

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERKEN EVRE MEME KANSERLİ HASTALARIN TAKİBİNDE ORTAYA ÇIKAN
BEDEN KÜTLE İNDEKSİ DEĞİŞİKLİKLERİ VE BU DEĞİŞİKLİKLERİN YOL
AÇTIĞI SAĞLIK PROBLEMLERİNİN TESPİTİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammet Cüneyt BİLGİNER

TRABZON 2011

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERKEN EVRE MEME KANSERLİ HASTALARIN TAKİBİNDE ORTAYA ÇIKAN
BEDEN KÜTLE İNDEKSİ DEĞİŞİKLİKLERİ VE BU DEĞİŞİKLİKLERİN YOL
AÇTIĞI SAĞLIK PROBLEMLERİNİN TESPİTİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Muhammet Cüneyt BİLGİNER

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Halil KAVGACI

TRABZON - 2011

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren, bilgi ve tecrübesi ile destek veren sayın Prof. Dr. Halil KAVGACI'ya, hastalarımın sağlanmasında bana katkıda bulunan asistan ve intern doktor arkadaşlarıma, ihtisasım boyunca bana destek olan eşime ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Muhammet Cüneyt BİLGİNER

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR LİSTESİ	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Kanseri	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Meme Kanseri Gelişiminin Risk Faktörleri	3
2.4. Belirti ve Bulgular	4
2.4.1. Memedeki kitlelerin yerleşim yerine göre dağılımı	5
2.5. Evreleme	5
2.5.1. TNM Evreleme Sistemi	5
2.6. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler	7
2.6.1. Lenf Nodu Tutulumu	7
2.6.2. Tümör Boyutu	8
2.6.3. Uzak Metastaz	8
2.6.4. Tümör Tipi ve Grade	8
2.6.4.1. Scarff-Bloom-Richardson Grade Belirleme Sistemi	8
2.6.4.2. Meme Kanserinin Histolojik Alt Tipleri	9
2.6.5. Yaş	9
2.6.6. Hormon reseptör durumu	9
2.6.7. HER 2/neu (cERB B2)	10
2.6.8. Lenfovasküler İnvazyon	10
2.6.9. Proliferasyon Parametreleri	10
2.7. Meme Kanserli Hastalarda Ağırlık Artışı	11

2.7.1. Meme Kanserli Hastalarda Ağırlık Artışı ve Vücut Yağ Dağılımındaki Değişiklikler	11
2.7.2. Meme Kanserli Hastalarda Ağırlık Artışı ve Tedavi Arasındaki İlişki	11
2.7.3. Meme Kanserli Hastalarda Ağırlık Artışı ile Tamoksifen Kullanımı Arasındaki İlişki	12
2.7.4. Meme Kanserli Hastalarda Ağırlık Artışı ile Menapoz Durumu Arasındaki İlişki	12
2.7.5. Meme Kanserli Hastalarda Ağırlık Artışı ve Obezite	12
2.8. Meme Kanserli Hastalarda Kilo Alımına Bağlı Gelişen Komplikasyonlar	13
2.8.1. Obezite ile Diyabetes Mellitus Arasındaki İlişki	14
2.8.2. Obezite ile Hiperlipidemi Arasındaki İlişki	14
2.8.3. Obezite ile Osteoartrit Arasındaki İlişki	15
2.8.4. Obezite ile Hipertansiyon ve Kalp Hastalığı Arasındaki İlişki	15
2.9. Obezite ölçüm metodları	16
2.9.1. Beden Kütle İndeksi	17
2.9.2. Vücut Yağ Oranı (VYO)	17
3. METOD VE YÖNTEM	18
3.1. İstatistiksel Değerlendirme	19
4. BULGULAR	20
4.1. Hastaların Kilo ve Beden Kütle İndeksi Değişiklikleri	23
4.2. Hastaların Beden Kütle İndeksi Değişikliklerinin WHO Sınıflamasına Göre Dağılımı	23
4.3. Hastaların Hastalık Yılına Göre Beden Kütle İndeksi Değişikliklerinin İncelenmesi	24
4.4. Menapozal Durum ve Beden Kütle İndeksi Değişiklikleri Arasındaki İlişki	25
4.5. Endokrin Tedavi ve Beden Kütle İndeksi Değişiklikleri Arasındaki İlişki	25
4.6. Endokrin Tedavinin Seçimine Göre Beden Kütle İndeksi Değişiklikleri	26
4.7. Beden Kütle İndeksindeki Değişiklikler ile Yeni DM Vakaları Arasındaki İlişki	26
4.8. Beden Kütle İndeksindeki Değişiklikler İle Yeni HT Vakaları Arasındaki İlişki	27
4.9. Beden Kütle İndeksindeki Değişiklikler ile Yeni Hiperlipidemi Vakaları Arasındaki İlişki	27
4.10. Beden Kütle İndeksi Değişikliklerine Göre Yeni OA Gelişimi	28

4.11. Beden Kütle İndeksindeki Değişiklikler ile Yeni KAH Vakaları Arasındaki İlişki (Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları)	28
4.12. Beden Kütle İndeksi Değişiklikleri ve Kardiyovasküler Hastalık Kaynaklı Rölatif Mortalite Riski Arasındaki İlişki	29
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ	40
7. ÖZET	41
8. SUMMARY	43
9. KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR LİSTESİ

ACR	: Amerikan Romatoloji Birliği
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
AJCC	: Amerikan Kanser Komitesi
BKİ	: Beden Kütlesel İndeksi
BMI	: Body Mass İndeks
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CVD	: Cardiovascular Disease
DCIS	: Duktal Karsinoma in Situ
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ER	: Estrojen Reseptörü
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
Her2-neu	: İntrensik Tirozin Kinaz Aktivitesine Sahip Protoonkogen
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
IGF-1	: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1
JNC-7	: Ulusal Hipertansiyon Komitesi-7
KAH	: Koroner Arter Hastalıkları
LCIS	: Lobüler Karsinoma in Situ
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCEP	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
OA	: Dejeneratif Osteoartrit
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PR	: Progesteron Reseptör
RNA	: Ribonükleik Asit
RR	: Rölatif Risk

SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
TG	: Trigliserid
TNM	: Tümör, Nod, Metastaz
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
VYO	: Vücut Yağ Oranı
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünyada en yaygın görülen kadın malignitesidir. Kadınlarda görülen tüm yeni kanser vakalarının % 23'ünü oluşturmaktadır (1). Tedavi modaliteleri ve görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler meme kanseri ile yaşayan kadınların sayısında artış gözlenmesine neden olmuştur (2, 3). Bu durum sağkalımı ve yaşam kalitesini artıracak değiştirilebilir risk faktörlerinin araştırılması gerektiğini düşündürmüştür.

Yakın dönemde yapılan çalışmalar; erken evre meme kanseri tanısı alan hastalarda, obezite ile yaşam süresi arasında negatif bir korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmalarda; obezitenin meme kanseri ile olan negatif ilişkisi, birçok etkene bağlanmıştır. Bilindiği gibi yağ dokusu, androstenedion'un estron molekülüne aromatisasyonunun gerçekleştiği yerdir. Postmenopozal kadınlarda estradiol sentezinin azalmasına bağlı olarak estrojenin büyük bir kısmı yağ dokusundan sentezlenmektedir. Obez hastalarda yağ dokusu artmış olduğundan, estron düzeyinin artması meme kanseri için bir risk oluşturabilmektedir. Obez olan postmenopozal kadınlarda seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyleri azalmaktadır. Bu da serbest estrojen düzeylerinin artmasına neden olmaktadır. Obezite, insulin rezistansı sendromunun bir komponentidir. Bu sendromda esas faktör olan hiperinsulinemi, insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) yoluyla mitotik etki göstererek, tüm neoplazmlar için kötü prognoza neden olabilmektedir (4-6). Kemoterapi sırasında hastalara uygulanan antiemetik ilaçlar ve adjuvan tedaviler hastaların iştahını artırmaktadır. Bunun yanında uzun yaşayan kanser hastalarının, artan yaşla birlikte, fiziksel aktivitelerini azaltarak ve aşırı beslenmeye bağlı olarak kilo aldığına dair göstergeler vardır (7). Bu durum, tedavi sonrası iyileşen hastaların ileriki yaşamlarında, obezite ile ilgili sorunların (Diyabetes Mellitus (DM), Hipertansiyon (HT), Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları (KAH), Dejeneratif Osteoartrit (OA), Hiperlipidemi (HL)) hastaların yaşam kalitesini ve süresini olumsuz etkileme potansiyeli olduğunu düşündürmüştür (8-11).

Erken evre meme kanseri tanısı alan 185 hasta üzerinde yapılmış bir çalışmada, hastalığın 1. yılında ortalama ağırlık artışı 1,5 kg, hastalığın 2. yılında 2,7 kg, hastalığın 3. yılında ise 2,8 kg olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığında, ağırlık artışının tanıdan sonra devamlı olduğu öne sürülmüştür (12). Benzer şekilde Melinda L. Irwin ve arkadaşlarının 514 meme kanserli hasta üzerinde yaptığı 2 yıllık bir izlem çalışmasında, hastaların %68'inde kilo artışı tespit edilmiştir. Bu % 68'lik kısmın ortalama ağırlık artışı 3,9 kg olarak belirtilmiştir (13).

Bu çalışmanın temel amacı erken evre meme kanserli hastaların takibinde ortaya çıkan, beden kütle indeksi (BKİ) değişiklikleri ve bu değişikliklerin yol açtığı sağlık problemlerini (diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler sistem hastalıkları, dejeneratif osteoartrit) tespit etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

Meme kanseri memenin duktus ve lobüllerini örten epitel hücrelerin kontrolsüz proliferasyonudur (14).

2.2. Epidemiyoloji

Meme kanseri, dünyada en yaygın görülen kadın malignitesidir. Kadınlarda görülen tüm yeni kanser vakalarının % 23'ünü, ölümlle sonuçlanan tüm kanser vakalarının ise % 14'ünü oluşturur (1). Dünyada kansere bağlı mortalitede akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (15, 16). 2005 yılı Sağlık Bakanlığı Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre, ülkemizde en sık görülen dördüncü kanser, kadınlarda ise en sık görülen kanser türüdür. Türkiye'de kadınlarda meme kanseri insidansı 35,4 / 100.000 olarak rapor edilmiştir (17).

2.3. Meme Kanseri Gelişiminin Risk Faktörleri

- **4 kat relatif risk**

- Menopoz sonrası estrojen düzeyinin yüksek olması
- İleri Yaş
- Kız kardeşte veya annede meme kanseri öyküsünün olması
- Yüksek premenopozal kan IGF-1 düzeyi
- Kuzey Avrupa ya da Kuzey Amerika'da doğmuş olma

- **2-4 kat relatif risk**

- İlk doğumun 30 yaşının üzerindeyken olması
- Bir memede kanser öyküsü olması

- Herhangi birinci derece akrabada meme kanseri öyküsü olması
- Memede benign proliferatif hastalık olması, mamografide displastik değişiklikler görülmesi, ya da toraks ve mediasten bölgesine yüksek doz iyonize radyasyon öyküsü
- Yüksek sosyoekonomik durum
- **1,1-1,9 kat relatif risk**
- Postmenopozal Obezite
- Erken menarş (<11 yaş)
- Geç menapoz (>55 yaş)
- Nulliparite
- Over kanseri / Endometriyum kanseri öyküsü
- Doymuş yağdan zengin diyet
- Şehirde ikamet etme
- 45 yaş üstü beyaz ırk
- 45 yaş altı siyah ırk
- **Koruyucu Faktörler**
- Gecikmiş menarş (15 yaşından sonra)
- Erken menopoz
- Fiziksel Aktivite
- Asya Irk'ı
- 37 yaşından önce cerrahi kastrasyon
- Monoansature yağ tüketimi artışı (18).

2.4. Belirti ve Bulgular

Meme kanserinin en sık rastlanan belirtisi ve bulgusu kitledir (%80).Soliter, tek taraflı, sert, düzensiz sınırlı ve ağrısız kitleler malignite açısından şüphe uyandırmalıdır. Spontan gelen meme başı akıntısı ikinci en sık rastlanan belirtidir. Aksiller lenfadenopati ve meme derisinde değişiklikler, meme kanserinin diğer belirti ve bulguları arasında yer alır. Meme kanserinin kesin tanısı biyopsi ile konulmaktadır. Biyopsi ince iğne aspirasyonu, kor, eksizyonel veya insizyonel olarak yapılabilir (19, 20).

2.4.1. Memedeki Kitlelerin Yerleşim Yerine Göre Dağılımı

Üst dış kadranda	: (%60) (En sık)
Üst iç kadranda	: (%15)
Alt dış kadranda	: (%15)
Alt iç kadranda	: (%5)
Areola etrafında	: (%5), (19).

2.5. Evreleme

Meme kanseri, American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından TNM (tümör, nod, metastaz) evreleme sistemine göre 4 evrede gruplandırılmıştır (21-23).

2.5.1. TNM Evreleme Sistemi

Primer Tümör (T)

TX: Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0: Primer tümör bulgusu yok.

Tis: Karsinoma in situ

Tis (DCIS): Duktal karsinoma in situ

Tis (LCIS): Lobüler karsinoma in situ

Tis (Paget): Tümör kitlesi olmayan meme başının Paget hastalığı

T1: En büyük çapı 2 cm veya daha az tümör

T1mic: En büyük çapı 0,1 cm veya daha az olan mikroinvazyona sahip tümör

T1a: En büyük çapı 0,1 cm'den daha büyük olan ama 0,5 cm'yi geçmeyen tümör

T1b: En büyük çapı 0,5 cm'den daha büyük olan ama 1 cm'yi geçmeyen tümör

T1c: En büyük çapı 1 cm'den daha büyük olan ama 2 cm'yi geçmeyen tümör

T2: En büyük çapı 2 cm'den büyük fakat 5 cm'den küçük tümör

T3: En büyük çapı 5 cm'den büyük tümör

- T4:** Boyutu ne olursa olsun, göğüs duvarı veya cilde direkt yayılım gösteren tümör
- T4a:** Pektoral kas tutulumu olmadan göğüs duvarına yayılım
- T4b:** Meme derisinin ödem (portakal kabuğu görünümü dahil) veya ülserasyonu yada aynı memede satellit deri nodülleri
- T4c:** T4a ve T4b'deki bulguların birlikte olması
- T4d:** İnflamatuvar karsinoma

Bölgesel Lenf Bezleri (N)

- NX:** Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
- N0:** Bölgesel lenf bezi metastazı yok
- N1:** Aynı tarafta mobil aksiller lenf bezi metastaz varlığı
- N2:** Birbirlerine veya çevre yapılara fikse aynı taraftaki aksiller lenf bezleri veya aynı taraf internal mammaryal lenf bezlerine metastaz varlığı
- N2a:** Birbirlerine veya çevre yapılara fikse aynı tarafta aksiller lenf nodu metastazı varlığı
- N2b:** Klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın aynı taraftaki internal mammaryal lenf nodlarına metastaz varlığı
- N3:** Aynı taraftaki infraklaviküler lenf nodlarına metastaz veya hem aynı taraftaki internal mammaryal lenf nodlarına hem de aksiller lenf nodlarına metastaz ya da aynı taraftaki supraklaviküler lenf nodlarına metastaz varlığı
- N3a:** Aynı taraflı infraklaviküler lenf nodlarına metastaz varlığı
- N3b:** Hem aynı taraftaki internal mammaryal lenf nodlarına hem de aksiller lenf nodlarına metastaz varlığı
- N3c:** Aynı taraftaki supraklaviküler lenf nodlarına metastaz varlığı

Uzak Metastaz (M)

- MX:** Uzak metastaz değerlendirilemiyor
- M0:** Uzak metastaz yok
- M1:** Uzak metastaz var (21)

Tablo 1. Meme Kanseri Evreleri

Erken evre hastalık	EVRE I, IIA VE IIB
Lokal ileri hastalık	EVRE IIIA VE IIIB
İleri hastalık	EVRE IIIC
Metastatik hastalık	EVRE IV

Tablo 2. Meme Kanseri İçin TNM Evre Gruplaması (AJCC 2003)

EVRE	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0,1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0,1,2	N2	M0
	T3	N1,2	M0
IIIB	T4	Herhangi N	M0
IIIC	Herhangi T	N3	M0
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.6. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Meme kanserinin tedavisi ve klinik izleminde, prognostik ve prediktif faktörlerin bilinmesi önem arz etmektedir. Prognostik faktörler, tedaviden bağımsız olarak, hastalık nüksü veya mortalite gibi hastalığın klinik seyrini belirleyen faktörlerdir. Prediktif faktörler ise tedaviye yanıt veya yanıtızlığı belirleyen faktörlerdir (24).

