *Lancet Oncol* 2008; 9(10): 953–61. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70207-9
154. Breckenridge LM, Bruns GL, Todd BL, Feuerstein M. Cognitive limitations associated with tamoxifen and aromatase inhibitors in employed breast cancer survivors. *Psycho-Oncology* 2010; 21(1): 43–53. doi:10.1002/pon.1860
155. Phillips KA, Ribí K, Sun Z, Stephens A, Thompson A, Harvey V, et al. Cognitive function in postmenopausal women receiving adjuvant letrozole or tamoxifen for breast cancer in the BIG 1–98 randomized trial. *Breast* 2010; 19(5): 388–95. doi: 10.1016/j.breast.2010.03.025
156. Phillips KA, Aldridge J, Ribí K, Sun Z, Thompson A, Harvey V, et al. Cognitive function in postmenopausal breast cancer patients one year after completing adjuvant endocrine therapy with letrozole and/or tamoxifen in the BIG 1–98 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126(1): 221–6. doi: 10.1007/s10549-010-1235-y
157. Schilder CM, Seynaeve C, Beex LV, Boogerd W, Linn SC, Gundy CM, Huizenga HM, et al. Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning of postmenopausal patients with breast cancer: results from the neuropsychological side study of the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(8): 1294–300. doi: 10.1200/JCO.2008.21.3553
158. Ozdilek B, Kenangil G. Validation of the Turkish Version of the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA-TR) in Patients with Parkinson's Disease the Clinical Neuropsychologist Published online: 17 Feb 2014. <https://doi.org/10.1080/13854046.2014.881554>.
159. Küçükdeveci AA, Kutlay S, Elhan AH, Tennant A. Preliminary study to evaluate the validity of the mini-mental state examination in a normal population in Turkey. *Inter J Rehabil Res* 2005; 28(1): 77–9. doi:10.1097/00004356-200503000-00011.

160. Tralongo P, Di Mari A, Ferrau' F. Cognitive Impairment, Aromatase Inhibitors, and Age. *J Clin Oncol* 2005; 23(18): 4243. doi:10.1200/jco.2005.01.1304.
161. Julayanont P, Phillips N, Chertkow H, Nasreddine ZS. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Concept and Clinical Review. *Cognitive Screening Instruments* 2012; 111–51. doi:10.1007/978-1-4471-2452-8_6.
162. Dai T, Davey A, Miller LS, Kim SH, Poon LW. Sources of Variation on the Mini-Mental State Examination in a Population-Based Sample of Centenarians. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61(8): 1369–76. Published online 2013 Jul 26. doi: 10.1111/jgs.12370.
163. Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the relationship between hypertension, cognitive decline, and dementia: a review. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19(3): 24. doi: 10.1007/s11906-017-0724-3.

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

	T.C. AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : 70904504/ 278	04.07.2018
Konu :	
Sayın	Doç.Dr. Sema SEZGİN GÖKSU İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz Meme Kanseri Adjuvan Aromataz İnhibitörü Kullanımının Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisi" adlı araştırma dosyası görüşülerek uygun bulundu, kurul üyeleri bilgilendirildi; çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına karar verilmiştir, ancak çalışmaya başlama izni için Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığına başvurmanız ve <u>bakanlık izni alındıktan sonra kararın bir örneğinin kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.</u>	
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.	
Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı	
Eki: Kurul kararı	
Adres	: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 1. Kat ANTALYA
Tel	: (242)249 69 54
Faks	: (242) 249 69 03
e-posta	: etik@akdeniz.edu.tr

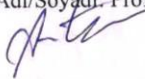
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Meme Kanseriinde Adjuvan Aromataz İnhibitörü Kullanımının Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Sema SEZGİN GÖKSU			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları / Tıbbi Onkoloji			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ	Yoktur			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☒		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL
İmza: 

