T.C.

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANDROJEN DEPRİVASYON TEDAVİSİNİN (ADT) SERUM İRİSİN DÜZEYİNE, SARKOPENİYE VE ALT EKSTREMİTE FONKSİYONLARINA ETKİSİ

Dr. Ayhan CANBULUT

SPOR HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Sabriye ERCAN

ISPARTA-2021

ÖNSÖZ

Tezimin planlanmasından başlayarak her aşamasında bana destek ve yardımcı olan, her türlü soruma sabırla ve özveriyle cevap veren, takıldığımız yerde her zaman çözüm üreten, yoğun iş temposunda her zaman bizlere zaman ayıran, tanıdığım için kendimi çok şanslı hissettiğim, tez danışmanım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Sabriye ERCAN'a,

Spor Hekimliği uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden beri bilgi, beceri ve tecrübelerini benimle paylaşan, ileri görüşlülüğü ile bizlere yol gösteren, yoğun çalışma şartlarına rağmen tez hazırlık sürecimde bana zaman ayıran ve desteklerini esirgemeyen tez eşdanışmanım Sayın Prof. Dr. Cem ÇETİN'e,

Polikliniktekı ve ameliyathanedeki yoğun hasta temposu içerisinde bilgi ve tecrübelerini bana aktaran Sayın Doç. Dr. Meriç ÜNAL'a,

Beraber çalışmaktan çok mutlu olduğum, arkadaşlarım Uz. Dr. Ahsen OĞUL'a, Arş. Gör. Dr. Tolga ACAR'a, Arş. Gör. Dr. Esma ARSLAN'a, Arş. Gör. Dr. Furkan Hasan KÜÇÜK'e, Arş. Gör. Dr. Görkem KIYAK'a

Fakültemizin Dekanı Sayın Prof. Dr. Alim Koşar'a, Üroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Alper Özorak ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Sefa Alperen Öztürk'e; Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fevziye Burcu ŞİRİN'e ve Arş. Gör. Dr. Hülya Mete ARICAN'a,

Aramızda mesafeler olsa da hayatımın her alanında destekleri ile yanımda olan, anneme, babama ve kardeşlerime,

Mutluluğumun adresi biricik eşim Arş. Gör. Dr. Aişe Duran CANBULUT'a ve tez sürecimin sonlanmasını dört gözle bekleyen canım oğlum Hilmi Aziz CANBULUT'a,

Sevgilerimle ve saygılarımla teşekkür ederim.

Dr. Ayhan CANBULUT

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ... ii
İÇİNDEKİLER ... iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ ... vii
RESİMLER DİZİNİ ... xi
GRAFİKLER DİZİNİ ... xii
ŞEKİLLER DİZİNİ ... xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ ... 1
2. GENEL BİLGİLER ... 4
2.1. Prostat Kanseri ... **4**
2.1.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi ... 4
2.1.2. Prostat Kanseri Etyolojisi ve Risk Faktörleri ... 4
2.1.3. Prostat Kanseri Tanısı ... 5
2.1.4. Prostat Kanseri Evreleme ... 5
2.1.5. Prostat Kanseri Tedavisi ... 6
2.1.5.1. Bekle Gör Tedavisi ... 7
2.1.5.2. Aktif İzlem ... 8
2.1.5.3. Radikal Prostatektomi ... 8
2.1.5.5. Androjen Deprivasyon Tedavisi ... 8
2.1.6. ADT'nin Yan Etkileri ... 9
2.1.6.1. Kemik Mineral Yoğunluğu ... 9
2.1.6.2. Metabolik Parametreler ... 10
2.1.6.3. Kardiyovasküler Sistem ... 10
2.1.6.4. Cinsel Fonksiyon Bozukluğu ... 11
2.1.6.5. Jinekomasti ... 12
2.1.6.6. Yorgunluk ... 12
2.1.6.7. Vazomotor Yan Etkiler ... 12
2.1.6.8. ADT'nin İskelet Kasları Üzerindeki Olumsuz Etkileri ... 13
2.2. Sarkopeni ... **14**