2.6.1. Lenf Nodu Tutulumu

Erken evre meme kanserinde en önemli prognostik faktör aksiller lenf nodu metastazlarının varlığıdır. Tutulan aksiller lenf nodu sayısı arttıkça tümör boyutundan bağımsız olarak sağkalım kısalmıştır. Meme kanseri %95 oranında aynı taraf aksiller lenf

nodlarına metastaz yaparken, %5 oranında karşı taraf aksiller lenf nodlarına metastaz yapabilir (25-27).

2.6.2. Tümör Boyutu

Meme kanserinde ikinci önemli prognostik faktör tümör boyutudur (28). Tümör çapı arttıkça; nüks oranı artar, sağ kalım süresi kısalmır. Bilhassa lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda adjuvan tedavi kararını vermekte en önemli belirteçtir. Lenf nodu negatif olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım tümör boyutu 1 cm'den küçükse %99,1-3 cm arasında ise %89, 3-5 cm arasında olanların ise %86 olarak saptanmıştır (25, 29, 30, 31).

2.6.3. Uzak Metastaz

Uzak metastazı olan hastalarda sağkalım; metastazın olduğu bölgeye, metastazın progresyon hızına, tedaviye yanıtına göre 2-4 yıla kadar değişebilir (32). Cerrahiye uygun hastalarda ise (oligometastatik, izole organ metastazı) daha uzun sağkalım sağlanabilir (28).

2.6.4. Tümör Tipi ve Grade

Histolojik olarak grade'in belirlenmesinde; kanserli dokudaki tubül oluşum yüzdesi, mitoz oranı ve pleomorfizm dikkate alınır. Grade'in prognostik özelliği vardır. Özellikle aksiller lenf nodu negatif olan hastalarda tedavi kararını belirlemede önem arz etmektedir. İnflamatuvar karsinomlar evreye bakılmaksızın kötü prognoza sahiptirler. Kötü differansiye tümörler (yüksek grade), daha kötü prognoza sahiptirler (25-27).

2.6.4.1. Scarff-Bloom-Richardson Grade Belirleme Sistemi

Grade 1: İyi differansiye

Grade 2: Orta differansiye

Grade 3: Kötü differansiye (26)

2.6.4.2. Meme Kanserinin Histolojik Alt Tipleri

1. Duktal Adenokarsinomlar (%78)
2. İyi Prognoza Sahip Spesifik Tipler (%10) (pür papiller, tübüler, müsinoz ve tipik medüller)
3. Lobüler Karsinom (%9)
4. Komedokarsinomlar (%5)
5. Medüller Karsinom (%4)
6. Kolloid Karsinom (%3)
7. İnflamatuvar Karsinom (%1)
8. Memenin Paget Hastalığı (25)

2.6.5. Yaş

Yaş bağımsız bir risk faktörü olup, genç meme kanserli hastalarda prognoz daha kötüdür. Meme kanserine 30 yaşının altında iken yakalanan hastaların, 40 yaşının üzerindeyken yakalanan hastalara göre rekürrens riskinin 1,8 kat daha fazla arttığı gösterilmiştir (33).

2.6.6. Hormon reseptör durumu

Östrojen ve progesteron reseptörü, meme dokusunda epitelyal büyüme ve differensiyasyonda görev alırlar. Meme kanserlerinin yaklaşık %70'i östrojen reseptörü eksprese eder. Bu reseptörlerin varlığı en önemli prediktif ve prognostik faktörlerdendir. Östrojen reseptörü pozitif tümörlerde, progesteron reseptörü değişken oranlarda eksprese edilir. Bu değişkenliğin prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Anti-östrojen tedaviye yanıtta; östrojen ve progesteron reseptörü pozitif tümörlerin, östrojen reseptörü pozitif progesteron reseptörü negatif tümörlere göre daha olumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir (34). Anti-östrojen tedavi, adjuvan olarak rekürrensi önlemede ve metastaz geliştiğinde sağkalımı uzatmakta etkindir (15).

Endokrin tedavide kullanılan ajanlar

- a) Anti-estrogenler** : Tamoksifen
 Tamorifen
 Raloksifen
- b) Aromataz inhibitörleri** : Anastrozol
 Letrazol
 Eksemestan

2.6.7. HER 2/neu (cERB B2)

Her2/neu protoonkogen'i, 17q21 kromozomunda lokalize olup, intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. HER 2/neu meme kanserli hastaların %20'sinde bulunmaktadır. HER 2/neu eksprese eden tümörlerin daha agresif seyrettiği ve sağkalımın daha kısa olduğu gösterilmiştir. Son dönemlerde bu reseptöre karşı geliştirilen, bir tür monoklonal antikor olan, transtuzumab kullanıma girmiştir (35).

2.6.8. Lenfovasküler İnvazyon

Meme kanserli hastalarda lenfovasküler invazyonun kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (36,37).

2.6.9. Proliferasyon Parametreleri

Yüksek proliferasyon indeksi; yüksek grade, genç yaş, hormon reseptör negatifliği ve HER2/neu pozitifliği ile korelasyon göstermektedir. Yüksek proliferasyon indeksine sahip tümörlerde prognoz daha kötüdür (24). Günümüzde, PCR tekniği kullanılarak RNA düzeylerinin ölçüldüğü, tahmini skorlama sistemleri kullanıma girmiştir. Bu skorlama sistemleri, klinik sonuçlarla korele bulunmuş ve histopatolojik belirteçlerden daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. En iyi bilinenleri 21 ve 70 genden oluşan testlerdir. 21 genden oluşan test ticari olarak kullanıma girmiştir (Oncotype Dx, Genomic Health). Bu test 16 hedef transkript ve 5 referans transkript içermektedir (Bunlardan 3' ü ER, PR ve HER2' dir). Ayrıca Ki-67 ve siklin-B1'i içeren 5 genden oluşan proliferasyon grubu, rekürrens skorunu belirlemek için kullanılmaktadır (38, 39).

Tablo 3. Erken Evre Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Özellikler (40)

Faktör	Prognostik	Prediktif
Lenf Nodu Statüsü	Evet	
Tümör Boyutu	Evet	
Lenfovasküler İnvazyon	Evet	
Proliferasyon parametreleri	Evet	
Etnik Özellikler	Olabilir	
Yaş	Evet	
ER/PR statüsü	Evet	Evet
HER2/neu	Evet	Evet
uPA/PAI	Evet	Evet
Genetik Profil	Evet	Evet

2.7. Meme Kanserli Hastalarda Ağırlık Artışı

2.7.1. Meme Kanserli Hastalarda Ağırlık Artışı ve Vücut Yağ Dağılımındaki Değişiklikler

Sağlıklı bayanlardaki ağırlık artışı, tipik olarak, hem adipoz dokuda hemde yağsız dokudaki artışı içermektedir. Yapılan araştırmaların çoğunda gözlemlenen, meme kanseri ile yaşayan hastalarda bu tipik ağırlık artışının olmadığıdır. Kilo alan meme kanserli hastada; adipoz dokuda artış ve yağsız dokuda kayıplar olmaktadır. Bu değişiklikler ‘‘sarkopenik obezite’’ olarak bilinen fenotipe neden olmaktadır (41, 42).

2.7.2. Meme Kanserli Hastalarda Ağırlık Artışı ve Tedavi Arasındaki İlişki

Meme kanserli hastalarda tanı sonrası ağırlık artışının, alınan tedavinin tipi ve süresi ile ilişkili olduğuna dair önemli kanıtlar mevcuttur (43). Bu alanda yapılan ilk araştırma, 1993 yılında yayımlanan, sistemik tedavinin (adjuvan kemoterapi) lokalize tedaviye kıyasla (ameliyat ve/veya sadece radyasyon) daha fazla ağırlık artışına neden olduğu araştırmadır. Bu araştırma, birden fazla ilacın uzun zaman kullanıldığı hastalarda ağırlık artışının daha fazla olduğunu öne sürmektedir (44). Daha yakın zamanlarda

gerçekleştirilen araştırmalardan elde edilen bulgular, kemoterapi tedavisi ile ağırlık artışı arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır (12, 45-50).

2.7.3. Meme Kanserli Hastalarda Ağırlık Artışı ile Tamoksifen Kullanımı Arasındaki İlişki

Bu alanda yapılan ilk araştırma, tamoksifen kullanımının kilo artışına neden olduğunu öne sürmekte idi (51). Ancak bu varsayım, son zamanlarda yapılan çalışmalar tarafından desteklenmemektedir (12, 47, 49, 52, 53). Bu çalışmalardan en büyüğü, Saquib N ve arkadaşlarının meme kanserli hastalarda gerçekleştirdiği 6 yıllık izlem çalışmasıdır. Bu çalışma; tamoksifen kullanımının, hastalarda kemoterapiye bağlı gözlenen kilo artışında ek bir katkısının olmadığını ortaya koymaktadır (49). Bazı kemoterapi ajanlarına bağlı oluşan bulantı ve kusmayı tedavi edecek kortikosteroidlerin kullanımını ile son dönem hastalar için kullanılan megestrol asetatın tedavi sürecinde anlamlı bir kilo artışına neden olduğu bilinmektedir (54, 55).

2.7.4. Meme Kanserli Hastalarda Ağırlık Artışı ile Menapoz Durumu Arasındaki İlişki

Tanı sonrası kilo artışının premenopozal kadınlarda daha fazla görüldüğü rapor edilmektedir (43, 44). Bu kadınlardaki kilo artışı tedavi ile indüklenen menopozla ilişkilendirilmektedir.

2.7.5. Meme Kanserli Hastalarda Ağırlık Artışı ve Obezite

Obezite, vücuttaki adipoz hücrelerde trigliseridlerin (TG) aşırı miktarda depolanmaları sonucunda oluşan adipoz doku fazlalığı ve bunun sonucunda vücut ağırlığının artmasıdır. Erişkin erkeklerde vücutun %10'u, kadınlarda ise %15'i yağ dokusudur. Enerji alımının tüketimden fazla olduğu koşullarda fazla kalorisinin adipoz dokuda depolanması obezite ile sonuçlanmaktadır (56). Meme kanserli hastalarda tanıdaki obezitenin, hastalık nüksünde artış ve mortaliteyle ilişkilili olduğuna dair birçoğ çalışma mevcuttur (7, 41, 57-61). Bu çalışmalar arasında en dikkat çekeni Ryu SY ve arkadaşlarının yaptığı 8000'den fazla kadının yer aldığı bir meta-analizdir. Bu meta-

analizde tanı anındaki obezitenin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu tespit edilmiştir (61). Bununla birlikte obezitenin hem premenopozal hem de postmenopozal bayanlarda, tüm mortalite nedenleri arasındaki payı azımsanmayacak kadar yüksektir (58, 61, 62).

Obezitenin, prognozla olan ilişkisinde birçok metabolik ve hormonal yolağın etkili olduğu düşünülmektedir. Önerilen mekanizmalar arasında en dikkat çeken, periferik yağ stoklarındaki androjenlerin aromataz enzimi ile östrojenlere dönüştürülmesidir. Özellikle postmenopozal kadınlarda, estradiol sentezinin azalması nedeniyle, estrojenin büyük kısmı yağ dokusundan aromatisasyon yolu ile sentezlenmektedir (63). Artan serum östrojenin; hücre bölünmesini stimüle ederek, DNA mutasyonlarının sıklığını arttırarak, östrojen bağımlı tümörlerin büyümesini tetikleyerek meme kanserinin başlaması ve ilerlemesinde rol oynadığı düşünülmektedir (43). Kilo alımı; insülin, insülin benzeri büyüme faktörü ve leptinin dolaşımdaki düzeylerini arttırmaktadır. Dolaşımda düzeyi artan bu hormonlar, meme kanseri gelişimini ve hücre proliferasyonunu arttırmaktadır (7, 63). İnsülin, SHBG'in de plazma konsantrasyonlarını düzenlemektedir. Sonuç olarak; estradiol miktarında artma, anjiyogenez ve meme epitelyum hücre proliferasyonunda artışlar meydana gelmektedir (63).

Tanı öncesi veya sonrasında gelişen vücut ağırlığındaki artışlar, fiziksel inaktivite ve diyet faktörleri ile ilişkilendirilmektedir (7). Adjuvan kemoterapi ağırlık artışı ile ilişkilidir. Fakat diagnoz sonrasında enerji dengesizliğine katkıda bulunan mekanizmalar halen tam aydınlatılamamıştır. Yorgunluk, ilaçların yan etkileri, fizyolojik distres, çoklu tedavi günleri; diyeti ve fiziksel aktiviteyi etkileyip ağırlık artışına neden olabildiği düşünülmektedir. Ayrıca ağırlık artışının, bazal metabolizmada ve oksidatif kapasitede azalmaya neden olabildiği düşünülmektedir (45, 64-69).

2.8. Meme Kanserli Hastalarda Kilo Alımına Bağlı Gelişen Komplikasyonlar

Meme kanseri ile yaşayan hastalarda ortak bir problem olan tanı sonrası ağırlık artışının, meme kanserini bağımsız bir şekilde etkileyip etkilemediği açıklığa kavuşturulamamıştır (59). Ancak; ağırlık artışı, zayıf yaşam kalitesi ve gelişebilecek komorbid hastalık riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum tanı sonrası kilo yönetiminin potansiyel terapötik etkisini vurgulamaktadır (58).

Obezitenin Komplikasyonları

1. Kardiyovasküler sistem hastalıkları
2. Hiperlipidemi
3. Hipertansiyon
4. Diyabetes mellitus ve insülin rezistansı
5. Kemik ve eklem hastalıkları (Dejeneratif osteoartrit)
6. Gut hastalığı
7. Kolelitiazis
8. Gastroözofageal reflü hastalığı
9. Hiperandrojenizm
10. Pulmoner hastalıklar
11. Malignite (70).