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

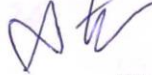
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Meme Kanseri Adjuvan İnhibitörü Kullanımının Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	11.06.2018	1
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	11.06.2018	1	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	11.06.2018	1	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	11.06.2018 versiyon:1 (Araştırmacılar tarafından karşılanacaktır.)	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☒	14.05.2018 tarih ve sorumlu araştırmacı imzalı taahhüt içerir gözlemsel çalışma ilk başvuru dilekçesi 11.06.2018 tarih ve sorumlu araştırmacı imzalı gözlemsel çalışmalar başvuru formu Aromataz İnhibitörleri Mühtahazaları Listesi, Anastrozol etken maddesi içeren ilaçlar Anazol 1 mg 28 tablet, Arimidex 1 mg 28 tablet, Aristu 1 mg 28 tablet, Santra 1 mg 28 tablet, Veridex 1 mg 28 tablet Letrozol etken maddesi içeren ilaçlar: Femera 2.5 mg 30 Tablet, Letrasan 2.5 mg 30 Tablet, Letroks 2.5 mg 30 Tablet, Letrol 2.5 mg 30 Tablet, Letu 2.5 mg 30 Tablet, Eksemestan Etken Maddesi İçeren İlaçlar Aromasin 25 Mg 30 Draje, Exetu 25 mg Tablet, Femmex 25 mg Tablet Arimidex 1mg film tablet kullanma talimatı ve kısa ürün bilgisi, Aromasin 25 mg draje kullanma talimatı ve kısa ürün bilgisi, Femera 25 mg film kaplı tablet kullanma talimatı ve kısa ürün bilgisi Doç.Dr.Sema SEZGİN GÖKSU'ya ait özgeçmiş Dr.Rukiye Güler İLHAN'a ait özgeçmiş Verilerin yayın amaçlı kullanılacağına dair belge (14.05.2018 tarihli) Çalışma ile ilgili alınan akademik kurul kararı(19.01.2018) Montreal bilişsel değerlendirme uygulama puanlama yönergeleri Montreal bilişsel değerlendirme ölçeği Ek1: Standardize Mini Mental Test Çalışma ile ilgili kaynaklar İş akış şeması Veri Kullanım İzni	
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No:423	Tarih: 27.06.2018	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı/ Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL

İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Meme Kanseri Adjuvan Aromataz İnhibitörü Kullanımının Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisi									
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU											
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU											
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu									
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL									
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza		
Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL	Tıbbi Farmakoloji	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐			
Dr.Öğr. Üyesi Mustafa Levent ÖZGÖNÜL	Tıp Tarihi ve Etik	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐			
Prof.Dr.Murat CANPOLAT	Biyomedikal Optik Araştırma	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐			
Prof.Dr.Dilara İNAN	Enfeksiyon Hastalıkları	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İZİNLI		
Prof.Dr.Selahattin KUMRU	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	KATILMADI		
Prof.Dr.Bilge KARSLI	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐			
Prof.Dr.Veli YAZISIZ	İç Hastalıkları	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐			
Prof.Dr.Oğuz DURSUN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐			
Doç.Dr.Gülüm Özge BAYSAL	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐			
Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN	Tıbbi Biyokimya	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İZİNLI		
Doç.Dr.Banu NUR	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐			
Dr.Öğr. Üyesi Mehtap TÜRKAY	Halk Sağlığı	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐			
Dr.Ünal HÜLÜR	Antalya İl Sağlık Müdürü	Antalya İl Sağlık Müdürlüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İZİNLI		
Turgut ALTUN	Antalya İl Sağlık Müdür Yardımcısı	Antalya İl Sağlık Müdürlüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐			
Av.Mustafa AÇIKEL	Hukukçu	Antalya İl Sağlık Müdürlüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İZİNLI		

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Ek 2. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç Ve Tıbbi Cihaz Kurumu Etik Kurul Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 66175679-514.03.01-E.20337
Konu : Gözlemsel Çalışma [18-AKD-122]

04.02.2019

Doç. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
ANTALYA

- İlgi: a) Kurum evrak kayıt 19.07.2018 tarihli, E.204592 sayılı yazınız
b) Kurum evrak kayıt 26.09.2018 tarihli, E.266786 sayılı yazınız
c) Kurum evrak kayıt 02.12.2018 tarihli, E.341728 sayılı yazınız
d) Kurum evrak kayıt 02.01.2019 tarihli, E.744 sayılı yazı
e) Kurum evrak kayıt 31.01.2019 tarihli, E.32952 sayılı yazınız

İlgi (d) yazınızda sehven Omega Araştırma Organizasyon Eğitim Danışmanlık Ltd. Şti. çalışmanın destekleyicisinin yasal temsilcisi olarak yazılmış olup, doğrusu aşağıdaki gibidir.