2.2.1. Sarkopeninin Tanımı 14
2.2.2. Sarkopeninin Gelişimi 15
2.2.3. Primer ve Sekonder Sarkopeni 15
2.2.4. Sarkopeninin Belirlenmesi 15
2.2.5. Sarkopeni Parametrelerinin Ölçülmesi 18
2.2.5.1. Kas Kuvveti 18
2.2.5.1.1. Üst Ekstremite Kas Kuvveti Ölçümü 18
2.2.5.1.2. Alt Ekstremite Kas Kuvveti Ölçümü 19
2.2.5.1.3. Alt Ekstremite İzometrik Kas Kuvveti Ölçümü 19
2.2.5.2. Kas Kütlesi 19
2.2.5.2.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Bilgisayarlı Tomografi 19
2.2.5.2.2. Dual enerji X-ray absorpsiyometri 20
2.2.5.2.3. Biyoelektriksel impedans 20
2.2.5.3. Fiziksel Performans 20
2.3. İrisin 21
2.3.1. İrisinin Tanımı 21
2.3.2 İrisinin Sentezi ve Fizyolojisi 22
2.3.3. İrisinin Dolaşımı 23
2.3.4. İrisinin Regülasyonu 24
3. METARYEL VE METOD 25
3.1. Araştırma Grubu 25
3.2. Numunelerin Alınışı ve Hazırlanması 26
3.3. Fonksiyonel Testler ve Ölçümler 28
3.3.1. Boy Uzunluğunun Ölçülmesi 28
3.3.2. Vücut Kompozisyon Analizi 28
3.3.3. Beş Kez Otur Kalk Testi 29
3.3.4. Fonksiyonel Uzanma Testi 30
3.3.5. Merdiven İnip Çıkma Testi 31
3.3.6. Altı Dakika Yürüme Testi 31
3.3.7. Yürüme Hızı 32
3.3.8. İzokinetik Dinamometre ile Alt Ekstremite İzometrik Kas Kuvvet Ölçümü 33

3.4. Kullanılan Anketler ve Ölçekler 33
3.4.1. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (UFAA) 33
3.4.2. SARC-F Skalası 35
3.4.3. Yorgunluk Şiddet Ölçeği 35
3.4.4. SF-36 Yaşam Kalite Ölçeği 35
3.5. Biyokimyasal Analizler 36
3.5.1. Serbest Testesteron Çalışma Prensibi 36
3.5.2. İrisin Çalışma Prensibi 37
4. BULGULAR 39
4.1. Demografik Veriler 39
4.2. Gruplar Arasında Vücut Kompozisyon Analizinin Karşılaştırılması 44
4.3. Gruplar Arası SARC-F, YŞÖ ve UFAA Skorlarının Karşılaştırılması ... 45
4.4. Gruplar Arası SF-36 Ölçeği Sonuçlarının Karşılaştırılması 46
4.5. Gruplar Arası Fiziksel Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması 47
4.6. Gruplar Arası İzometrik Kas Kuvveti Test Sonuçlarının Karşılaştırılması 48
4.7. Gruplar Arası Biyokimya Analizlerinin Karşılaştırılması 54
4.8. Gruplar Arası Plazma İrisin Seviyelerinin Karşılaştırılması 55
4.9. ADT ile Testosteronun Baskılanma Durumuna Göre Grupların Yenilenmesi 56
4.9.1. Demografik Veriler 57
4.9.2. Gruplar Arası Vücut Kompozisyon Analizinin Karşılaştırılması 58
4.9.3. Gruplar Arası SARC-F, YŞÖ ve UFAA Skorlarının Karşılaştırılması 59
4.9.4. Gruplar Arası SF-36 Ölçeği Skorlarının Karşılaştırılması 60
4.9.5. Gruplar Arası Fiziksel Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması 60
4.9.6. Gruplar Arası İzometrik Kas Kuvveti Test Sonuçlarının Karşılaştırılması 61
4.9.7. Gruplar Arası Biyokimya Sonuçlarının Karşılaştırılması 64
4.9.8. Gruplar Arası Plazma İrisin Seviyelerinin Karşılaştırılması 66
4.10. Biyokimya Değerleri ile İzometrik Test Arasındaki Korelasyon Analizleri 67
5. TARTIŞMA 68
ÖZET 80

SUMMARY 81

KAYNAKLAR 82

EKLER: 90

Ek 1. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun İzin Yazısı..... 900

Ek 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu . Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**2**

Ek 3. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**2**

Ek 4. SARC-F Skalası ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**3**

Ek 5. Yorgunluk Şiddet Ölçeği..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**04**