2.8.1. Obezite ile Diyabetes Mellitus Arasındaki İlişki

Glukozun primer olarak üretildiği organ karaciğer olup; insüline bağlı glukozun alımı, oksidasyonu ve depolanması gibi olaylar ise iskelet kasında gerçekleşmektedir. Bu olaylarda direnç görülmesine insülin direnci denilmektedir. İnsülin direnci; hiperinsülinemiye neden olmakta ve pankreatik beta hücre harabiyeti başladıktan sonra Tip 2 Diyabetes mellitus'a yol açmaktadır. Abdominal obezitenin, insülin rezistansı sendromunun bir komponenti olduğu düşünülmektedir. Obeziteden bağımsız olarak, artmış yağ asidi konsantrasyonu da insülin rezistansına neden olmaktadır. Yine yağ dokusundan salgılanan hormonların regülasyonunun bozulmasının da insülin direncine katkıda bulunduğu belirtilmektedir. Kilo alımının diyabet riskini artırdığı bilinmektedir (71-73). Tip 2 DM riski obezitenin evresi, süresi ve abdominal obezite varlığı ile artmaktadır. Tip 2 diyabetli hastaların %65'inde etiyolojide obezite yer almaktadır (74). ADA tarafından 2010 yılında Diyabet tanı kriterleri güncellenmiştir (75).

2.8.2. Obezite ile Hiperlipidemi Arasındaki İlişki

Obezite ile hiperlipidemi ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Hiperinsülinemi ve abdominal obezite, subkütan yağ dokusundan gelen serbest yağ asitlerinin artmasına

bağlı olarak karaciğerde VLDL sentezini ve salınımını artırmaktadır. Bunun sonucunda trigliserid ve LDL kolesterol düzeyi artarken, HDL kolesterol düzeyi azalmaktadır (76-78). NCEP ATP III kılavuzuna göre serum lipid düzeyleri sınıflandırılmaktadır (79).

2.8.3.Obezite ile Osteoartrit Arasındaki İlişki

Obezite, osteoartrit için yıllardan beri bilinen bir risk faktörüdür. Bunun nedeni, obezitenin özellikle alt ekstremitte fonksiyonları için önemli bir mekanik dezavantaj oluşturmalarıdır. Obezitenin yalnızca mekanik nedenlerle değil, metabolik etkiler aracılığıyla da diz osteoartriti oluşumunda ve seyrinde rol alabileceği bildirilmektedir (80). Obez kişilerde alt ekstremitte dejeneratif eklem hastalığı sıklığı artmakta ve erken yaşta osteoartrit gelişmektedir (81). Dejeneratif osteoartrit için American Collage Of Rheumatology (ACR) tarafından geliştirilen tanı kriterleri vardır (82-84).

2.8.4.Obezite ile Hipertansiyon ve Kalp Hastalığı Arasındaki İlişki

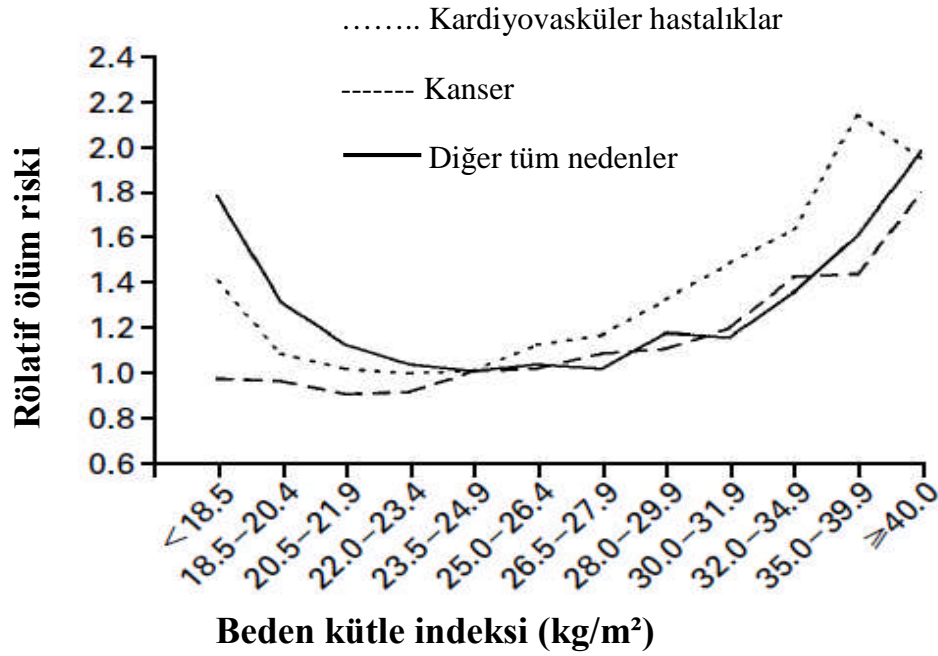
Obez kişilerde, kalp atım hacmi ve vazokonstriksiyonun artması hipertansiyon gelişiminde rol oynamaktadır. Serbest yağ asitlerinin vazokonstriksiyonu arttırdığı, nitrik okside bağlı damar gevşemesini azalttığı düşünülmektedir. Yine bazı çalışmalarda artmış sempatik aktivitenin de bu duruma katkıda bulunduğu belirtilmektedir. Obez kişilerde, hiperinsülinemiye bağlı olarak, böbrekten sodyum emiliminin artması da kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır. Obeziteyle birlikte hipertansiyonu olan hastalarda, ventrikül duvar kalınlığı ve kalp boşluklarının hacmi artmaktadır. Bunun sonucunda da kalp yetmezliği riskinde artış görülmektedir. Sonuç olarak obezitenin, hipertansiyon ve kalp hastalığı riskini artırdığı düşünülmektedir (85-87).

Tablo 4. JNC-7'e göre 18 Yaş ve üzerinde KB sınıflandırılması (88)

KB sınıflama	Sistolik KB mmhg	Diastolik KB mmhg
Normal	<120	ve <80
Prehipertansiyon	120-139	veya 80-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	veya 90-99
Evre 2 hipertansiyon	≥160	veya ≥100

Yapılan prospektif kohort çalışmaların ışığında, sağlıklı insanlarda beden kütle indeksinde değişiklikler ile rölatif ölüm riski (kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diğer nedenler) arasındaki ilişkiyi gösteren grafikler hazırlanmıştır. Bu grafiklerde gözlemlenen, beden kütle indeksinin artmasının kardiyovasküler hastalıktan kaynaklanan mortalite riskini rölatif olarak arttırdığı yönündedir. Aynı şekilde beden kütle indeksi normalin altında olan insanlarda da kardiyovasküler hastalık kaynaklı mortalite riski rölatif olarak artmaktadır (9).

Her hangi bir kronik hastalığı olmayan kadınlar için hazırlanan grafik Şekil 1’de görülmektedir.



Şekil 1. Beden kütle indeksi değişikliklerine bağlı gelişen rölatif mortalite riski

2.9. Obezite ölçüm metodları

1. Beden kütle indeksi(Kg/m²)
2. Cilt Kalınlığı Ölçümü
3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)
4. Magnetik Resonans Görüntüleme (MRG)
5. Biyoelektriksel empedans (TANİTA)
6. Su Altı Tartılma (89)

Obezitenin ölçümü için en sık kullanılan metod beden kütle indeksidir.

2.9.1. Beden Kütle İndeksi

Beden kütle indeksi; hastanın vücut ağırlığının, boy'unun karesine bölünmesiyle hesaplanan bir obezite ölçütüdür (kg/m²). Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği kriterlere göre beden kütle indeksi kategorizasyonu yapılmaktadır.

Tablo 5. Beden Kütle İndeksi Kategorileri (90)

Beden kütle indeksi(Kg/m²)	
<18,5	Düşük Kilolu
18,5-24,9	Normal
25-29,9	Evre 1 obezite (fazla kilolu)
30-39,9	Evre 2 obezite
>40	Evre 3 obezite

2.9.2. Vücut Yağ Oranı (VYO)

Vücut yağ oranındaki artışın fiziksel yapıya yansımaya bağlı kilo alımının gerçekleştiği düşünülmektedir. Normal vücut yapısında belli oranda yağ dokusu bulunmaktadır. Bu oran kadınlarda ortalama %20-30, erkeklerde ise %12-20 olarak belirlenmiştir. Pratik olarak obezite, vücut yağ oranının kadında ortalama %35, erkekte %25'in üzerinde olmasıdır (91-93).

Tablo 6. Kadınlarda yaşa göre vücut yağ oranlarının sınıflandırılması (92)

Yaş grupları	20-40	40-60	60-80
Normal	% 21 - 33	% 23 - 34	% 24 -36
Obez	>% 39	>% 40	>% 42

3. METOD VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Mart 2010 ile Aralık 2010 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı Polikliniğine başvuran ‘‘Erken evre meme kanseri’’ tanısı almış hastalar dahil edildi. Polikliniğe kontrole gelen hastaların, beden kütle indeksini tespit etmek için boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Bu ölçümlerdeki veriler 2. değerlendirme olarak kabul edildi. Tanı sırasında uygun kemoterapötik ilaç dozu verilebilmesi için ölçülen boy ve kilo ölçümleri ise tanı anındaki değerler olarak kabul edildi. Bu ölçüm verileri kullanılarak, hastanın vücut ağırlığını (kg), boyunun (metre) karesine bölmek suretiyle beden kütle indeksleri (kg/m^2) hesaplandı. Bu şekilde beden kütle indeksindeki değişiklikler tespit edildi. Hastaların vücut ağırlıkları Tanita ile ölçülerek aynı zamanda vücut yağ oranı ve vücut yağ miktarında bakıldı.

Beden kütle indeksi kategorileri, Dünya Sağlık Örgütü’nün oluşturmuş olduğu kriterler klavuz alınarak belirlendi. Bu kriterlere göre beden kütle indeksi; $18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ nin altı olan hastalar ‘‘Düşük ağırlıklı’’, $18,5 - 24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ arası olanlar ‘‘Normal’’, $25 - 29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ arası olanlar ‘‘Grade 1 obezite’’, $30 - 39,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ arası olanlar ‘‘Grade 2 obezite’’, $40 \text{ kg}/\text{m}^2$ nin üstü ise ‘‘Grade 3 obezite’’ olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında, düşük ağırlıklı hasta sayısının az olması sebebiyle bu grup normal ağırlıklı hastalar grubuna dahil edildi.

Periyodik kontrollere gelen hastaların kendi bildirimleri esas alınarak; yaşı, medeni durumu, eğitim durumu, hastalık yılı, aldığı endokrin tedaviler, tanı esnasındaki menapozal durumu, meme kanserine yakalanmadan önce varolan kronik hastalıkları kayıt edildi.

Onkoloji polikliniğindeki kontrolleri sırasında; tansiyon ölçümleri mükerrer kez $140/90 \text{ mmHg}$ üstü ölçülüp hipertansiyon tanısı almış olan hastalar ‘‘Tanı sonrası hipertansiyon’’ (88), açlık plazma glukozu $126 \text{ mg}/\text{dl}$ veya random plazma glukozu $200 \text{ mg}/\text{dl}$ üstü ölçülüp diyabetes mellitus tanısı almış olan hastalar ‘‘Tanı sonrası diyabetes mellitus’’ (75), kolesterol değerleri yüksek olup NCEP ATP III kılavuzuna göre

hiperlipidemi tanısı almış olan hastalar ‘‘Tanı sonrası hiperlipidemi’’ olarak kabul edildi (79).

Kardiyovasküler sistem hastalığı için, hastanın meme kanseri tanısı aldıktan sonra, kardiyoloji polikliniklerinde ‘‘kardiyovasküler sistem hastalığı’’ tanısı almış olması şartı arandı.

Onkoloji poliklinik kontrolleri sırasında diz bölgesinde ağrı, tutukluk gibi şikayetleri olan hastalardan; American Collage of Rheumatology tarafından geliştirilen klinik tanı kriterlerine uyanlar (82-84) ‘‘Tanı sonrası dejeneratif osteoartrit hastalığı’’ olarak kabul edildi. Meme kanseri tanısı aldıktan sonraki dönemde, ilgili polikliniklerde diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve dejeneratif osteoartrit tanısı alanlar ayrıca kayıt edildi.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizinde minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve yüzde oranların verildiği tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Karşılaştırma çalışmalarında verilerin normal dağılıma uygunluğu One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Bağımlı gruplarda, normal dağılıma uyan ölçümsel verilerin analizinde Paired-t test, kategorik verilerin analizinde ise ki-kare uygulanmıştır. Bağımsız gruplarda, normal dağılıma uyan ölçümsel verilerin analizinde t-test, normal dağılıma uymayan ölçümsel verilerin analizinde ise Mann Whitney U uygulanmıştır. Karşılaştırılan grup sayısının 3’ün üstünde olduğu ölçümsel verilerin analizinde ANOVA uygulanmış ve varyansların homojen dağıldığı gruplar Bonferroni ile homojen dağılmadığı gruplar ise Tamhame ile karşılaştırılmıştır.

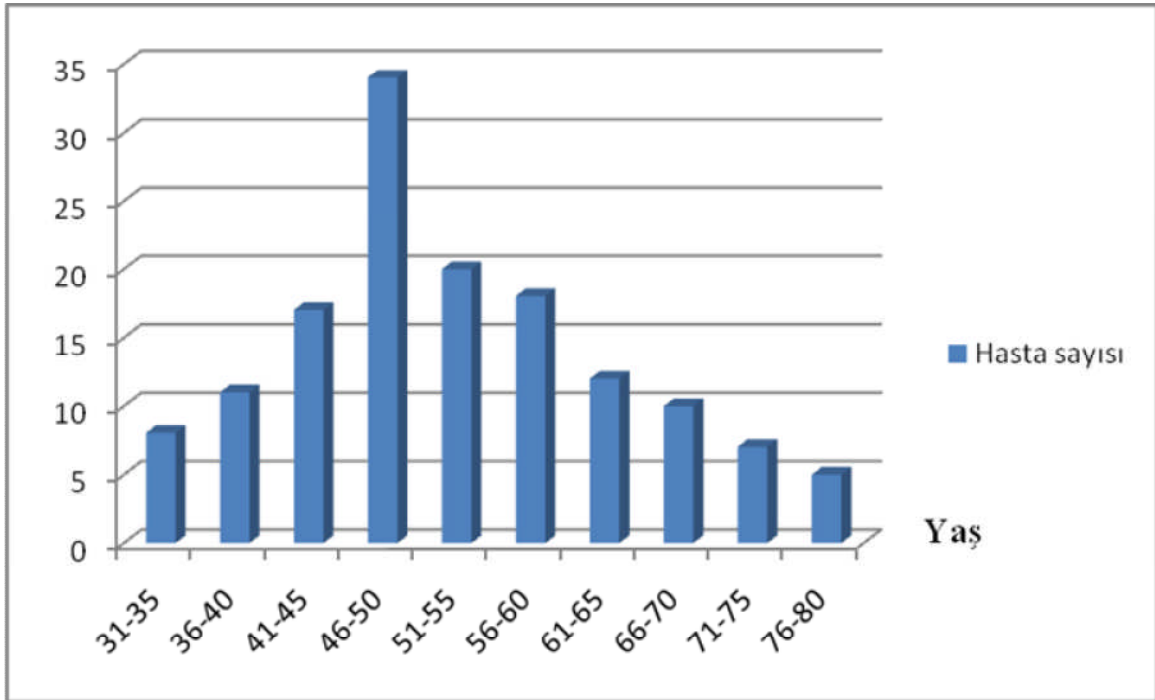
4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 142 meme kanseri olgusunun sosyodemografik özellikleri tablo 7’de görülmektedir. Hastaların ortalama yaşı $52,7 \pm 1,1$ (31 - 78) olarak tespit edildi.