Aşağıda bilgileri verilen gözlemsel çalışmaya ait başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Çalışmanın Adı:	Meme kanserinde aromataz inhibitörü kullanımının kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkisi
Koordinatör:	Doç. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU
Koordinatör Merkez:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi KAEK

Çalışmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Çalışma ekibinde yer alan katılımcı hekimlerin ilgili mevzuat hükümleri gereğince çalışma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Çalışma sırasında protokol kapsamında uygulanan rutin dışı tedavi ve tetkiklerin gözlemsel ilaç çalışması gereğince destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz "Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı ve "Farmakovijilans ve Kontrol Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığı"na ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : SHY3M0FyYnUyQ3NRQ3NRQ3NRak1U



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu çalışmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Çalışmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay 15. Dairesi'nin 13/12/2017 tarihli ve E.2014/9560- K.2017/7507 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak iptal kararı verilmiştir. Buna göre çalışma ile ilgili kayıtların tamamının çalışmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Protokol	10.09.2018	2.0
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	12.11.2018	3.0
Olgu Rapor Formu	10.09.2018	2.0
Bütçe	10.09.2018	-
Etik Kurul Kararı	21.11.2018	794

İlgi (a) yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Çalışma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.

Yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Elif İnci SOMUNCUOĞLU
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı V.

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60

belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol> esinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : SHY3M0FyYnUyQ3NRQ3NRQ3NRak1U

Ek 3. Anket Formu

MEME KANSERİNDE AROMATAZ İNHİBİTÖRÜ KULLANIMININ KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

1.Gönüllü no:

2.Yaş:

3.Medeni Durum: Evli (), Bekar (), Diğer ()

4. Eğitim Durumu: İlkokul mezunu (), Ortaokul mezunu (), Lise mezunu (), Üniversite mezunu (), Yüksek Lisans ()

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

6.Aylık ortalama geliriniz?: 0-3000 (), 3000-5000 (), 5000-10.000 (), 10.000 ve üzeri ()

7.Tanı Tarihi:

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

9.Aldığı kemoterapiler: Antrasiklin (), Taksanlar (), Herceptin (), Diğer ()

10.Radyoterapi övküsü: Var (), Yok ()

11.Aromataz inhibitörü kullanım süresi: 0-6 ay (), 6-12 ay (), 12-24 ay (), 24-36 ay (), 36 ay ve üzeri ()

12.Ek hastalık varlığı: DM (), HT (), KAH ()

13.Antidepresan kullanım övküsü: Var (), Yok ()

14.Toplam MoCA Puanı:

Dikkat:

Hafıza:

Soyut Düşünme:

Oryantasyon:

Görsel Yapılandırma Becerileri:

Dil:

İsimlendirme:

15.Toplam Mini Mental Test Puanı:

Ek 4. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA)

Gönüllü No:

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim:
Eğitim:
Cinsiyet:

Protokol:
Test Tarihi:
Doğum Tarihi:

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER		Küp Kopyalama		SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)		PUAN	
				Çevresi [] Rakamlar [] Kollar []		___/5	
ADLANDIRMA							
						___/3	
BELLEK		Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun		BURUN KADİFE CAMI PAPATYA MOR		Puan yok	
DİKKAT		Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı		[] 2 1 8 5 4		___/2	
		Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı		[] 7 4 2			
		Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin.		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB		___/1	
		100 den başlayarak yedişer çıkarma		[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65		___/3	
		4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.					
LİSAN		Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur.		[]		___/2	
		Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı.		[]		___/1	
		Akılcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydın.		[] N ≥ 11 kelime		___/1	
SOYUT DÜŞÜNME		Benzerlik. Örn. muz-portakal = meyve. [] tren - bisiklet [] saat- cetvel		[]		___/2	
GEÇİKMELİ HATIRLAMA		Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama		BURUN KADİFE CAMI PAPATYA MOR		___/5	
SEÇMELİ		Kategori ipucu		Çoklu seçmeli ipucu		Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin	
YÖNELİM		[] Gün [] Ay [] Yıl [] Gün adı [] Yer [] Şehir		___/6			
© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004 www.mocatest.org Normal 21 / 30						TOPLAM ___/30	

Türkçe versiyon 2009. K. Seleklir & B. Cangöz

Ek 5. Standardize Mini Mental Test (SMMT)

STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

Gönüllü No : Tarih:

Yaş: Eğitim (yıl): Meslek: Aktif

Eİ: T.puan:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

- Hangi yıl içindeyiz ()
Hangi mevsimdeyiz ()
Hangi aydayız ()
Bugün ayın kaçı ()
Hangi gündeyiz ()
Hangi ülkede yaşıyoruz ()
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız..... ()
Şu an bulunduğunuz semt neresidir ()
Şu an bulunduğunuz bina neresidir ()
Şu an binanın kaçınıcı katındasınız ()

KAYIT HAFİZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan..... ()

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyince ye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100,93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

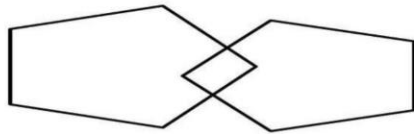
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(Masa, Bayrak, Elbise) ()

LİSAN (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) ()
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum (10 sn tut) 1 puan..... ()
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinize alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen "Toplam puan 3, süre 30 sn, her doğru işlem 1 puan ()
d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)

"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada) ()

- e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümle yazın (1 puan) ()
f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 Puan)..... ()



Ek 6. Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) Kılavuzu

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME (Montreal Cognitive Assessment: MoCA)

Uygulama ve Puanlama Yönergeleri

Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA), hafif bilişsel bozukluk için hızlı bir tarama testi olarak geliştirilmiştir. MoCA değişik bilişsel işlevleri değerlendirmektedir. Bunlar; dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelimdir. MoCA'nın uygulaması yaklaşık 10 dakika sürer. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur. Buna göre 21 puan ve üstünde alınan puan normal olarak değerlendirilir.

1- İz Sürme Testi:

Uygulama: Testör katılımcıya şu yönergeyi verir 'Lütfen bir sayı bir harf sırası ile birbirini izleyen sayı ve harfleri bir çizgi ile birleştirin. Buradan başlayın (1 rakamını işaret eder) ve 1'den A'ya, A'dan 2'ye şeklinde devam edin. Buraya gelince (E harfini işaret eder) durun'.

Puanlama: Eğer katılımcı izleyen örüntüyü başarılı olarak çizmiş ise 1 puan verilir. Katılımcının kendi düzelttikleri de dahil tüm hataları "0" puan alır.

2- Görsel Yapılandırma Becerileri (Küp):

Uygulama: Testör katılımcıya küp şeklini işaret ederek izleyen yönergeyi verir. ' Bu şekli olabildiğince hızlı bir şekilde aşağıdaki boşluğa çiziniz'.

Puanlama: Aşağıdaki ölçütleri karşılayan çizime 1 puan verin.

- Çizim üç boyutlu olmalı
- Tüm çizgiler çizilmiş (tamam) olmalı
- Fazladan çizgi eklenmemiş olmalı
- Çizgiler görece paralel ve benzer uzunlukta olmalı (dikdörtgenler prizması kabul edilir)

Eğer yukarıdaki ölçütlerden herhangi birinde hata varsa 0 puan verilir.

3- Görsel Yapılandırma Becerileri (Saat):

Uygulama: Testör kağıdın sağ üst köşesindeki boş alanı işaret eder ve izleyen yönergeyi verir. 'Bir saat çiziniz. Saatin tüm rakamlarını yazınız ve saat 11' i 10 geçeyi gösterebilirsiniz'.

Puanlama: Aşağıdaki üç kriterden her biri için 1 puan verin.

- Çerçeve (1 puan): Saatin çerçevesi düzgün bir daire şeklinde çizilmiş olmalı. Sadece çok küçük kaymalar kabul edilir. (ör: daire kapatılırken meydana gelen hafif kayma)
- Rakamlar (1 puan): Saatteki tüm rakamlar tam olmalıdır. Herhangi bir rakam eklenmemeli, rakamlar saatin kadrantları esas alındığında, doğru sırada ve konumda

olmalı, çeyrekleri gösterecek şekilde doğru yazılmış olmalı ve tüm rakamlar dairenin içinde bulunmalıdır. Romen rakamları kabul edilir.

- Saatin kolları (1 puan): Saatin iki kolu belirtilen zamanı doğru gösterecek şekilde yerleştirilmiş, saatin kollarından akrep yelkovandan daha kısa çizilmiş, saatin kollarının birleştiği nokta saatin merkezine yerleştirilmiş olmalıdır.