Ek 6. SF-36 Ölçeği ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**05**

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ADT	Androjen Deprivasyon Tedavisi
AİKK	Apendiküler iskelet kas kütlesi
ATP	Adenozin Trifosfat
BİA	Biyoelektriksel impedans
BPH	Benign Prostat Hipertrofisi
BT	Bilgisayarlı tomografi
BYD	Beyaz Yağ Dokusu
CCI	Charlson komorbidite indeksi
cm	santimetre
CPK	Kreatinin Fosfokinaz
EDTA	etilendiamintetraasetikasit
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People (Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu)
FFM	Yağsız Vücut Kütlesi (Fat Free Mass)
HDL	High Density Lipoprotein
İKK	İskelet kas kütlesi
KG	Kontrol grubu
LDL	Low Density Lipoprotein
LHRH	Luteinizan Hormonu Salgılatıcı (Releasing) Hormon
LİPK	Lokal ileri prostat kanseri
LİPKADT<6	Lokal ileri prostat kanseri 6 aydan az süredir ADT alan hastalar
LİPKADT>18	Lokal ileri prostat kanseri 18 aydan fazla süredir ADT alan hastalar
LLİPK	Lokal ve lokal ileri prostat kanseri

LPK	Lokal prostat kanseri
mg/dl	miligram/desilitre
mm/hg	milimetre/civa
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
mpMRG	multiparametrik MRG
NCEP	National Cholesterol Education Program
ng/dl	nanogram/desilitre
ng/ml	nanogram/mililitre
NTBADT	ADT alan ve testosteron baskılanması olmayan hastalar
pg/ml	pikogram/mililitre
PGC1α koaktivatör	Egzersiz peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPARγ)
pk/yıl	paket/yıl
PPARγ	Peroksizom proliferatör aktive reseptör gama
PSA	Prostat Spesifik Antijen
rpm	revolutions per minute (dakikadaki devir sayısı)
TBADT	ADT alan ve testosteron baskılanması olan hastalar
TNM	Tümör-Nod-Metastaz
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TURP	Transüretral prostat rezeksiyonu
U/L	ünite/litre
uIU/ml	international ünite/mililitre
UCP1	Uncoupling Protein 1
VKİ	Vücut kütle indeksi
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Prostat kanseri TNM evrelemesi ……...6

Tablo 2. Charlson Komordite İndeksi …….7

Tablo 3. EWGSOP2 Sarkopeni Sınır Değerleri ……18

Tablo 4. Gruplar arası Demografik Verilerin Karşılaştırılması …….....43

Tablo 5. Gruplar Arası Katılımcıların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması …….44

Tablo 6. Gruplar Arası Vücut Kompozisyon Analizinin Karşılaştırılması…….....45

Tablo 7. Gruplar Arası SARC-F, YŞÖ ve UFAA Skorlarının Karşılaştırılması…...45

Tablo 8. Gruplar Arası SF-36 Ölçeği Sonuçlarının Karşılaştırılması…….....47

Tablo 9. Gruplar Arası Fiziksel Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması ……48

Tablo 10. Gruplar Arası Dominant (Sağ) Alt Ekstremite İzometrik Test Sonuçlarının Karşılaştırılması ……49

Tablo 11. Gruplar Arası Sol (Non Dominant) Alt Ekstremite İzometrik Test Sonuçlarının Karşılaştırılması. …….50

Tablo 12. Gruplar Arası Sağ ve Sol Alt Ekstremite İzometrik Test Sonuçlarının Ortalamalarının Karşılaştırılması …….……..51

Tablo 13. Gruplar Arası Biyokimya Ölçümlerinin Karşılaştırılması ……55

Tablo 14. Gruplar Arası Plazma İrisin Seviyelerinin Karşılaştırılması ……56

Tablo 15. Gruplar Arası Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması ……57

Tablo 16. Gruplar Arası Katılımcıların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması……58

Tablo 17. Gruplar Arası Vücut Kompozisyon Analizinin Karşılaştırılması ……..…59

Tablo 18. Gruplar Arası SARC-F, YŞÖ ve UFAA Skorlarının Karşılaştırılması …59

Tablo 19. Gruplar Arası SF-36 Ölçeği Skorlarının Karşılaştırılması ……60

Tablo 20. Gruplar Arası Fiziksel Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılaması ……..…61