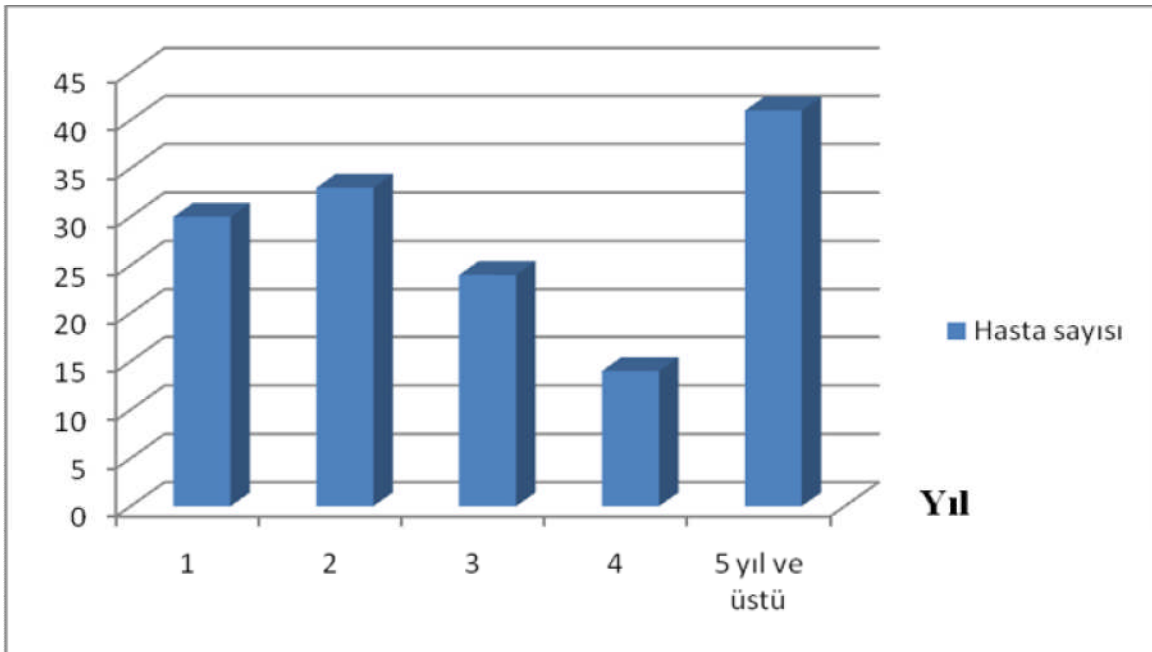
Tablo 7. Hastaların Sosyodemografik Verileri

Yaş	
Ortalama \pm SD	$52,7 \pm 1,1$
Aralık	31-78
Medeni durum	
Evli	125 (%88)
Bekar	6 (% 4)
Dul	11 (% 8)
Eğitim durumu	
Okur yazar değil	39 (%27,4)
İlkokul	81 (%57,0)
Ortaokul	3 (%2,0)
Lise	12 (%8,0)
Üniversite	7 (%5,6)

Hastaların 2. değerlendirme sırasında yaşa ve hastalık yılına göre dağılımı Şekil 2, 3’de görülmektedir.



Şekil 2. Hastaların 2. değerlendirme sırasında yaşa göre dağılımı



Şekil 3. Hastaların 2. değerlendirme sırasında hastalık yıllarına göre dağılımı

Hastaların menapozal durumu, endokrin tedavi tercihleri, operasyon tipi ve evresi, vücut yağ oranı ve miktarına göre dağılımı Tablo 8, 9'da gösterilmektedir.

Tablo 8. Hastaların Menapozal Durumu (Tanı Anında), Endokrin Tedavi Tercihleri, Operasyon Tipi ve Evresine Göre Dağılımı

Menapozal durum	Hasta Sayısı ve Oranı
Premenapozal	80(% 56,3)
Postmenapozal	62(% 43,7)
Endokrin tedavi	
Endokrin tedavi almayan	46(% 32,3)
Tamoksifen	56(% 39,4)
Aromataz inh.	23(% 16,1)
Tamoksifen+ Aromataz inhibitörü	10(% 7,0)
Tamoksifen+ GnRH analogu	7(% 4,2)
Operasyon tipi	
MRM	120(% 84,5)
Koruyucu cerrahi	22(% 15,5)
Evre	
Evre 1	37(% 26,0)
Evre 2	67(% 47,1)
Evre 3	38 (% 26,9)

Tablo 9. Hastaların 2. değerlendirme sırasında vücut yağ oranı ve miktarına göre dağılımı

	Normal	Hafif kilolu	Obez
Hasta sayısı (n=142)	(n =33)	(n=39)	(n=70)
Vücut yağ oranı (%)			
Ortalama	% 30,5	%37,6	%45,1
Aralık	% 15-36,3	% 35-42	%40-57
Vücut yağ miktarı (kg)			
Ortalama	18,7	28,2	37,6
Aralık	8,3-27	21,5-39,6	35-42

4.1. Hastaların Kilo ve Beden Kütle İndeksi Değişiklikleri

Çalışmaya dahil edilen 142 hastanın ortalama boyu $1,57 \pm 0,04$ (1,43-1,70) olarak hesaplandı. Hastaların meme kanseri tanısı aldıklarında beden kütle indeksi ortalaması $27,9 \pm 5,3$ (16,2 - 44,2) iken 2. değerlendirilmede beden kütle indeksi ortalaması $30,7 \pm 5,7$ (18,2-48,0) olarak hesaplandı. Beden kütle indeksi'ndeki bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,0001$). Hastaların büyük bir çoğunluğu olan %90,8' inde (n=129) beden kütle indeksinde artış tespit edildi. Hastaların % 1,2'sinde (n=2)beden kütle indeksinde değişiklik yok iken,%8' inin (n=11)beden kütle indeksinde azalma tespit edildi.

Tablo 10. Hastaların tanı ve 2.değerlendirmede kilo ve beden kütle indeksi ortalamaları

	Tanı anı	2.değerlendirme	p
BKİ ortalama (kg/m²)	$27,9 \pm 5,3$ SD	$30,7 \pm 5,7$ SD	<0,0001
Vücut ağırlığı ortalama (kg)	$69,6 \pm 14,1$ SD	$76,5 \pm 15,8$ SD	<0,0001

4.2. Hastaların Beden Kütle İndeksi Değişikliklerinin WHO Sınıflamasına Göre Dağılımı

Dünya Sağlık Örgütü'nün beden kütle indeksi sınıflamasına göre tanıda hastaların% 33,9'unun (n=48) normal ya da zayıf, %35,2'sinin (n=50) evre-1 obezite, %28,8'inin (n=41) evre-2 obezite, %2,1'inin (n=3) evre-3 obezite grubunda yer aldığı tespit edildi. 2. değerlendirilmede bu hastaların beden kütle indeksinde artışla birlikte %11,3'ünün (n=16) normal ya da zayıf, %39,4'ünün (n=56) evre 1 obezite, %42,3'ünün (n=60)evre 2 obezite, %7,0'sinin (n=10) evre-3 obezite grubunda yer aldığı tespit edildi. Tanıda beden kütle indeksi 25 kg/m²'nin altında olan 48 hasta varken 2.değerlendirmede bu hasta sayısınının 16' ya düştüğü görüldü.

Tablo 11. BKİ Değişiklikleri ve Bu Değişikliklerin WHO Sınıflamasına Göre Dağılımı

BKİ TANI (n=142)	BKİ 2. DEĞERLENDİRME(n=142)			
	<25 (Normal) (n=16)	25-29 (Evre-1 Obezite) (n=56)	30-39 (Evre-2 Obezite) (n=60)	>40 (Evre-3 Obezite) (n=10)
<25 (Normal) (n=48)	(n=15)	(n=24)	(n=9)	(n=0)
25-29 (Evre-1 Obezite) (n=50)	(n=1)	(n=29)	(n=20)	(n=0)
30-39 (Evre-2 Obezite) (n=41)	(n=0)	(n=3)	(n=31)	(n=7)
>40 (Evre-3 Obezite) (n=3)	(n=0)	(n=0)	(n=0)	(n=3)

4.3. Hastaların Hastalık Yılına Göre Beden Kütle İndeksi Değişikliklerinin İncelenmesi

Çalışmaya dahil edilen bütün hastalar (n=142) hastalık yıllarına göre gruplandırıldığında, yılların tamamında beden kütle indeksinde anlamlı artışlar olduğu tespit edildi (Tablo 12). Yıllara göre beden kütle indeksindeki artış miktarları kendi arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p<0,148$). Yalnızca BKİ’de artış olan hastalar (n=129) incelendiğindeyse, hastalığının ilk yılındaki hastalarda beden kütle indeksindeki artış en az iken ($2,1\pm 1,6$ kg/m²), hastalığının 5. yılı ve üzerinde olan hastalarda en fazla ($4,0\pm 2,9$ kg/m²) olduğu tespit edildi. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,017$). Diğer yıllar arasında fark tespit edilmedi.

Tablo 12. Hastaların Yıllara Göre Beden Kütle İndeksi Değişiklikleri

Hastalık yılına göre hasta grupları (n=142)	Tanı anı BKİ ortalaması (kg/m ² ±SD)	2.değerlendirme sırasında BKİ ortalaması (kg/m ² ±SD)	Fark (kg/m ² ±SD)	p
1.yıl (n=30)	26,9 ±SD 4,7	28,5 ± SD 4,6	1,6 ± SD 2,0	<0,0001
2.yıl (n=33)	28,9 ± SD 5,5	32,2 ± SD 6,1	3,3 ± SD 2,6	<0,0001
3.yıl (n=24)	28,0 ± SD 4,8	30,5 ± SD 5,9	2,5 ± SD 2,4	<0,0001
4.yıl (n=14)	26,6 ± SD 7,0	30,0 ± SD 7,2	3,4 ± SD 4,0	<0,007
5.yıl ve üstü (n=41)	28,2 ± SD 5,2	31,2 ± SD 5,3	3,0 ± SD 3,5	<0,0001

4.4. Menapozal Durum ve Beden Kütle İndeksi Değişiklikleri Arasındaki İlişki

Çalışmaya dahil edilen 142 hastanın, tanı anında premenapozal dönemde olanların beden kütle indeksindeki artış $3,6 \pm SD 3,2$ iken, postmenapozal dönemde olan hasta grubunda $1,6 \pm SD 2,2$ olarak tespit edildi. Tanı anında premenapozal dönemde olan hastalar ile postmenapozal dönemde olanlar kendi arasında karşılaştırıldığında premenapozal dönemde olan hastaların beden kütle indeksindeki artışın daha fazla olduğu görüldü. Bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0,0001$). Yalnızca BKİ’de artış olan hastalar ($n=129$) incelendiğindeyse, premenapozal dönemde olanlarda beden kütle indeksindeki artış $4,1 \pm SD 3,0$ iken postmenapozal dönemde olan hastalarda $2,2 \pm SD 1,3$ olarak tespit edildi. Bu 2 grubun beden kütle indeksi artışları kendi aralarında karşılaştırıldığında da farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,0001$).

Tablo 13. Menapozal Duruma Göre Beden Kütle İndeksi Değişiklikleri

		BKİ Ortalama (kg/m ²)	BKİ Fark kg/m ²)	p
Premenapozal (n=80)	Tanı	27,1±SD 5,3	3,6 ± SD 3,2	< 0,0001
	2. Değerlendirme	30,7±SD 6,0		
Postmenapozal (n=62)	Tanı	29,0 ± SD 5,1	1,6 ± SD 2,2	< 0,0001
	2. Değerlendirme	30,6 ± SD 5,4		

4.5. Endokrin Tedavi ve Beden Kütle İndeksi Değişiklikleri Arasındaki İlişki

Herhangi bir endokrin tedavi alan hasta grubunda ($n=96$) beden kütle indeksindeki artış $2,8 \pm SD 3,2$ iken endokrin tedavi almayan hasta grubunda ($n=46$) $2,5 \pm SD 2,2$ olarak tespit edildi. Endokrin tedavi alımına göre beden kütle indeksi artışları birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p < 0,636$). Yalnızca BKİ’de artış olan hastalar ($n=129$) incelendiğindeyse, endokrin tedavi alan hastalarda ($n=87$) beden kütle indeksindeki artış $3,5 \pm SD 2,9$ iken almayan hastalarda ($n=42$) $2,9 \pm SD 2,0$ olarak tespit edildi. Bu 2 grubun beden kütle indeksi artışları kendi aralarında karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p < 0,133$).

Tablo 14. Endokrin Tedavi Alımına Göre Beden Kütle İndeksi Değişiklikleri

		BKİ Ortalama (kg/m ²)	BKİ Fark (kg/m ²)	p
Endokrin tedavi alan hastalar (n=96)	Tanı	28,4±SD 5,6		
	2. Değerlendirme	31,2±SD 6,3	2,8 ± SD 3,2	< 0,0001
Endokrin tedavi almayan hastalar (n=46)	Tanı	27,0±SD 4,5		
	2. Değerlendirme	29,5±SD 4,0	2,5± SD 2,2	< 0,0001

4.6. Endokrin Tedavinin Seçimine Göre Beden Kütle İndeksi Değişiklikleri

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar (n=142) endokrin tedavi seçimine göre gruplandırıldığında tüm hasta gruplarının beden kütle indeksinde anlamlı artışlar olduğu görüldü. Gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında ise beden kütle indeksi artışları arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (p<0,77). Beden kütle indeksinde artış olan 129 hasta karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark görülmedi (p<0,054).

Tablo 15. Endokrin Tedavinin Seçimine Göre Beden Kütle İndeksi Değişiklikleri

Endokrin tedavi seçimine göre hasta grupları (n=142)	Tanı anı BKİ ortalaması (kg/m ² ±SD)	2.değerlendirme sırasında BKİ ortalaması (kg/m ² ±SD)	Ortalama Fark (kg/m ² ±SD)	p
Endokrin tedavi almayan (n=46)	27,0± SD 4,5	29,5± SD 4,0	2,5± SD 2,2	< 0,0001
Tamoksifen (n=56)	27,9± SD 5,7	30,6± SD 6,5	2,7± SD 3,3	< 0,0001
Aromataz inh (n=23)	29,2± SD 5,4	31,4± SD 5,7	2,2± SD 2,7	< 0,001
Tamoksifen+Aromataz inhibitörü (n=10)	29,3± SD 5,5	32,1± SD 5,2	2,8± SD 2,7	< 0,011
Tamoksifen+GnRH analogu (n=7)	27,7± SD 6,6	33,7± SD 8,9	6,0± SD 3,6	< 0,05

4.7. Beden Kütle İndeksindeki Değişiklikler ile Yeni DM Vakaları Arasındaki İlişki

Beden kütle indeksinde artış olmayan hasta grubunun takipleri sırasında 1 yeni D.M vakasına rastlandı. Bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p <1,000). Beden kütle indeksinde artış olan grupta ise 20 yeni DM vakası tespit edildi.Bu gruptaki DM vakalarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p< 0,0001).