Yukarıda sıralanan ölçütlerden herhangi biri karşılamıyorsa puan verilmez.

4- **İsimlendirme:**

Uygulama: Soldan başlayarak sırayla resimler işaret edilir ve ‘Bana bu hayvanın ismini söyleyin’ denir.

Puanlama: İzleyen cevaplar için 1 puan verilir. (1) aslan, (2) gergedan, (3) deve

5- **Bellek:**

Uygulama: Testör aşağıdaki yönergeyi verdikten sonra her kelimeyi 1 saniye ara ile okur. ‘Bu bir bellek (hafıza) testidir. Size bir kelime listesi okuyacağım ve bu listedeki kelimeleri şimdi ve daha sonra hatırlamanızı isteyeceğim. Dikkatle dinleyin. Okumayı bitirdiğinizde hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi bana söyleyin. Kelimeleri hangi sırada söylediğiniz önemli değildir’.

Katılımcının söylediği herbir kelime için ilgili kutuya bir işaret (x) koyun.

Katılımcı kelimelerin hepsini doğru hatırlamış veya bazılarını ya da tamamını hatırlayamamış olsa da izleyen yönergeyi ikinci kez okuyun: ‘Size aynı listeyi ikinci kez okuyacağım. Hatırlamaya çalışın ve ilk denemede söylediğiniz kelimeleri de kapsayacak şekilde, bana hatırlayabildiğiniz kadar çok kelime söyleyin’.

İkinci denemenin ardından katılımcının hatırladığı kelimeleri ilgili kutucuğa işaret (x) koyarak belirtin.

İkinci denemenin sonunda katılımcıya, bu kelimeleri daha sonra hatırlayacağı konusunda bilgi verin. ‘Testin sonunda sizden bu kelimeleri hatırlamanızı isteyeceğim’ deyin.

Puanlama: Birinci ve ikinci denemeler için puan vermeyin.

6- **Dikkat:**

İleriye doğru sayma: Uygulama: İzleyen yönergeyi verin: ‘Size bazı rakamlar söyleyeceğim, ben bitirdikten sonra, söylemiş olduğum rakamları sıra ile tekrar edin’. Beş adet rakamı saniyede bir birim olacak şekilde okuyun.

Geriye doğru sayma: Uygulama: İzleyen yönergeyi verin: ‘Şimdi başka sayılar söyleyeceğim, ancak bu kez ben bitirdikten sonra sayıları ters sırada tekrar edin’. Üç adet rakamı saniyede bir tane olmak üzere okuyun.

Puanlama: Doğru tekrarlanmış her bir dizi için 1 puan verin. (geriye doğru sayma için doğru cevap 2-4-7 olmalıdır).

Uyanıklık (vigilance): Uygulama: Testör izleyen yönergeyi verir: 'Size bir dizi harf okuyacağım. A harfini her söylediğimde, elinizi masaya vurun. Eğer farklı bir harf söylersem, elinizi masaya vurmayın'. Ardından, harf listesini saniyede bir harf olacak şekilde okur, ardından

Puanlama: 0-1 hata için 1 puan verin (hata: yanlış harfte masaya vurmak ya da A harfi söylendiği halde masaya vurmamak).

Seri olarak 7'şer çıkarma: Uygulama: Testör izleyen yönergeyi verir: 'Şimdi sizden ben durun diyene kadar 100'den 7 çıkartarak saymanızı istiyorum.' Bu yönergeyi eğer gerekirse iki kez verin.

Puanlama: Bu madde 3 puan değerindedir. Hiçbir doğru yanıt yoksa 0 puan, 2-3 doğru yanıt için 2 puan ve 4-5 doğru yanıt için 3 puan verin. Katılımcı 100'den başlayarak 7'şer sayarken her bir doğru yanıtı sayın. Her bir doğru yanıtı bağımsız olarak değerlendirin. Eğer katılımcı yanlış tepki verir (yanlış sayı söyler) ve bu sayıdan 7 çıkartarak doğru devam ederse, her bir doğru tepkiye 1 puan verin. Örn., katılımcı '92-85-71-64' olarak saymış ise, başlangıçtaki 92 yanıtı hatalı olmasına rağmen, diğer tüm rakamlar doğru ise 92 yanıtını 1 hata olarak kabul edin ve 3 puan verin.