Tablo 21. Gruplar arası sağ (dominant) alt ekstremite izometrik test sonuçlarının karşılaştırılması ……..62

Tablo 22. Gruplar Arası Sol (Non Dominant) Alt Ekstremite İzometrik Test Sonuçlarının karşılaştırılması ……... 63

Tablo 23. Sağ ve Sol Alt Ekstremite İzometrik Test Sonuçlarının Ortalamalarının Karşılaştırılması ……..…64

Tablo 24. Gruplar Arası Biyokimya Sonuçlarının Karşılaştırılması …….65

Tablo 25. Gruplar Arası Plazma İrisin Seviyelerinin Karşılaştırılması ……66

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Mekanik boy ölçerli erişkin terazisi ……..…….28

Resim 2. Biyoempedans yöntemi ile vücut kompozisyon analizi …….29

Resim 3. 5 kez otur kalk testi ……..…..30

Resim 4. Fonksiyonel uzanma testi ……...31

Resim 5. Merdiven inip çıkma testi ……...31

Resim 6. Altı dakika yürüme testi …….32

Resim 7. İzokinetik dinamometre ile izometrik kas kuvveti ölçümü ……...….33

Resim 8. Serbest testosteron analizi …….…….36

Resim 9. Plazma irisin analizi ……..….37

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Katılımcıların Dağılımı ……..…41

Grafik 2. Katılımcıların Eğitim Seviyeleri ……..…….42

Grafik 3. Sağ ve Sol Alt Ekstremite MOT Ortalamaları …….….52

Grafik 4. Sağ ve Sol Kuadriceps Pik Tork Ortalamasının Gruplar Arası Karşılaştırılması ……..……..53

Grafik 5. Sağ ve Sol Alt Ekstremite Pik Tork/VA Değerlerinin Ortalamaları ……54

Grafik 6. Gruplar Arası Plazma İrisin Seviyelerinin Karşılaştırılması ……56

Grafik 7. Gruplar Arası Plazma İrisin Seviyelerinin Karşılaştırılması ……66

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. EWGSOP2 Sarkopeni Tanı Algoritması ……17

Şekil 2. Katılımcı Şeması ……40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri, dünya genelinde erkeklerde akciğer kanserinden sonra 2. sıklıkta görülmektedir. Prostat kanserine bağlı ölümler ise kansere bağlı ölümler arasında 5. sırada yer almaktadır. Ayrıca, gelişmiş ülkelerde erkeklerde prostat kanseri görülme sıklığı 1. sırada yer almaktadır (1). Ülkemizde ise dünya geneli ile benzer şekilde erkeklerde akciğer kanseri sonrasında 2. sıklıkta prostat kanseri görülmektedir (2).

Prostat kanserinde tedavi seçenekleri, hastalığın evresine ve hastanın ortalama yaşam beklentisine göre değişmektedir. Lokal prostat kanserinde; aktif izlem, bekle gör, radikal prostatektomi ve radyoterapi gibi tedavi seçenekleri hastanın kliniğine göre belirlenmektedir (3). Lenf nodu tutulumu ve uzak metastazı olmadan kapsül dışı yayılım gösteren prostat kanseri, lokal ileri evre hastalık olarak da adlandırılmaktadır (4). Lokal ileri evre prostat kanserinde radikal prostatektomi, lenf nodu diseksiyonu, androjen deprivasyon tedavisi (ADT) ve radyoterapi tedavilerinin kombinasyonları tam kür sağlamak için tercih edilmektedir (4). Metastatik prostat kanserinde ise primer tedavi ADT olup, ADT ve kemoterapi kombinasyonları önerilmektedir (3).

Prostat kanserli hastaların tedavi sürecinde testosteron seviyelerinin düşürülmesi veya reseptör düzeyinde testosteron blokajı sağlamak amacıyla ADT sıklıkla tercih edilmektedir (5). ADT kapsamında; cerrahi kastrasyon, luteinizan hormonu salgılatıcı (releasing) hormon (LHRH) agonistleri ve antagonistleri, steroidal anti-androjenler, steroidal olmayan anti-androjenler tek tek ya da kombine olarak kullanılmaktadır (3,5). ADT beklenen yaşam süresini arttırırken; metabolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, cinsel işlev bozuklukları, jinekomasti, depresyon, sıcak basmaları, anemi, kemik mineral yoğunluğunda azalma, nörobilişsel değişiklikler ve vücut kompozisyonunda değişiklikler gibi istenmeyen yan etkilere sebep olmaktadır (6).