Tablo 16. Beden Kütle İndeksinde Değişiklikler ve Diyabetes Mellitus

	Tanı		2.değerlendirme		p
	DM yok	DM var	DM yok	DM var	
BKİ'de artış olmayan grup (n=13)	% 92,3 (n=12)	% 7,7 (n=1)	% 84,6 (n=11)	% 15,4 (n=2)	< 1,000
BKİ'de artış olan grup (n=129)	% 93 (n=120)	% 7 (n=9)	% 77,5 (n=100)	% 22,5 (n=29)	< 0,0001

4.8. Beden Kütle İndeksindeki Değişiklikler İle Yeni HT Vakaları Arasındaki İlişki

Beden kütle indeksinde artış olmayan grubun takipleri sırasında 1 yeni HT vakasına rastlandı. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı görülmedi ($p < 1,000$). BKİ'de artış olan grupta, takipler esnasında 31 yeni HT vakasına rastlandı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0,0001$).

Tablo 17. Beden Kütle İndeksinde Değişiklikler ve Hipertansiyon

	Tanı		2. değerlendirme		p
	HT yok	HT var	HT yok	HT var	
BKİ'de artış olmayan grup (n=13)	% 76,9 (n=10)	% 23,1 (n=3)	% 69,2 (n=9)	% 30,8 (n=4)	< 1,000
BKİ'de artış olan grup (n=129)	% 77,5 (n=100)	% 22,5 (n=29)	% 53,5 (n=69)	% 46,5 (n=60)	< 0,0001

4.9. Beden Kütle İndeksindeki Değişiklikler ile Yeni Hiperlipidemi Vakaları Arasındaki İlişki

Beden kütle indeksinde artış olmayan grubun takipleri esnasında 3 yeni hiperlipidemi vakasına rastlanmıştır. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p < 0,125$). BKİ'de artış olan grupta ise takipler sırasında 44 yeni hiperlipidemi vakası görülmüş bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,0001$).

Tablo 18. Beden Kütle İndeksinde Değişiklikler ve Hiperlipidemi

	Tanı		2. değerlendirme		P
	Hiperlipidemi	Hiperlipidemi	Hiperlipidemi	Hiperlipidemi	
	yok	var	yok	var	
BKİ'de artış olma-yan grup (n=13)	% 92,3 (n=12)	% 7,7 (n=1)	% 69,2 (n=9)	% 30,8 (n=4)	<0,125
BKİ'de artış olan grup (n=129)	% 93,8 (n=121)	% 6,2 (n=8)	% 59,7 (n=77)	% 40,3 (n=52)	<0,0001

4.10. Beden Kütle İndeksi Değişikliklerine Göre Yeni OA Gelişimi

BKİ'de artış olmayan grupta 2 yeni OA vakasına rastlanmış ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p < 0,500$). BKİ'de artış olan grupta ise takiplerde yeni 31 OA vakası tespit edilmiş bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0,0001$).

Tablo 19. Beden Kütle İndeksinde Değişiklikler ve Osteoartrit

	Tanı		2.değerlendirme		P
	OA yok	OA var	OA yok	OA var	
	BKİ'de artış olmayan grup (n=13)	% 92,3 (n=12)	% 7,7 (n=1)	% 76,9 (n=10)	
BKİ'de artış olan grup (n=129)	% 83,7 (n=108)	% 16,3 (n=21)	% 59,7 (n=77)	% 40,3 (n=52)	< 0,0001

4.11. Beden Kütle İndeksindeki Değişiklikler ile Yeni KAH Vakaları Arasındaki İlişki (Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları)

BKİ'de artış olan grupta KAH vakalarında istatistiksel olarak anlamlı olan bir artış tespit edilmemiştir ($p < 1,000$).

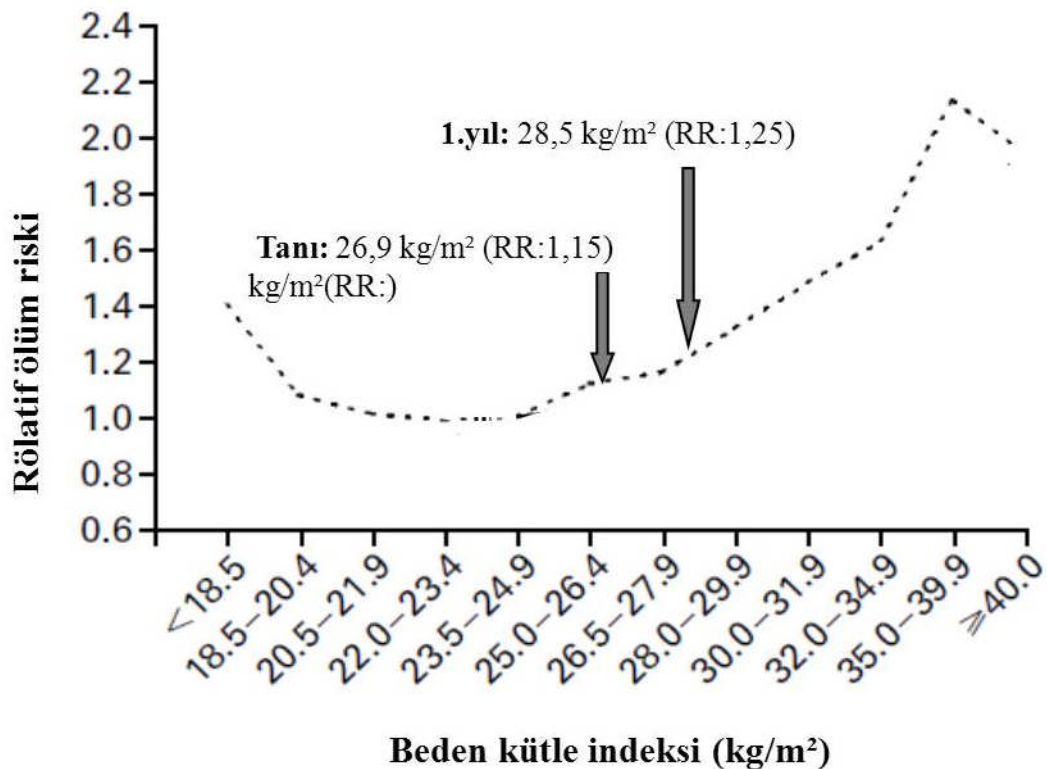
Tablo 20. Beden Kütle İndeksinde Değişiklikler ve Kardiyovasküler Hastalıklar

	Tanı		2.değerlendirme		P
	KAH yok	KAH var	KAHyok	KAHvar	
BKİ'de artış olmayan grup (n=13)	% 100 (n=13)	% 0 (n=0)	% 100 (n=13)	% 0 (n=0)	*
BKİ'de artış olan grup (n=129)	% 98,4 (n=127)	% 1,6 (n=2)	% 97,7 (n=126)	% 2,3 (n=3)	1,000

* Tanı ve 2. değerlendirilmede KAH vakası olmadığı için karşılaştırma yapılamadı.

4.12. Beden Kütle İndeksi Değişiklikleri ve Kardiyovasküler Hastalık Kaynaklı Rölatif Mortalite Riski Arasındaki İlişki

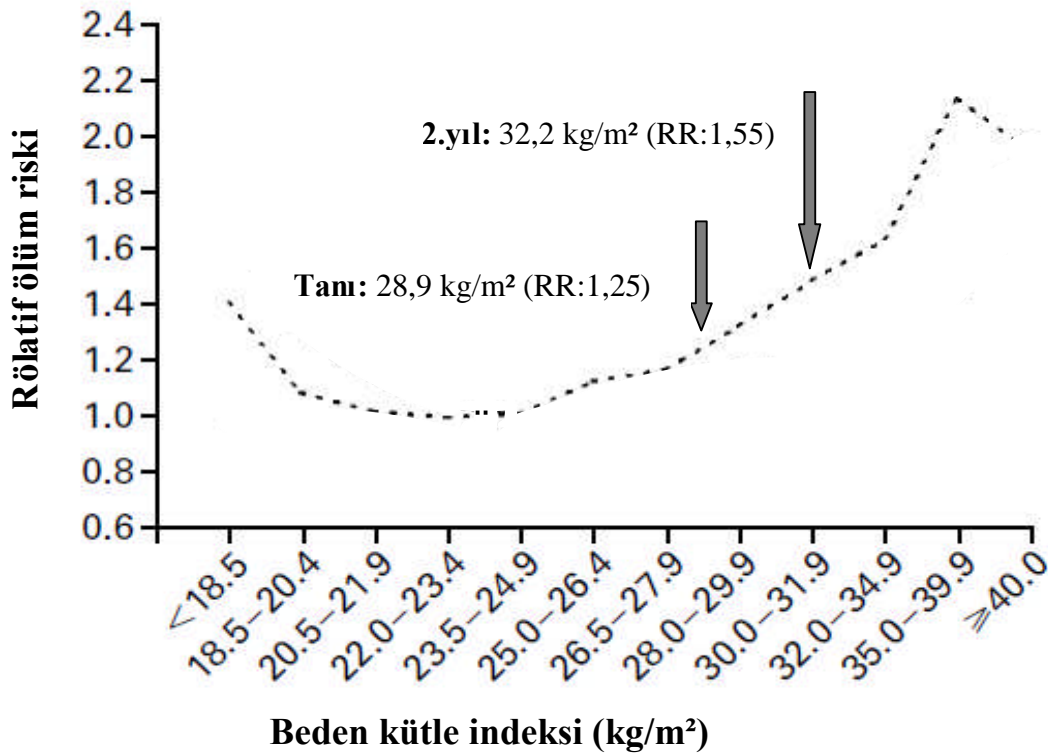
Hastaların beden kütle indeksi değişiklikleri ve kardiyovasküler hastalık kaynaklı rölatif mortalite riski arasındaki ilişki hastalık yıllarına göre Şekil 4-8'de gösterilmiştir (9)



Şekil 4. Hastalığın 1.yılındaki hastalarda Beden Kütle İndeksi Değişiklikleri ve Kardiyovasküler Hastalık Kaynaklı Rölatif Mortalite Riski Arasındaki İlişki

Tablo 21. Hastalığının 1. Yılındaki Hastalarda Kardiyovasküler Mortalite Riskinde Rölatif Artış (Kilo Alımına Bağlı Gelişen)

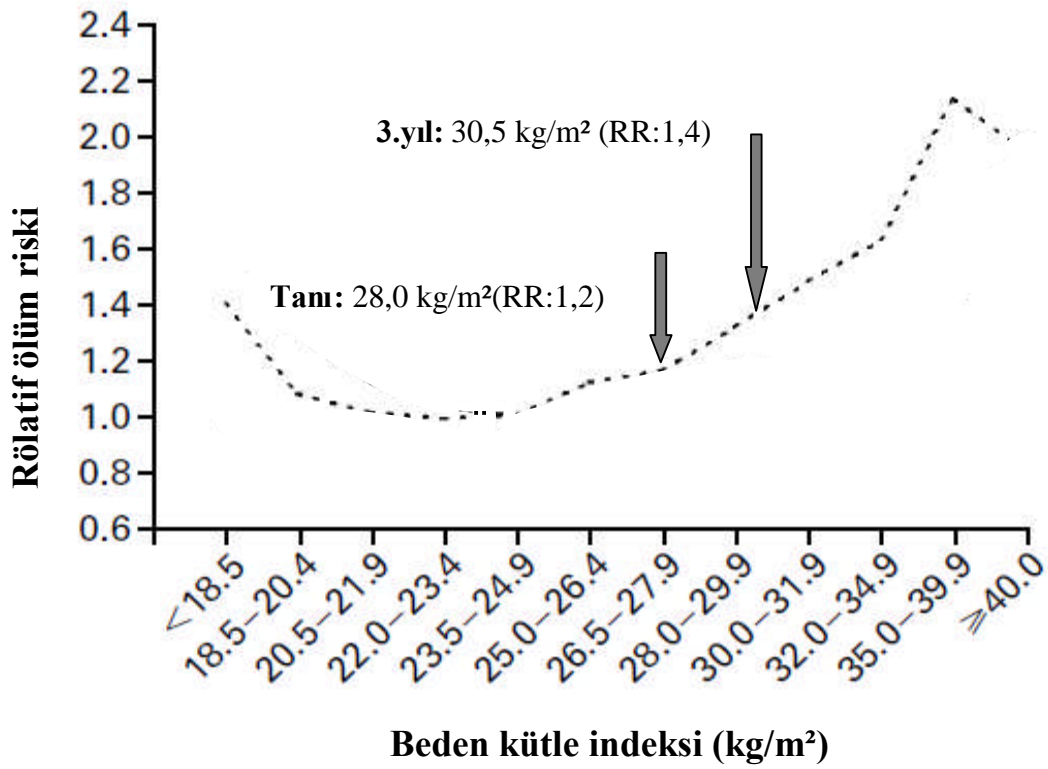
	Rölatif risk	Rölatif risk artışı
Tanı	1,15	
2.değerlendirme	1,25	% 8,6



Şekil 5. Hastalığının 2.yılındaki hastalarda Beden Kütle İndeksi Değişiklikleri ve Kardiyovasküler Hastalık Kaynaklı Rölatif Mortalite Riski Arasındaki İlişki

Tablo 22. Hastalığının 2. Yılındaki Hastalarda Kardiyovasküler Mortalite Riskinde Rölatif Artış (Kilo Alımına Bağlı Gelişen)

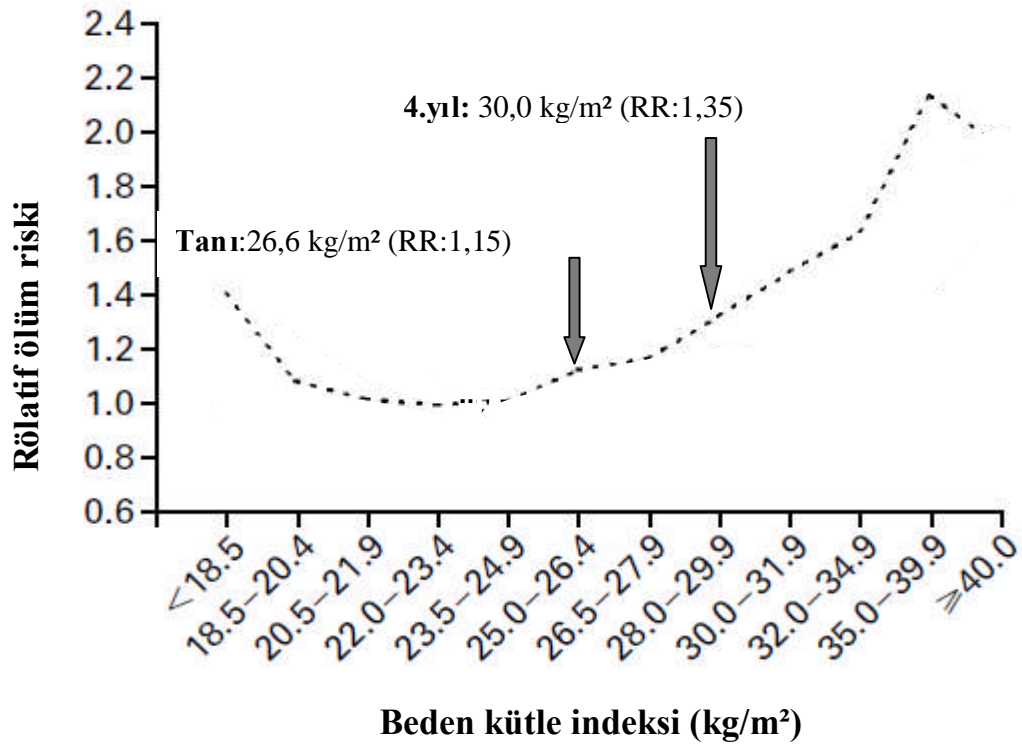
	Rölatif risk	Rölatif risk artışı
Tanı	1,25	
2.değerlendirme	1,55	%24,0