7. Cümle tekrarı:

Uygulama: Testör izleyen yönergeyi verir: 'Size bir cümle okuyacağım. Ben cümleyi okuduktan sonra aynen tekrarlayın'. Şimdi söyleyin 'Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur.' Verilecek yanıtın ardından, 'Şimdi size bir başka cümle okuyacağım, ben cümleyi okuduktan sonra aynen tekrarlayın'. Köpekler odadayken, kedi hep kanepenin altına saklanırdı'.

Puanlama: Doğru tekrarlanmış her bir cümle için 1 puan verin. Tekrar tam ve doğru olmalıdır. İhmal edilerek atlanmış, yerine kullanılmış, eklenmiş kelimelerden kaynaklanan hatalara dikkat edin (Örn., ihmal edilebilecek kelimeler: 'tek', 'hep', yerine geçebilecek kelimeler: 'gizlenirdi', 'gizlenmek' ve eklenen kelimeler: Köpekler odadayken, kedi hep kanepenin altına 'korkuyla' saklanırdı).

8. Sözel Akıcılık:

Uygulama: Testör izleyen yönergeyi verir. 'Sizden bir dakika içinde size biraz sonra vereceğim harfle başlayan olabildiğince çok sayıda kelime söylemenizi istiyorum. Ahmet, İzmir gibi özel isimlerle, rakamlar veya aynı kökten türetilmiş isimler dışında istediğiniz her türlü kelimeyi söyleyebilirsiniz. Bir dakika dolduğunda size dur diyeceğim. Hazır mısınız? Şimdi bana K harfi ile başlayan olabildiğince çok sayıda kelime söyleyin (60 saniye süre tutulur). Durun'.

Puanlama : 60 saniye içinde 11 veya daha fazla sayıda kelime üretildi ise 1 puan verin. Katılımcının yanıtlarını test formunun altındaki boşluğa kaydedin.

9. Soyut düşünme:

Uygulama: Testör katılımcıya örnek kelime çiftleri (alıştırma maddesi) arasındaki yaygın benzerliği açıklamasını ister. ‘Bana portakal ve muz arasındaki benzerliği söyleyin’ denir. Eğer katılımcının yanıtı istendiği gibi olmazsa, ek süre vererek, ‘Bana bu maddelerin başka bir benzerliğini söyleyin’ denir. Eğer katılımcı istenen yanıtı (meyve) vermiyorsa, ‘Evet bunların ikisi de meyve’ deyin. Daha fazla açıklama yapmayın.

Örnek kelime çiftlerine ilişkin alıştırmaların ardından, ‘Şimdi bana tren ve bisiklet arasındaki benzerliği söyleyin’ denir. Bu maddeye verilen yanıtın ardından, ‘Şimdi bana cetvel ile saat arasındaki benzerliği söyleyin’ denir. Hiçbir ilave yönerge, açıklama veya ipucu verilmez.

Puanlama: Örnek kelime çifti (alıştırma maddesi) puanlanmaz. Sadece son iki madde puanlanır. Herbir madde çiftine verilen doğru yanıt için 1 puan verilir.

İzleyen yanıtlar doğru kabul edilir.

tren-bisiklet: ulaşım aracı, seyahat edilir, her ikisine de binilip gezilir.

cetvel-saat : ölçü araçları, ölçmek için kullanılır.

İzleyen yanıtlar doğru kabul edilmez.

tren-bisiklet: tekerlekleri var

cetvel-saat : her ikisinde de sayılar var, sayıları vardır

10. Gecikmeli hatırlama:

Uygulama: Testör izleyen yönergeyi verir. ‘Size daha önce bazı kelimeler okumuştum. Sizden o kelimeleri hatırlamanızı ve söylemenizi istiyorum. Hatırlayabildiğiniz kelimeleri söyleyin’. Hiçbir ipucu olmaksızın spontan olarak doğru hatırlanmış herbir kelime için ilgili bölüme işaret (X) koyun.

Puanlama: Hiçbir ipucu olmaksızın doğru söylenen herbir kelime için 1 puan verin.