ADT ile testosteron seviyelerinin azalması sonrasında; yağsız vücut kütlesinde (Fat Free Mass (FFM)) azalma, vücut yağ oranında artış, insülin duyarlılığında azalma ve kas kuvvetinde azalma görülmektedir (7,8). Prostat kanseri sebebiyle ADT alan hastalarda kas kütlesinde ve kuvvetinde azalma sonrasında fiziksel performansta düşüş görülmektedir (8). FFM'de azalma, kas kütlesinde azalma ve vücut yağ oranında artış sonrası bu hastalarda sarkopenik obezite gelişmektedir (9).

Sarkopeni; fiziksel kısıtlılık, düşme, kırık ve mortalite artışı gibi olumsuz sonuçlara yol açabilen, kas kütlesinin ve kas kuvvetinin progresif jeneralize kaybı olarak tanımlanmaktadır (10). Avrupa Birliği Geriatri Derneği'nin oluşturduğu Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu (European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)) 2018 yılında sarkopeni tanı kriterlerini (10);

1- Düşük kas kuvveti,

2- Düşük kas kütlesi,

3- Düşük fiziksel performans şeklinde belirlemiştir.

Yukarıda sayılan kriterlerin birinin bulunması olası sarkopeni, iki kriterin bulunması sarkopeni, üç kriterin bulunması ise ciddi sarkopeni olarak kabul edilmektedir (10). Kas kuvveti kaybının, kas kütlesi kaybına göre sarkopeniye bağlı olumsuz sonuçların tahmin edilmesinde daha değerli olduğu bildirilmiştir (10).

İskelet kası; salgıladıkları miyokinler aracılığıyla karaciğer, kemik ve yağ dokusu gibi birçok sistemle etkileşim halindedir (11). İrisin; ilk olarak Boström ve arkadaşları tarafından tanımlanan, egzersiz ile iskelet kasından salınan ve egzersiz sonrasında dolaşımda arttığı gösterilen yeni bir miyokindir (12). İrisin dolaşıma katıldıktan sonra beyaz yağ dokusunda (BYD) uncoupling protein 1 (UCP1) ekspresyonunu artırarak beyaz yağ dokusunun esmerleşmesini sağlamaktadır (13). Beyaz yağ dokusunda UCP1 ekspresyonunun artması; enerji tüketimi ve termogenezisin artması ile sonuçlanmaktadır (14). Dolaşımdaki irisin seviyelerinin biseps çevre ölçümü, vücut kütle indeksi (VKİ), FFM ile pozitif korelasyon gösterdiği; yaş ile negatif korelasyon gösterdiği bilinmektedir (15). Ayrıca sarkopenik olan bireylerde daha düşük irisin seviyeleri gözlenmektedir (16).

Çalışmamızın hipotezi, ADT alan hastalarda ADT almayan hastalara göre daha yüksek oranlarda sarkopeni gözleneceği, kaybedilen kas kütlesine bağlı olarak irisin düzeyinin düşeceği ve alt ekstremite fonksiyonlarının azalacağıdır. ADT kullanım süresinin de sarkopeni ciddiyet düzeyine, alt ekstremite fonksiyonlarına (izometrik kas kuvveti ölçümü, beş kez otur kalk testi, merdiven inip çıkma testi, 6 dakika yürüme testi, fonksiyonel uzanma testi) ve irisin seviyelerine etki edeceği hipotezlerimiz arasındadır. Bu çalışmanın amacı, hipotezlerimizi test etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Kanseri

2.1.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın GLOBOCAN 2018 verilerine göre prostat kanseri, dünya genelinde erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülmektedir. Dünya genelinde, erkeklerde prostat kanserine bağlı ölümler ise kansere bağlı ölümler arasında beşinci sırada yer almaktadır (1). Amerika gibi gelişmiş ülkelerde ise erkeklerde prostat kanseri birinci sıklıkta görülmekte olup ikinci sırada akciğer kanseri yer almaktadır (1). Ülkemizde ise dünya ile benzer şekilde erkeklerde akciğer kanseri sonrasında ikinci sıklıkta prostat kanseri görülmektedir (2). Son yıllarda; asemptomatik bireylerde prostat spesifik antijen (PSA) testinin kullanımının ve benign prostat hipertrofisinin (BPH) tedavisinde transüretral prostat rezeksiyonunun (TURP) artması prostat kanseri insidansının artmasında önemli bir etkendir (1).