Şekil 6. Hastalığının 3.yılındaki hastalarda Beden Kütle İndeksi Değişiklikleri ve Kardiyovasküler Hastalık Kaynaklı Rölatif Mortalite Riski Arasındaki İlişki

Tablo 23. Hastalığının 3. Yılındaki Hastalarda Kardiyovasküler Mortalite Riskinde Rölatif Artış (Kilo Alımına Bağlı Gelişen)

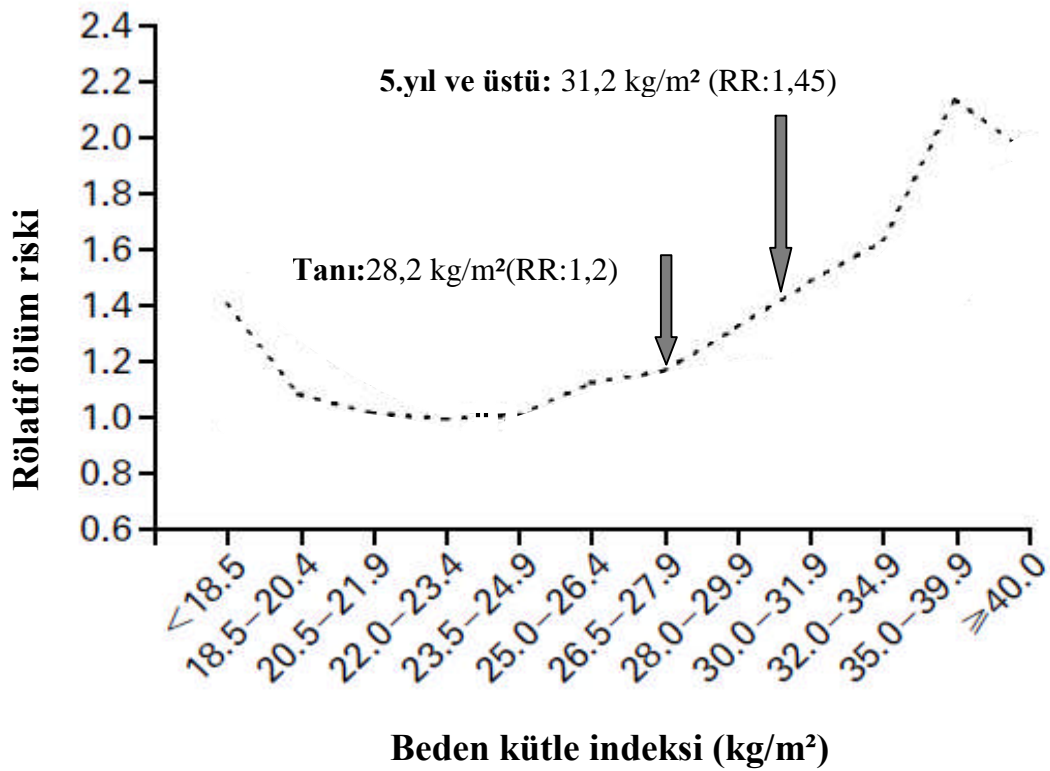
	Rölatif risk	Rölatif risk artışı
Tanı	1,2	
2.değerlendirme	1,4	% 16



Şekil 7. Hastalığının 4.yılındaki hastalarda Beden Kütle İndeksi Değişiklikleri ve Kardiyovasküler Hastalık Kaynaklı Rölatif Mortalite Riski Arasındaki İlişki

Tablo 24. Hastalığının 4. Yılındaki Hastalarda Kardiyovasküler Mortalite Riskinde Rölatif Artış (Kilo Alımına Bağlı Gelişen)

	Rölatif risk	Rölatif risk artışı
Tanı	1,15	
2.değerlendirme	1,35	%17,3



Şekil 8. Hastalığının 5.yılındaki hastalarda Beden Kütle İndeksi Değişiklikleri ve Kardiyovasküler Hastalık Kaynaklı Rölatif Mortalite Riski Arasındaki İlişki

Tablo 25. Hastalığının 5. Yılındaki Hastalarda Kardiyovasküler Mortalite Riskinde Rölatif Artış (Kilo Alımına Bağlı Gelişen)

	Rölatif risk	Rölatif risk artışı
Tanı	1,20	
2.değerlendirme	1,45	%20,8

5. TARTIŞMA

Meme kanseri tanısı konulduktan sonra yaşayan kadınların sayısında artış gözlenmesi, hastalık remisyonunu, sağkalımı ve yaşam kalitesini artıracak, değiştirilebilir risk faktörlerinin araştırılması gerektiğini düşündürmüştür (2, 3). Yakın geçmişte yapılan çalışmalarda erken evre meme kanserli hastalarda, obezite ile toplam yaşam süresi arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Bu durum kanserden kür olmuş hastalarda, ileriki yaşamlarında obezite ile ilgili sorunların (diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler sistem hastalıkları, hiperlipidemi, dejeneratif osteoartrit) yaşam kalitesi ve süresini olumsuz etkileme potansiyeli olduğunu düşündürmüştür (8-11). Bu çalışmada; metastatik olmayan meme kanserli hastaların büyük çoğunluğunda kilo kaybının olmadığını, aksine artan yaşla birlikte uzun yaşayan hastaların kilo aldığı ve bu kilo alımının yaşam kalitesini azalttığını göstermek amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunu hastalığının ilk 3 yılındaki hastalardan oluşmasının nedeni, hastaliksız sağ kalım arttıkça takip aralıklarının genişlemesine bağlı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca normalde postmenapozal dönemdeki hasta sayısının daha fazla olması beklenirken, bu çalışmada premenopozal dönemdeki hasta sayısı daha fazla bulunmuştur. Bu durumun, hasta popülasyonunun randomize olarak 40 ile 55 yaş arasında olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür (Şekil 2). Hastalar vücut yağ oranı ve miktarına göre gruplandırıldığında 70 hastanın obez, 39 hastanın hafif kilolu olduğu görülmüştür. Çalışmadaki hastaların bir kez görülmesi ve tanı anında hastaların vücut yağ miktarına bakılmadığı için, 2.değerlendirmede bakılan vücut yağ oranı ile karşılaştırma yapılamamıştır.

Meme kanserli hastalarda kilo alımı ile ilgili araştırmalar, adjuvan kemoterapi alımı sırasında hastaların kilo aldığı görülmeleri ile başlamıştır. Bu konuya ait ilk çalışma 1987 yılında Heasman ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Tanı sonrası takibi 1 yıl süren izlem çalışmasına 237 meme kanseri hastası dahil edilmiş ve bu hastaların %96'sının kilo aldığı tespit edilmiştir (98). Bundan sonra yapılan en kapsamlı çalışma 1999 yılında Goodwin ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır. Bu çalışmada, metastatik olmayan 535 meme

kanserli hastası 12 ay takip edilmiş ve hastaların %84'ünün (n=445) kilo aldığı tespit edilmiştir (47). Yakın zamanda yapılan çalışmalar arasında en dikkat çeken ise Irwin ve arkadaşlarının 514 non-metastatik (0-IIIa) meme kanserli hasta üzerinde yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada tanı anından sonraki ilk 6 ay içerisinde ve bundan 2 yıl sonra boy ve kilo ölçümleri yapılmıştır. Hastaların %68'inde kilo artışı olduğu tespit edilmiştir (13).

Bu konu ile ilgili daha geniş hasta popülasyonu içeren çalışmalar vardır ancak bu çalışmalarda veriler ölçümsel olmayıp hasta bildirimlerine dayanmaktadır. Bu nedenle bu çalışmalar ile çalışmamız arasında karşılaştırma yapılmamıştır. Toplam 142 meme kanserli hastanın dahil edildiği bizim çalışmamızda da literatüre benzer sonuçlar elde edilmiştir. Hastaların büyük bir kısmı olan %90,8'inde (n=129) beden kütle indeksinde artış tespit edilmiştir. Tüm hastaların tanı anındaki beden kütle indeksi ortalaması 27,9 kg/m² (Evre-1 obezite) iken 2.değerlendirmede 30,7 kg/m² (Evre-2 obezite) olarak tespit edilmiştir. Beden kütle indeksi'ndeki bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p<0,0001). 2.değerlendirmemizde Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre obez olan 33 hastanın, tanı anında normal beden kütle indeksine sahip olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda kilo alımının bu kadar yaygın olmasının nedeni, kemoterapi sırasında uygulanan antiemetik ilaçlar ve adjuvan tedavilerin, hastaların iştahını arttırması, ayrıca hastaların artan yaşla birlikte fiziksel aktivitelerini azaltması ve aşırı beslenmelerine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Meme kanserli hastalarda azalan bu fiziksel aktivitenin, ölüm riskinide artırdığına ait çalışmalar bulunmaktadır. Irwin ve arkadaşlarının 2008 yılında yayımlanan çalışmasında meme kanserli hastalarda azalan fiziksel aktivitenin ölüm riskini 4 kat artırdığı, artan fiziksel aktivitenin ise ölüm riskini %45 azalttığını rapor etmişlerdir (99). Benzer şekilde Holmes ve arkadaşlarının 2005 yılında yayımlanan çalışmasında, meme kanserli hastalarda haftada 3 ila 5 saat yürüyüşe eşdeğer yapılan fiziksel aktivitenin ölüm riskini azalttığını rapor etmişlerdir (100).

Makari-Judson ve arkadaşlarının 2007 yılında yayımlanan metastatik olmayan 185 meme kanserli hasta üzerinde yaptığı çalışma, kilo alımının sürekliliği açısından dikkat çekmektedir. Takibi 3 yıl süren bu izlem çalışmasında hastaların 1. yılın sonunda ortalama 1,5 kg, 2.yıl ve 3.yılın sonunda sırasıyla ortalama 2,7 kg ve 2,8 kg aldığı rapor edilmiştir. Bu çalışmada 1.yıl ve 2.yıldaki kilo artışları birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p<0,0001). Ancak 2.yıl ve 3.yıllar arasındaki kilo artışı birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p<0,29) (12). Bu çalışmada gözlemlenen başka bir unsurda, meme kanserli hastalardaki kilo artışı

sürekli olarak göstermesine rağmen kilo alımının ilk yıllarda daha fazla olduğu yönünde idi. Bizim çalışmamız, yıllara göre bağımsız hasta grupları içermektedir ve çalışmaya dahil edilen tüm hastalar incelendiğinde hastalık yılları ve kilo almaları açısından benzer bir artış gözlenmemiştir. Bu durumun, beden kütle indeksinde azalma gözlenen popülasyona bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Yalnızca beden kütle indeksinde artış olan hastalar, hastalık yıllarına göre incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Bu farkın; hastalığın ilk yılındaki hastalar (ortalama BKİ artışı $2,1 \pm 1,6$ kg/m²) ve hastalığın 5. yılı ve üzerinde olan hastalardan (ortalama BKİ artışı $4,0 \pm 2,9$ kg/m²) kaynaklandığı tespit edilmiştir ($p < 0,017$). Bu veriler, öncelikli olarak kilo alımının artan yaşla birlikte sürekli olduğunu düşündürmüştür. Ancak hastalığın ikinci, üçüncü ve dördüncü yılındaki hastalarda aynı artış eğiliminin gözlenmemesinin iki nedene bağlı olabileceği öngörülmüştür. Birincisi, hastaların farklı zaman yörüngelerinde farklı miktarlarda kilo almaları; ikincisi ise, çalışmamızın yıllara göre bağımsız hasta grupları içermesidir.

Goodwin ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı çalışmada dikkati çeken başka bir hususda tanı anında premenapozal dönemde olan hastaların postmenapozal dönemde olan hastalara göre daha fazla kilo almasıydı (13). Bu çalışmada premenapozal dönemde olan hastalar tanı sonrası ortalama 1,93 kg alırken postmenapozal dönemde olan hastalar ortalama 1,07 kg aldığı tespit edilmiş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Bu veri daha sonra birçok çalışma tarafından da destek görmüştür. Bu konudaki en güncel olan çalışma Heideman ve arkadaşlarının 2009 yılında yayımlanan çalışmasıdır. Metastatik olmayan 271 meme kanseri hastasının tanı, hastalığın ilk yılında ve 5. yılında beden kütle indeksi değişikliklerine bakılmış olup hastaların %55'inin kilo aldığı tespit edilmiştir. 5.yılın sonunda premenapozal dönemde olan hastalar ortalama 3,9 kg alırken postmenapozal dönemde olan hastalar ortalama 1,1 kg aldığı rapor edilmiştir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (50). Bizim çalışmamız da, literatüre benzer sonuçlar vermiştir. Tanı anında premenapozal dönemde olan hastalarda BKİ'de ortalama $3,6 \pm SD 3,2$ kg/m² artış tespit edilmişken; postmenapozal dönemde olan hastalarda BKİ'de ortalama $1,6 \pm SD 2,2$ kg/m² artış olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0,0001$). Premenapozal dönemdeki bayanlarda daha fazla kilo artışı olmasının nedeni; verilen tedavilere bağlı olarak menapozun indüklenmesi ile ilişkilendirilebilir. Bu etkinin, seks hormon konsantrasyonları ve ovaryan fonksiyonlardaki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Böylelikle bu hastalarda, menapoz ile

ilişkili olan yağ birikimi, yağsız vücut ağırlığındaki azalma ve yağ dağılımında meydana gelen değişikliklerde artış görülmektedir. (94, 95). Her ne kadar premenapozal bayanlar tedavi sırasında ve sonrasında daha fazla risk altında olsalar da, kilo artışının birçok postmenapozal bayan için de kalıcı bir sorun olduğunun algılanması önemlidir.

Meme kanserli hastalarda araştırılan bir diğer konuda endokrin tedavinin kilo alımına etkisidir. Bu konuda yapılan ilk çalışma Hoskin ve arkadaşların 1992 yılında, metastatik olmayan 92 meme kanserli hasta ile yaptıkları çalışmadır. Hastalardan 60 tanesi tamoksifen alanlardan, 32 tanesinde herhangi bir endokrin tedavi almayan hastalardan seçilmiştir. Sonuç olarak tamoksifen kullanımının kilo artışına katkısı olduğu öne sürülmüştür (51). Ancak son zamanlarda yapılan daha geniş kapsamlı çalışmalar bu verileri desteklememektedir (12, 47, 49, 52, 53). Bu çalışmalardan en büyüğü, Saquib ve arkadaşlarının meme kanserli hastaları 6 yılı aşkın bir süre takip ettiği çalışmadır. Toplamda 3088 hastanın takip edildiği bu çalışma, kemoterapi tedavisinden sonra tamoksifen tedavisi almanın kilo artışı üzerinde ekstra bir etkisinin olmadığını ortaya koymaktadır (49). Bizim çalışmamızda hem endokrin tedavi alan hem de almayan hastaların beden kütle indeksinde anlamlı bir artış olduğu görülmüştür ($p < 0,0001$). Ancak endokrin tedavi alımına göre (herhangi bir endokrin tedavi alıp almama durumuna göre) beden kütle indeksi artışları birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p < 0,636$). Endokrin tedavi seçimine göre (alınan endokrin tedavinin türüne göre) hastalar gruplandırıldığında da beden kütle indeksi artışları arasında fark tespit edilmemiştir ($p < 0,77$).