Seçmeli:

Gecikmeli hatırlama uygulamasının ardından, katılımcının hatırlayamadığı herbir kelime için aşağıda verilen ipuçları ile katılımcı teşvik edilir. Eğer katılımcı verilen kategori ve/veya çoktan seçmeli ipuçlarının yardımı ile kelimeyi hatırlarsa, ilgili alana işaret (X) konur. Anılan uygulama hatırlanmayan tüm kelimeler için yapılır. Eğer katılımcı ipuçlarına rağmen hala hatırlamıyorsa, izleyen yönerge verilir. ‘Biraz sonra sayacağım kelimelerden hangisi daha önce sunulmuştu hatırlıyor musunuz? BURUN-YÜZ-EL

Herbir kelime için aşağıdaki kategori ve/veya çoktan seçme ipuçlarını kullanın.

BURUN : kategori ipucu: vücut bölümü

çoktan seçme: burun-yüz-el

KADİFE : kategori ipucu: kumaş türü

çoktan seçme: ipek-pamuklu-kadife

CAMİ : kategori ipucu: bina türü

çoktan seçme: cami-okul-hastane

PAPATYA: kategori ipucu: çiçek türü

çoktan seçme: gül-papatya-lale

MOR : kategori ipucu: bir renk

çoktan seçme: mor-mavi-yeşil

Puanlama: İpucu yardımıyla hatırlanan kelimelere puan vermeyin. İpuçları sadece klinik olarak bilgi edinmek ve testöre bellek bozukluğunun türü hakkında ek bilgi sağlamak amacıyla kullanılır. Katılımcı ipucuyla hatırlayabiliyorsa, geri getirmeye bağlı, ipucuna rağmen hatırlayamıyorsa, kodlamaya bağlı bir bellek bozukluğu düşünülür.

11. Yönelim:

Uygulama: Testör izleyen yönergeyi verir. ‘Bana bugünün tarihini söyleyin.’ Eğer katılımcı tam bir yanıt veremezse, ek olarak ‘Bana (gün, ay,yıl ve haftanın hangi günü) söyleyin’ denir. Ardından, ‘Şimdi bana bulunduğumuz yerin ve bulunduğumuz şehrin adını söyleyin’ denir.

Puanlama: Doğru herbir yanıt için 1 puan verin. Katılımcı tarih ve yeri net ve açık (hastanenin, kliniğin, ofisin, kurumun adı) olarak söylemelidir. Katılımcı tarihin herhangi bir biriminde hata yaparsa puan vermeyin.

TOPLAM PUAN: Puanlama formunun en sağ sütununda listelenmiş olan alt-puanların tümü toplanır. Testten alınabilecek en yüksek puan 30’dur. Toplam puanın 21 ve üzerinde olması katılımcının normal sınırlar içinde olduğunu gösterir.

Ek 7. Standardize Mini Mental Test Uygulama Kılavuzu

STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST UYGULAMA KILAVUZU

BAŞLANGIÇ

1. Doğru kişinin test edildiğinden emin olmak üzere, kişinin isim ve soyadı sorulur.
2. Görme ve işitme için yardımcı cihazı varsa test esnasında bunların kullanılması sağlanır.
3. Testin uygulanacağı kişilere, bazı sorular sorulacağı söylenerek bilgilendirilir ve testin yapılması için izin alınır.
4. Sorular, anlaşılmadığı veya cevap vermeye teşebbüs edilmediği görüldüğünde, en fazla üç kez tekrar edilir ve yine cevap alınmazsa sözel veya fiziksel hiç bir ipucu vermeden sonraki soruya geçilir.
5. Test uygulanırken, bazı sorularda kullanılmak üzere, bir yüzünde büyük harflerle ve rahat okunabilecek biçimde yazılmış "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" yazısı diğer yüzünde dört yanlı bir figür oluşturacak biçim de iç içe geçmiş iki beşgenin çizgili olduğu bir kağıt bulundurulmalıdır.