2.1.2. Prostat Kanseri Etyolojisi ve Risk Faktörleri

İnsidansı çok yüksek olan prostat kanserinin gelişmesinde genetik ve çevresel faktörler etkili olmakla birlikte etyolojisine dair bilinenler yeterli değildir (1). Prostat kanseri gelişiminde ileri yaş, etnik köken, genetik faktörler ve aile öyküsü en iyi tanımlanmış risk faktörleridir. Diyet (artmış doymuş hayvan yağı ve kırmızı et tüketimi; azalmış sebze, meyve tüketimi), obezite, fiziksel inaktivite, hiperglisemi, enfeksiyonlar, çevresel kimyasallara ve iyonize radyasyona maruziyet de prostat kanseri riskini artırmaktadır (17). Elli yaşından sonra prostat kanseri insidansının arttığı görülmektedir. Afro-Amerikan'larda beyaz ırka göre prostat kanseri insidansı daha yüksek iken; Asya ülkelerinde ise prostat kanseri insidansının batı ülkelerine göre daha düşük olduğu görülmektedir (17). Prostat kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık % 20'sinin aile öykülerinin pozitif olduğu görülmektedir (17). Ayrıca

genetik faktörlerin de prostat kanseri riskini yaklaşık % 5 risk artırabildiği belirtilmektedir (17).

2.1.3. Prostat Kanseri Tanısı

Prostat kanserinde tanı; klinik şüphe, genellikle anormal dijital rektal muayene (DRM) bulgusu veya serum PSA yüksekliği sonrasında olmaktadır. Ülkemizde aile öyküsü olan 40 yaş üstü erkeklere, aile öyküsü olmayan 50 yaş üstü erkeklere DRM ve serum PSA taraması önerilmektedir (18). PSA organa özgü bir antijen olduğundan BPH ve prostatit gibi malignite dışı durumlarda da artabilmektedir. Prostat kanserinin kesin tanısı transüretral ultrasonografi eşliğinde alınan biyopsi, BPH nedeniyle yapılan transüretral prostat rezeksiyonu ve radikal prostatektomi materyallerinin histopatolojik incelemesi ile konmaktadır (19).

2.1.4. Prostat Kanseri Evreleme

Prostat kanserinin evrelemesi tümör-nod-metastaz (TNM) sistemine göre yapılmaktadır. Evrelemede bilgisayarlı tomografi (BT), sintigrafi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır. Tümörün lokal yayılımı, lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı durumuna göre oluşturulan TNM evrelemesi yapılmaktadır (Tablo 1), (20,21).

Kriter		Kriter	
Klinik		**Patolojik**	
T Kategori		T Kategori	
Tx	Primer tümör değerlendirilemez	T2	Tümör prostat ile sınırlı
To	Primer tümör bulgusu yok	T3	Kapsül dışı yayılım var
T1	Palpe edilemeyen ve görüntüde saptanamayan tümör	T3a	Kapsül dışı yayılım var; tek veya çift taraf veya mesane boynunda mikroskopik invazyon
T1 a	Tümör TUR ile rezeke edilen dokunun %5 'inden azında	T3b	Seminal vezikül infiltrasyonu; tek veya çift taraf
T1b	Tümör TUR ile rezeke edilen dokunun %5 'inden fazlasında	T4	Tümör fikse, rektum, mesane,eksternal sifinkter, levatör adele ve pelvik duvara infiltre
T1c	İğne biopside saptanan tümör var (bir veya iki lobta), palpe edilen tümör yok	N Kategori	
T2	Tümör palpe ediliyor, prostat ile sınırlı	NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
T2a	Bir lobun yarısından az	NO	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
T2b	Bir lobun yarısından fazla	N1	Bölgesel lenf nodlarında metastaz var
T2c	Her iki lobta tümör var	M Kategori	
T3	Kapsül dışı yayılımlı tümör var, fikse değil	M0	Uzak metastaz yok
T3a	Kapsül dışı yayılım; tek veya çift taraf	M1	Uzak metastaz var
T3b	Seminal vezikül infiltrasyonu; tek veya çift taraf	M1a	Bölgesel olmayan lenf nodları
T4	Tümör fikse, rektum, mesane, eksternal sifinkter, levatör adele ve pelvik duvara infiltre	M1b	Kemik metastazı
		M1c	Kemik dışı uzak organ metastazları