Birçok derleme ve çalışmada ön görülen, meme kanserli hastalarda kilo alımının yaygın görülmesi nedeniyle, bu hastaların obeziteye bağlı komplikasyonlar açısından yüksek risk taşıdığı yönündedir (13,41). Ancak literatürde meme kanserli hastalarda tanı sonrası kilo alımının obeziteye bağlı gelişen kronik hastalıklarla ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu tür çalışmalar genelde normal populasyonlar için hazırlanmıştır (9). Bu çalışmada tespit edilen diğer bir konu da, meme kanserli hastalarda obeziteye bağlı gelişen komplikasyonlarda görülen artışlardır. Beden kütle indeksinde artış tespit edilen hasta grubu incelendiğinde, tanı anında DM'si olmayan 120 meme kanserli hastanın 20'sinde yeni tanı DM, hipertansiyonu olmayan 100 hastanın 31 tanesinde yeni tanı HT, hiperlipidemisi olmayan 121 meme kanserli hastanın 44'ünde hiperlipidemi, OA olmayan 108 hastanın 31'inde yeni OA vakaları geliştiği tespit edilmiştir. Ayrıca bu durumun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu gözlenmiştir ($p < 0,0001$). Tanı anında kalp

hastalığı olmayan 127 hastanın yalnızca bir tanesinde yeni tanı kardiyovasküler hastalık tespit edilmiştir ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p < 1,000$). Bizim çalışmamızda kardiyovasküler hastalıklarda artış görülmemesi iki nedene bağlanabilir. Birincisi kardiyovasküler hastalık taramamızda, hastaların kendi bildirimlerinin ön planda olması ve bu nedenle hastalık semptomatik hale gelene kadar tespit edilememesidir. İkincisi ise kalp hastalıklarına yakalanan hastaların, erken ölümlerine bağlı olarak, relatif olarak bu tip hasta sayısının az görülmesidir. Literatürde meme kanserli hastalarda görülen beden kütle indeksi artışı ile obeziteye bağlı gelişen hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak meme kanserli hastalarda görülen komorbid hastalıkların normal kadın popülasyonuna göre daha fazla görüldüğüne ait çalışmalar vardır. Hooning ve arkadaşlarının 2007 yılında yayımlanan çalışması bu konuda dikkat çekmektedir. Takibi ortalama 17 yıl süren izlem çalışmasında, 4414 meme kanseri hastasının 942'sinde kardiyovasküler olay tespit edilmiş ve toplamda 167 hastanın kardiyovasküler hastalıklara bağlı öldüğü belirtilmiştir. Bu sonuç genel bayan popülasyonu ile karşılaştırıldığında meme kanserli hastaların istatistiksel olarak anlamlı oranda artmış kardiyovasküler risk taşıdığını göstermektedir (SIR (95% CI)=1,30). Ayrıca bu hastaların takipleri sırasında, %26 'sında hipertansiyon, %9'unda diabetes mellitus, %10'unda hiperkolestolemi tespit edilmiştir (101). Bu çalışmada bu hastalıklar ile beden kütle indeksi değişiklikleri arasındaki ilişki incelenmemiştir. Bizim çalışmamızda gözlemlenen bir bulgu olan meme kanseri ile yaşayan hastalarda DM, HT, Hiperlipidemi vakalarında artış tespit edilmesi şuan olmasa da, ileriki dönemde bu hastaların kardiyovasküler hastalık için büyük risk taşıdığını düşündürmektedir. Yalnızca beden kütle indeksindeki artış bile kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalitede artış görülmesine neden olmaktadır. Calle ve arkadaşlarının 1999 yılında yayımlanan kohort çalışmasında beden kütle indeksi değişikliklerine bağlı gelişen rölative mortalite riski (kardiyovasküler hastalık, kanser, diğer tüm nedenler) arasındaki ilişki açıkça belirtilmektedir. Bir milyondan fazla kişinin katıldığı bu çalışmadan çıkarılan sonuçlardan biride, obezitenin kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite riskinde (rölative) artışa neden olduğu yönündedir (9). Bu ilişkiyi gösteren grafik bizim çalışmamızda da kullanılmıştır. Hastalığının 1.yılındaki hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı gelişebilecek ölüm riskindeki artış % 8,6 iken, 2 yılda % 24,3.yılda % 16, 4.yılda % 17,3, 5.yılda % 20,8 olarak hesaplanmıştır. Nichols ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma hesaplanan bu riski açıkça doğrulamaktadır. Nichols ve arkadaşlarının meme kanserli hastalarda (n=3993) tanı

öncesi ve sonrası beden kütle indeksi değişikliklerini inceledikleri çalışmalarında ortalama 6 yıllık bir süreç içerisinde meydana gelen 421 ölümün %20'sinin (n=95) kardiyovasküler hastalıklara bağlı geliştiği gösterilmiştir. Meme kanseri teşhisinin ardından kilo artışı olan kadınların her 5 kg'lık artışının kardiyovasküler hastalık mortalitesini %19 oranında artırdığı tespit edilmiştir. Bu oran meme kanserine bağlı ölümlerde %13 olarak belirtilmiştir (96).

Literatürde meme kanserli hastalarda kilo alımı ile kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak beden kütle indeksi artışının bu hastalarda mortalite riskini arttırdığına ait birçok çalışma vardır. Kroenke ve arkadaşları tanı sonrasında kilo artışı olan meme kanserli hastaların, hem rekürrens hem de mortalite açısından artmış bir riske sahip olduklarını göstermişlerdir (97). Calle ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, meme kanserli hastaların beden kütle indeksinde artış ile ölüm oranlarının istatistikî olarak anlamlı oranda artan bir eğilim gösterdiği rapor edilmiştir ($p < 0,001$) (102). Whiteman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, 3294 meme kanseri hastası ortalama 14,6 yıl takip edilmiş ve 1347 hastanın takipler sırasında öldüğü tespit edilmiştir. Bu çalışmada beden kütle indeksi arttıkça ölüm oranlarının istatistiksel olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($< 0,0001$) (103). Türkiye'de meme kanserli hastalarda ilgili yapılmış bir tek çalışmaya rastlandı. Başaran ve arkadaşları tarafından yayımlanan bu çalışmaya 176 erken evre meme kanseri hastası dahil edilmiş olup hastaların tanı anı, kemoterapi sonrası ve kemoterapiden 1 yıl sonra beden kütle indeksine bakılmıştır. Hastaların tanı anında beden kütle indeksi ortalaması $27,1 \pm 4,9$ kg/m² iken kemoterapi sonrası $27,8 \pm 4,7$ kg/m², 1 yıl sonra $28,3 \pm 4,8$ kg/m² olarak tespit edilmiştir. Beden kütle indeksindeki bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,0001$). Kemoterapi sonrası hastaların % 67'sinde BKİ'de artış tespit edilmişken kemoterapiden 1 yıl sonra bu oranın %72'ye yükseldiği tespit edilmiştir (104).

Sonuç olarak meme kanserinde tanı sonrası kilo alımını minimal düzeyde tutulmasının, yaşam süresini olumlu yönde etkilediği söylenebilir. Bu açıdan meme kanseri hastalarını takip ederken ilaç tedavisinin yanı sıra, hastanın diet ve kilo alımı açısından da bilgilendirilmesi oldukça önemlidir. Türkiye'de yapılmış, obezite ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar vardır. Ancak meme kanserli hastalarda kilo alımı ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. İleriki dönemde daha geniş hasta grubu ile bu yönde bir izlem çalışmasının yapılması bu konunun daha da aydınlatılmasını sağlayacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇ

1. Meme kanseri ile yaşıyan hastalarda beden kütle indeksi artışı ile sonuçlanan obezite, bu hastalar için yaygın bir sağlık problemidir.
2. Meme kanseri ile yaşıyan hastalarda beden kütle indeksindeki artışlar hastalık yılı ile orantılı olarak artmakta ya da hastalar farklı zaman yörüngelerinde farklı miktarlarda kilo almaktadır.
3. Meme kanserli hastalarda endokrin tedavi almış olmanın beden kütle indeksi artışı üzerine anlamlı bir etkisi yoktur.
4. Meme kanserli hastalarda tanı anında premenapozal dönemde olmanın postmenapozal dönemde olmaya göre, beden kütle indeksi artışı üzerinde anlamlı bir etkisi vardır.
5. Meme kanserli hastalarda yaygın görülen beden kütle indeksi artışı, obeziteye bağlı gelişen kronik hastalıklarda anlamlı artışlara neden olmaktadır.
6. Meme kanserli hastalarda beden kütle indeksi artışı kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır.
7. Meme kanseriyle yaşıyan hastaların yaşam kalitelerinin azalmaması için hastanın uygun diet ve kilo alımı açısından bilgilendirilmesi gereklidir. Hastalar rutin kontrolleri sırasında yalnızca meme kanseri için değil kilo alımı ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar açısından da dikkatli bir şekilde izlenmesi gereklidir.

7. ÖZET

Meme kanseri, dünyada kadınlarda en yaygın görülen kanser tipidir. Tedavi modaliteleri ve görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler meme kanseri ile yaşayan hastaların sayısında artışa neden olmuştur. Bu durum sağkalımı ve yaşam kalitesini artıracak değiştirilebilir risk faktörlerinin araştırılmasını gerektirmektedir. Meme kanserli hastalarda yaygın görülen BKİ'deki artışlar, bu hastaların ileriki yaşamlarında obezite ile ilgili sağlık sorunlarını artırmaktadır. Çalışmaya Mart 2010 ile Aralık 2010 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı Polikliniğine başvuran "Erken evre meme kanseri" tanısı almış 142 hasta dahil edildi. Takibe gelen hastaların BKİ ölçümleri tanı sırasında ölçülen BKİ ölçümleriyle karşılaştırılarak hastaların BKİ değişiklikleri gözlemlendi. Hastaların tanıda ve klinik takipleri sırasında gelişen obezite ile ilişkili sağlık sorunları (DM, HT, KAH, OA, Hiperlipidemi) kaydedildi. BKİ değişiklikleri ile bu hastalıklar arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendi. Hastaların ortalama yaşı $52,7 \pm 1,1$ (en küçüğü 31 yaşında en büyüğü 78 yaşında) olarak tespit edildi. Tanı anında hastaların % 56,3 premenapozal, % 43,7 postmenapozal idi. Hastaların meme kanseri tanısı aldıklarında BKİ ortalaması $27,9 \pm 5,3$ iken 2. değerlendirilmede BKİ ortalaması $30,7 \pm 5,7$ olarak hesaplandı. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$). Hastaların %90,8'inde ($n=129$) BKİ'nde artış tespit edildi. Hastaların % 1,2'sinde ($n=2$)BKİ'de değişiklik yok iken,%8' inin ($n=11$)BKİ'nde azalma tespit edildi. Yalnızca BKİ'de artış olan hastalar, hastalık yıllarına göre incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edildi. Bu farkın; hastalığın ilk yılındaki hastalar (ortalama BKİ artışı $2,1 \pm 1,6$ kg/m²) ve hastalığın 5. yılı ve üzerinde olan hastalardan (ortalama BKİ artışı $4,0 \pm 2,9$ kg/m²) kaynaklandığı tespit edildi ($p < 0,017$). Tanı anında premenapozal dönemde olan hastalarda BKİ'de ortalama $3,6 \pm SD 3,2$ kg/m² artış tespit edilmişken; postmenapozal dönemde olan hastalarda BKİ'de ortalama $1,6 \pm 2,2$ kg/m² artış olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,0001$). Endokrin tedavi alınmasına göre BKİ artışları birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı

fark tespit edilmedi ($p<0,636$). Endokrin tedavi seçimine göre hastalar gruplandırıldığında da BKİ' artışları arasında fark tespit edilmedi ($p<0,77$). BKİ'nde artış tespit edilen hasta grubu incelendiğinde,tanı anında DM'si olmayan 120 meme kanserli hastanın 20'sinde DM, HT'u olmayan 100 hastanın 31 tanesinde HT, hiperlipidemisi olmayan 121 meme kanserli hastanın 44'ünde hiperlipidemi, OA olmayan 108 hastanın 31'inde yeni OA vakaları geliştiği tespit edildi ($p<0,0001$). Tanı anında kalp hastalığı olmayan 127 hastanın yalnızca bir tanesinde KAH tespit edildi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p< 1,000$). BKİ'ndeki değişim ile kardiyovasküler mortalite riski arasındaki ilişki incelendiğinde, hastalığının 1.yılındaki hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı gelişebilecek ölüm riskindeki rölatif artış % 8,6 iken, 2 yılda % 24,3,yılda % 16,4.yılda % 17,3, 5.yılda % 20,8 olarak hesaplandı.

Meme kanserli hastalarda yaygın görülen BKİ artışı, obeziteye bağlı gelişen kronik hastalıklarda anlamlı artışlara neden olmaktadır. Meme kanserinde tanı sonrası kilo alımını minimal düzeyde tutulmasının, yaşam süresini ve kalitesini olumlu yönde etkilemektedir. Meme kanseri hastaları takip ederken medikal tedavinin yanı sıra, hastanın diet ve kilo alımı açısından da bilgilendirilmesi oldukça önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Erken evre meme kanseri, BKİ, Obezite, Kronik hastalıklar

8. SUMMARY

Body Mass Index Changes Emerging in Management of Early Stage Breast Cancer Patients and Establishing the Consequent Healthcare Problem

Breast cancer is the most common female malignancy in the world. While improved screening, combined with advances in treatment has resulted in a decline in breast cancer mortality, an increasing number of women are living with a diagnosis of breast cancer. This situation underscores a critical need for investigating modifiable risk factors that will have positive impact on overall health, disease remission and long-term survivorship. Increasing of BMI which is common in patients with breast cancer, causes rising of obesity related health problems in future lifetime of patients. 142 patients who applied to KTU Faculty of Medicine Medical Oncology Clinics the dates between March – December 2010 and diagnosed before at the early stage of breast cancer were included in this study. From the beginning of the diagnose and during the clinical follow up, patients' height and weight measurements were used and BMI alternations were analysed. At the time of diagnose and during the clinical follow up, patients' health problems related to obesity (DM, HT, CVD, Degenarative osteoarthritis, hyperlipidemia) were recorded. Relation between these diseases and alternation of BMI was statistically analysed. Patients' average age was found as $52,7 \pm 1,1$ (minimum 31 maximum 78 years old). At the time of diagnose, %56,3 of patients were in premenopausal period and %43,7 of them were postmenopausal period. During the second clinical control, patients' mean BMI was measured as $30,7 \pm 5,7$ while their mean BMI was $27,9 \pm 5,3$ at the time of diagnose. This increase in BMI was found as statistically significant. An increase in BMI was established in %90,8 of patients. While decrease in BMI was established in %8 of patients, there was no difference in %1,2 of patients. Only when patients having an increase in BMI were analysed according to duration of disease, statistically significant difference was found. It was established that this significant difference was caused by patients who were in the first, fifth or over years of that disease. While approximately $3,6 \pm 3,2$ kg/m² increase was established with patients in premenopausal period at the time of diagnose, it was realized that there was approximately $1,6 \pm 2,2$ increase in patients who were in postmenopausal

period ant that difference was found as statistically significant. When BKI increases were compared with each other according to whether they receive endocrin treatment or not, statistically significant difference was not found. When the patients with increased BMI were analysed; it was established that, in 20 of 120 patients with breast cancer at the time of diagnose, cases of DM; in 31 of 100 non hypertensive patients cases of HT; in 44 Of 121 patients with no hyperlipidemia cases ofhyperlipidemia and in 31 of 108 patients with no OA cases of OA developed during the folow up. One of 127 patients who did not have CVD at the time of diagnose developed CVD and this was not found as statistically significant. When the relation between differantation of BMI and CVD mortality was analysed, it was found that while the rate of relative increase in death risk, developing in accordance with CVD was measured as % 24 in the second year, % 16 in the third year, % 17,3 in the fourth and % 20,8 in the fifth year of this disease.