UYGULAMA

1. SMMT "Size bazı sorular sormak ve çözmeniz için bazı problemler göstermek istiyorum, lütfen elinizden gelen en iyi cevabı vermeye çalışın" sorusu ile başlar.
2. Her bir sorunun klinik tecrübeye dayanan ve kolay anlaşılır kendi özel talimatı vardır.
3. Soruların soruluş şekli görüşmeciyi bırakılmamış olup, önceden belirlenmiştir. Soruların tamamen belirle nen şekliyle sorulması gereklidir.
4. Soruların yanlarında cevapların yazılabileceği ve puanlandırılabilceği boşluklar bırakılmıştır. Böylelikle toplam puan test bittikten sonra sağlanabilir.
5. Zaman sınırlaması verilen sorularda, görüşmeci talimat bitiminden itibaren süre tutar. Hızlı cevaplama telaşına kapılmayı önlemek için testin uygulandığı kişiye süre tutulduğu bildirilmez. Müsaade edilen süre aşıldığında, görüşmeci "Teşekkürler, bu kadar yeterli" diyerek bir sonraki soruya geçer. Zaman sınırlaması, değişkenliği azaltmak, güvenilirliği arttırmak, hastanın yetersiz kaldığı sorular karşısında katastrofik reaksiyonlar geliştirmesini önleyerek sükunetini muhafaza etmek için konulmuştur. Zor bir soru üzerinde çalışıldığında; örneğin beş kenarlı figürlerin kopyasında, zaman dolduğu halde işlem sürmekteyse tamamlanması beklenilir.

YÖNELİM

1. Hangi günde bulunduğu sorulduğunda, bulunulan günün bir gün öncesi ve bir gün sonrası doğru kabul edilir. Ay sorulduğunda ayın son günü ise yeni ay ve yeni ayın ilk günü ise eski ay doğru kabul edilir. Mevsimlerde hava şartlarına göre görüşmeci cevabın doğruluğunu değerlendirmelidir.
2. Bulunulan ülke, şehir, semt, bina ve kat sorulur.

KAYIT HAFIZASI

1. Görüşmeci hastadan 1 sn ara ile söyleyeceği 3 kelimeyi tekrar etmesini ister. 20 sn süre verilir, her doğru kelimeye 1 puan verilir, sıra ile tekrarı gerekmez.
2. Cevap verildikten sonra puanlandırılır. Yanlış veya eksik cevap verilmişse en fazla beş kez olmak üzere kelimeler tekrarlanıp testteki hatırlama bölümü için öğrenilmesi sağlanır.

DİKKAT ve HESAP

100'den geriye doğru 7 çıkartılarak sayılır. Her bir doğru çıkarma işlemi için 1 puan verilir. Yanlış yapılan işlemde puan düşüldükten sonra hastaya doğru rakam söylenerek devam edilmesi istenir.

HATIRLAMA

Kayıt hafızası bölümündeki üç kelimenin (masa, bayrak, elbise) hatırlanması istenir. Sıra önemsenmez.

LİSAN TESTLERİ

1. Kalem ve saat gösterilerek ne olduğu sorulur. Cevap için 10 sn verilir. (Toplam puan 2)
2. Yandaki cümlelerin tekrarı istenir: "Eğer ve fakat istemiyorum" 10 sn süre verilerek kelimesine tekrara puan verilir. Cümleyi uygun biçimde telaffuz etmek için dikkat göstermek gerekir. Zira yaşlılarda görülen yüksek frekanslardaki işitme kayıplarında cümlelerin anlaşılması zor olabilir. Doğru cevap 1 puandır. (Toplam puan 1)
3. Hastanın birazdan söylenecek 3 basamaklı işlemi uygulaması istenir. Öncelikle hastanın dominant olarak kullandığı elini öğrenmek gerekir. Hastaya "Masada duran kağıdı sol/sağ (nondominant) elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve kağıdı yere bırakın lütfen" cümlesi söylenerek 30 sn süre ve her bir doğru işlem için 1 puan verilir. Bu işlem öncesinde (talimat okunmadan) kağıdın hasta tarafından alınmasına izin verilmez. Görüşmeci kağıdı hastanın uzanamayacağı bir mesafede ve kendi vücuduna göre orta hatta tutmalı, talimat verildikten sonra kağıdı hastanın ulaşabileceği alana doğru itmeli.
4. Bir kağıda büyük harflerle ve puntolarla rahatça okunabilecek şekilde yazılmış cümle okunarak ne yazıyorsa onu yapması istenir. (Toplam puan 1)
5. Hastaya bir kağıt ve kalem vererek tam bir cümle yazması istenir. 30 saniye süre tanınır. Anlam içeren doğru bir cümle için 1 puan verilir (özne, yüklem, nesne bulunmalıdır).
6. Hastaya bir kağıt, kalem ve silgi verilerek şekli gösterilen birbiri içine geçmiş iki beşgeni kopya etmesi istenir. 1 dakika süre tanınır. Beşgenlerin kenar sayılarının tam olmasına dikkat edilir. (Toplam 1 puan)