Tablo 1. Prostat Kanseri TNM Evrelemesi (20)

Klinik olarak prostat kanseri; lokalize prostat kanseri (T1/2N0M0), lokal ileri evre prostat kanseri (T3/4N0M0) ve metastatik prostat kanseri (T1/2/3/4N1M0, T1/2/3/4N0M1, T1/2/3/4N1M1) olmak üzere 3 evreye ayrılmaktadır. Tümör prostatta sınırlı, kapsül dışı yayılımı yok, lenf nodu ve organ metastazı yok ise lokalize prostat kanseri olarak değerlendirilmektedir. Tümörün kapsül dışı yayılımının olması, fikse olması, rektuma, mesaneye, pelvik duvara infiltre olması durumunda ise eğer lenf nodu ve organ metastazı yok ise lokal ileri evre prostat kanseri olarak değerlendirilmektedir. Tümörün lokal yayılımınına bakılmaksızın lenf nodu ya da organ metastazı olması durumunda ise metastatik prostat kanseri olarak değerlendirilmektedir (4).

2.1.5. Prostat Kanseri Tedavisi

2.1.5.1. Bekle Gör Tedavisi

Prostat kanserinin tedavisi tümörün evresine, hastanın isteğine ve hastanın komorbidite durumuna göre değişmektedir. Hastanın yaşam beklentisini belirlemede ise komorbidite durumu yaştan daha önemlidir. Prostat kanseri tanısı alan hastaların komorbidite durumu; diyabet, serebrovasküler hastalık ve miyokard enfarktüsü gibi eşlik eden hastalıklar dikkate alınarak Charlson komordite indeksine göre belirlenebilmektedir (Tablo 2), (22,23). Yaşam beklentisi düşük olan erkeklerde semptomatik tedavi ile bekle gör yaklaşımının daha uygun olduğu belirtilmektedir. Charlson komorbidite indeksi (CCI) ≥2 olan hastalar 10 yıllık takip edildiklerinde prostat kanseri dışında ve yaştan bağımsız olarak başka sebeplerden öldükleri görülmüştür (3). Bu sebeple ortalama yaşam beklentisi 10 yıldan az olan hastalarda bekle gör yaklaşımı iyi bir seçenek olarak görülmektedir (3).

Tablo 2. Charlson Komordite İndeksi (22,23)

Eşlik Eden Hastalık	**Puan**
Miyokard Enfarktüsü	1
Konjestif Kalp Yetmezliği	1
Periferik Vasküler Hastalık	1
Serebrovasküler Hastalık	1
Demans	1
Kronik Akciğer Hastalığı	1
Bağ Dokusu Hastalığı	1
Peptik Ülser	1
Karaciğer Hastalığı, ılımlı	1
Diyabet, son organ hasarı olmaksızın	1
Hemipleji	2
Renal Hastalık, orta ya da ciddi	2
Diyabet, son organ hasarı ile birlikte	2
Herhangi bir malignite	2
Lösemi, Polisitemi	2
Malign Lenfoma	2
Karaciğer Hastalığı, orta ya da ciddi	3
Metastatik Solid Malignite	6
AIDS	6

AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome

2.1.5.2. Aktif İzlem

Aktif izlemde ise amaç; prostat kanserinin küratif tedavisinin ortalama sağkalımı etkilemeden ertelenmesidir. Düşük riskli hastalarda hasta izlem önerilmektedir. Net bir aktif izlem protokolü bulunmamakla birlikte genellikle yılda 2-4 kez PSA ölçümü, yılda 1-2 kez prostat biyopsisi, DRM, multiparametrik MRG (mpMRG) ile takip önerilmektedir. Definitif tedaviye geçiş kriterleri ise PSA artışı, pozitif kor sayısında artış, evre progresyonu ve hastanın isteğidir (3).

2.1.5.3. Radikal Prostatektomi

Radikal prostatektomi ile hastalığın tamamen ortadan kaldırılması hedeflenmektedir. Lokalize prostat kanseri ve lokal ileri evre prostat kanserinde, tek başına ya da diğer tedavilerde kombine edilerek uygulanmaktadır (3).