Increasing of BMI that is common in patients with breast cancer causes an increase in obesity relatedchronic diseases. Life span and life quality will be affected positively by maintaining weight gain at the minimum level after diagnose. During the follow up satge of patients with breast cancer, it is of great importance to inform patients in terms of diet and weight gain together with medical treatment.

Key Words: Early Stage Breast Cancer, BMI, Obesity, Chronic diseases

9. KAYNAKLAR

1. Cancer, Fact Sheet N 297. World Health Organization. URL [http:// www.who.int / mediacentre /](http://www.who.int/mediacentre/) Accessed march 10, 2009.
2. Canadian Breast Cancer foundation. URL [http:// www. cbcf. org/ Breast cancer /](http://www.cbcf.org/Breast%20cancer/) Accessed february 21, 2010.
3. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. URL [http://seer.cancer.gov/stat facts / html / breast.html](http://seer.cancer.gov/stat_facts/html/breast.html) (accessed February 6, 2009)
4. Rajala, M. W, Scherer, P. E. Minireview: the adipocyte at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003; 144: 3765-3773
5. Reaven, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37 1988; 1595-1607
6. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews* 2000; 21(6): 697-738
7. Carmichael AR. Obesity and prognosis of breast cancer. *Obes Rev* 2006; 7: 333–340.
8. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al: Weight, weight change, and coronary heart disease in women: Risk within the 'normal' weight Aralık. *JAMA* 273:461-465, 1995
9. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al: Body mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med* 341:1097-1105, 1999
10. Kopelman P: Obesity as a medical problem. *Nature* 404:635-643, 2000
11. Aziz NM: Long-term survivorship: Late effects, in: Berger AM, Portenoyu RK, Weissman DE (ed): *Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology* (ed 2). Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp 1019-1033

12. Makari-Judson G, Judson CH, Mertens WC. Longitudinal patterns of weight gain after breast cancer diagnosis: observations beyond the first year. *Breast J* 2007; 13: 258–265.
13. Irwin ML, McTiernan A, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Bernstein L, Gilliland FD, Ballard-Barbash R. Changes in body fat and weight after a breast cancer diagnosis: influence of demographic, prognostic and lifestyle factors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 774–782.
14. Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th Ed. New York: The McGraw-Hill Companies, 2005 Breast Cancer p. 516-523
15. Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J. *Abeloff's Clinical Oncology* 4th Ed. Cancer of the Breast p: 1875-1943
16. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T et al. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57: 43-66.
17. T.C. Sağlık Bakanlığı, *Kanser İstatistikleri 2005*; <http://www.saglik.gov.tr>
18. [Http://www.emedicine.com/med/topic2808.htm](http://www.emedicine.com/med/topic2808.htm).
19. Giuliano AE. Breast disorders. "Current Medical Diagnosis & Treatment" (Ed. McPhee SJ, Papadakis MA). 48th ed. McGraw-Hill Companies, Inc. USA. 2009;17: 630-54.
20. Sayek İ. *Temel Cerrahi 3*. Baskı Güneş Kitabevi, 2004 Meme s: 895-1012.
21. Grene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York, Springer-Verlag, 2002.
22. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3628-3636.
23. Singletary SE, Greene FL, Sobin LH. Classification of isolated tumor cells: classification of the 6th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *Cancer* 2003; 98: 2740-2741.
24. Devita Vincent, Lawrence Theodore, Rosenberg Steven. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* 7th Ed. Lippincott Williams & Wilkins Cancer of The Breast p:1399-1487.
25. Hyman BM. Breast Cancer and differential diagnosis of benign lesions. In: *Cecil Textbook Of Medicine*. Ed: Goldman L, Ausiello D. 22nd Edition, Philadelphia. 1230-1238

26. Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtos F, Brunet M. Prognostic value of histological grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR): an improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal cell carcinomas. *Cancer* 1989; 64(9): 1914-1921
27. Saez RA, McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. *Seminars in Surgical Oncology* 1989; 5(2): 102-110
28. Hortobagyi GN, de la Garza J, Pritchard K, et al. The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. *Clin Breast Cancer* 2005; 6: 391-401.
29. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63(1): 181-187
30. McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors and treatment decisions in axillary-node-negative breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 1992; 326(26): 1756-1761
31. Tabar L, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, Dean PB, Smith RA. A novel method for prediction of long-term outcome of women with T1a, T1b, and 10-14 mm invasive breast cancers: a prospective study. *Lancet* 2000; 355(9202): 429-433
32. Cil T, Fishell E, Hanna W et al. Mammographic density and the risk of breast cancer recurrence after breast-conserving surgery. *Cancer* 2009; 115: 5780-5787.
33. Bernstein V, et al. How young is too young? The impact of age on premenopausal breast cancer prognosis. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76:A137
34. Arpino G, Weiss H, Lee AV, et al. Estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative breast cancer: association with growth factor receptor expression and tamoxifen resistance. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1254-1261
35. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 118-145.
36. Davis BW, Gelber R, Goldhirsch A, et al. Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Hum Pathol* 1985; 16: 1212-1218.
37. De Mascarel I, Bonichon F, Durand M, et al. Obvious peritumoral emboli: an elusive prognostic factor reappraised. Multivariate analysis of 1320 node-negative breast cancers. *Eur J Cancer* 1998; 34: 58-65.
38. Van de Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. Agene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1999-2009.

39. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-2826.
40. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early stage breast cancer. *Oncologist* 2004; 9: 606-616
41. Rock CL, Demark-Wahnefried W. Nutrition and survival after the diagnosis of breast cancer: a review of the evidence. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3302–3316.
42. Visovsky C. Muscle strength, body composition, and physical activity in women receiving chemotherapy for breast cancer. *Integr Cancer Ther* 2006; 5: 183–191.
43. Demark-Wahnefried W, Rimer BK, Winer EP. Weight gain in women diagnosed with breast cancer. *J Am Diet Assoc* 1997; 97: 519–529.
44. Demark-Wahnefried W, Winer EP, Rimer BK. Why women gain weight with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1418–1429.
45. Demark-Wahnefried W, Peterson BL, Winer EP, Marks L, Aziz N, Marcom PK, Blackwell K, Rimer B. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2381–2389.
46. Rock CL, Flatt SW, Newman V, Caan BJ, Haan MN, Stefanick ML, Faerber S, Pierce JP. Factors associated with weight gain in women after diagnosis of breast cancer. Women’s healthy eating and living study group. *J Am Diet Assoc* 1999; 99: 1212–1221.
47. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, McCready D, Koo J, Sidlofsky S, Trudeau M, Hood N, Redwood S. Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 120–129.
48. Caan BJ, Edmond JA, Natarajan L, Castillo A, Gunderson EP, Habel L, Jones L, Newman VA, Rock CL, Slattery ML, Stefanick ML, Sternfeld B, Thomson CA, Pierce JP. Post-diagnosis weight gain and breast cancer recurrence in women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99: 47–57
49. Saquib N, Flatt SW, Natarajan L, Thomson CA, Bardwell WA, Caan B, Rock CL, Pierce JP. Weight gain and recovery of pre-cancer weight after breast cancer treatments: evidence from the women’s healthy eating and living (WHEL) study. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105: 77–186.
50. Heideman WH, Russell NS, Gundy C, Rookus MA, Voskuil DW. The frequency, magnitude and timing of post-diagnosis body weight gain in Dutch breast cancer survivors. *Eur J Cancer* 2009; 45: 119–126.
51. Hoskin PJ, Ashley S, Yarnold JR. Weight gain after primary surgery for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 22: 129–132.

52. Lankester KJ, Phillips JE, Lawton PA. Weight gain during adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: an audit of 100 women receiving FEC or CMF chemotherapy. *Clin Oncol* 2002; 14: 64–67
53. Kumar N, Allen KA, Riccardi D, Bercu BB, Cantor A, Minton S, Balducci L, Jacobsen PB. Fatigue, weight gain, lethargy and amenorrhea in breast cancer patients on chemotherapy: is subclinical hypothyroidism the culprit? *Breast Cancer Res Treat* 2004; 83: 149–159.
54. Goodwin PJ, Panzarella T, Boyd NF. Weight gain in women with localized breast cancer: a descriptive study. *Breast Cancer Res Treat* 1988; 11: 59–66.
55. Faber-Langendoen K. Weight gain in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *JAMA* 1996; 276: 855–856.
56. Bray GA. Medical consequences of obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89: 2583-2589
57. Majed B, Moreau T, Senouci K, Salmon RJ, Fourquet A, Asselain B. Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111: 329–342.
58. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1128–1143.
59. Dal Maso L, Zucchetto A, Talamini R, Serraino D, Stocco CF, Vercelli M, Falcini F, Franceschi S. Effect of obesity and other lifestyle factors on mortality in women with breast cancer. *Int J Cancer* 2008; 123: 2188–2194.
60. Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo AM, Kau SW, Islam R, Hortobagyi GN, Cristofanilli M. Prognostic value of body mass index in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1718–1725.
61. Ryu SY, Kim CB, Nam CM, Park JK, Kim KS, Park J, Yoo SY, Cho KS. Is body mass index the prognostic factor in breast cancer: a meta-analysis. *J Korean Med Sci* 2001; 16: 610–614.
62. Carmichael AR, Bates T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. *Breast* 2004; 13: 85–92.
63. Stephenson GD, Rose DP. Breast cancer and obesity: an update. *Nutr Cancer* 2003; 45: 1–16.
64. Del Rio G, Zironi S, Valeriani L, Menozzi R, Bondi M, Bertolini M, Piccinini L, Banzi MC, Federico M. Weight gain in women with breast cancer treated with adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil. Analysis of resting energy expenditure and body composition. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 73: 267–273.

65. Campbell KL, Lane K, Martin AD, Gelman KA, McKenzie DC. Resting energy expenditure in women during adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer Nurs* 2007; 30: 95–100.
66. Demark-Wahnefried W, Hars V, Conaway MR, Havlin K, Rimer BK, McElveen G, Winer EP. Reduced rates of metabolism and decreased physical activity in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1495–1501.
67. Kutynec C, McCargar L, Barr S, Hislop G. Energy balance in women with breast cancer during adjuvant treatment. *J Am Diet Assoc* 1999; 99: 1222–1227.
68. Harvie MN, Campbell IT, Baildam A, Howell A. Energy balance in early breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 83: 201–210.
69. Keun HC, Sidhu J, Pchejetski D, Lewis JS, Marconell H, Patterson M, Bloom SR, Amber V, Coombes RC, Stebbing J. Serum molecular signatures of weight change during early breast cancer chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6716–6723.
70. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008 16; 371(9612):569-578
71. Lew EA, Garfinkel L. Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *J Chronic Dis*. 32: 563- 76, 1979.
72. Larsson B, Björntorp P, Tibblin G. The health consequences of moderate obesity. *Int J Obes*. 5: 97-116, 1981.
73. Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol*. 146:214-22, 1997.
74. Bray GA. Medical consequences of obesity. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 89: 2583-9, 2004.
75. NSGP (national glycohemoglobin standarization program diabetes care 2010 (33) 62-69
76. Bray GA. Medical consequences of obesity. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 89: 2583-9, 2004.
77. Jensen MD. Obesity. In: Cecil Medicine, 23rd Edition. Editors: Goldman L, Ausiello D. Elsevier, PA, USA: 1643-1652, 2008.
78. Tchernof A, Lamarche B, Prud'Homme D, Nadeau A, MoorjaniS, Labrie F, Lupien PJ, Despres JP. The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care*. 19: 629-37, 1996.

79. NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285:2486–2497.
80. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the Chingford Study. *J Rheumatol* 1995;22: 1118-23
81. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 109: 18-24, 1988.
82. Dennisson E, Cooper C: Osteoarthritis: Epidemiology and classification, in *Rheumatology*, Mosby, 2003
83. Henry J, Mankin D: Pathogenesis of Osteoarthritis. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, sixth edition, volume II, Saunders Company, 2001
84. Tune N: Romatizmal Hastalıklar. Hacettepe Taş Yayıncılık, 3. baskı, Ankara, 1994
85. Dyer AR, Elliott P. The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. INTERSALT Co-operative Research Group. *J Hum Hypertens.* 3: 299-308, 1989.
86. Bray GA. Medical consequences of obesity. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism.* 89: 2583-9, 2004.
87. Jensen MD. Obesity. In: *Cecil Medicine*, 23rd Edition. Editors: Goldman L, Ausiello D. Elsevier, PA, USA: 1643- 1652, 2008.
88. JNC7-complete versiyon: *Hypertension* 42:1206-1252, 2003
89. Bray GA. Medical consequences of obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89: 2583-2589
90. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008 16; 371(9612):569-578
91. World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, World Health Organ Tech Rep Ser. 2000; 894:1-253.
92. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-in evidence report. *Obes Res* 1998;6(Suppl 2): 51S-209S.

93. Duerenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: Age- and sex-specific prediction formulas. *British J Nutr* 1991;65: 105-14.
94. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot CA. Relative influence of age and menopause status on total and regional body composition changes in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1594–1600.
95. Messier V, Karelis AD, Lavoie ME, Brochu M, Faraj M, Strychar I, Rabasa-Lhoret R. Metabolic profile and quality of life in class 1 sarcopenic overweight and obese postmenopausal women: a MONET study. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009; 34: 18–24.
96. Hazel B. Nichols, Amy Trentham-Dietz, Kathleen M. Egan, et al. Cardiovascular Disease Mortality Associations with All-Cause, Breast Cancer, and Body Mass Index Before and After Breast Cancer Diagnosis *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1403-1409. Published online april 14, 2009.
97. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1370–1378.
98. Heasman KZ, Sutherland HJ, Campbell JA, Elhakim T, Boyd NF. Weight gain during adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 5: 195–200.
99. Irwin ML, Smith AW, McTiernan A, Ballard-Barbash R, Cronin K, Gilliland FD, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Bernstein L. Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 20;26(24):3958-64. PubMed PMID: 18711185; PubMed Central PMCID: PMC2654316.
100. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*. 2005 May 25;293(20):2479-86. PubMed PMID: 15914748.
101. Hooning MJ, Aleman BM, van Rosmalen AJ, Kuenen MA, Klijn JG, van Leeuwen FE. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: A 25-year follow-up study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 15;64(4):1081-91. Epub 2006 Jan 30. PubMed PMID: 16446057.
102. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1625-38. PubMed PMID: 12711737.
103. Whitman MK, Hillis SD, Curtis KM, McDonald JA, Wingo PA, Marchbanks PA. Body mass and mortality after breast cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Aug;14(8):2009-14. PubMed PMID: 16103453.

104. Basaran G, Turhal NS, Cabuk D, Yurt N, Yurtseven G, Gumus M, Teomete M, Dane F, Yumuk PF. Weight gain after adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer in Istanbul Turkey. *Med Oncol*. 2010 Mar 20. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20306160.