2.1.5.4. Radyoterapi

Radikal prostatektomi sonrasında cerrahi sınır pozitifliği, kapsül dışı yayılım ve seminal vezikül invazyonu olması durumunda radyoterapi önerilmektedir. Radyoterapi tek başına verilebileceği gibi ADT ile birlikte verilebilmektedir (4).

ADT, lokal ileri evre prostat kanserinde cerrahi tümör kitlesini küçülterek daha kolay uygulanabilir cerrahi amacıyla verilebilmektedir. Yine cerrahi sonrasında riskli hasta gruplarında ADT tedavisi tek başına ya da radyoterapi ile kombine olarak verilebilmektedir (3).

Metastatik prostat kanserinde ilk seçenek ADT olup tek başına ya da kemoterapi ile beraber verilebilmektedir (3).

2.1.5.5. Androjen Deprivasyon Tedavisi

Prostat kanseri nedeniyle tedavi gören hastaların yaklaşık yarısı ADT almaktadır. İlk olarak 1941 yılında metastatik prostat kanserinde orşiektominin semptomların tedavisinde olumlu etkilerinin gözlenmesi, prostat kanserinin androjen

bağımlılığını göstermiştir (24). Sonrasında testosteronun baskılanmasını sağlayan luteinizan hormonu salgılatıcı (releasing) hormon (LHRH) agonistleri ve antagonistleri geliştirilmiştir. Orşiektominin psikolojik ve fizyolojik olumsuz etkilerinden kaçınmak ve androjen blokajının geri dönüşlü olmasına izin vermesi sebebiyle LHRH agonist ve antagonistlerinin kullanımı orşiektomiye tercih edilmektedir. Prostat kanserinin androjen duyarlılığından ötürü; ADT tedavinin herhangi bir aşamasında testosteronu baskılamak için sık olarak kullanılmaktadır. ADT sürecinde testosteronun baskılanma seviyesi için net bir sınır değeri olmamakla birlikte sıklıkla 50 ng/dl'nin altında olması istenmektedir (25). Lokalize prostat kanserinin küratif tedavisinde radikal prostatektomi sonrasında orta ve yüksek riskli hastalarda radyoterapi ile ADT kombine edildiğinde sağkalımı iyileştirdiği görülmektedir (24). Orta riskli hastalığı olanlarda 4-6 ay süre ile, yüksek riskli hastalarda ise nüksü önlemek amacıyla 2-3 yıl süreyle ADT verilmektedir (24). Ancak ADT'nin en yaygın kullanım alanı metastatik prostat kanseridir.

2.1.6. ADT'nin Yan Etkileri

ADT; prostat kanserinde ortalama yaşam beklentisini arttırırken, metabolik parametreler ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri ortaya çıkabilmektedir.

2.1.6.1. Kemik Mineral Yoğunluğu

ADT sürecinde kemik mineral yoğunluğunda azalmaya bağlı olarak fraktür riskinde artışlar meydana gelmektedir (7). ADT'nin ilk bir yılında yaklaşık olarak kemik mineral yoğunluğunda % 5-10 azalma meydana gelmektedir (7). ADT süresi uzadıkça fraktür görülme riski daha da artmaktadır (7). ADT alan tüm hastalara kemik mineral yoğunluğunun korunması için vitamin D ve kalsiyum takviyesi önerilmektedir (7). Uluslararası klinik dansitometri derneği tarafından ADT başlangıcından 1 yıl sonra kemik dansitometri taraması önerilmektedir (26). Dünya Sağlık Örgütü Kırık Riski Değerlendirme algoritmasına göre 10 yıllık kalça kırığı riski ≥ %3 olan hastalarda bifosfanat ya da denosumab kullanımı önerilmektedir (27).

2.1.6.2. Metabolik Parametreler

ADT sürecinde, vücut kompozisyonu ve metabolik parametrelerde de bazı değişiklikler gözlenmektedir. Kilo artışı, vücut yağ oranında artış, FFM'de azalma sık olarak karşımıza çıkmaktadır (7). Santral kilo alımına bağlı olarak bel çevresinin arttığı da görülmektedir. Ayrıca insülin duyarlılığında azalma, açlık insülin ve glikoz düzeylerinde artışlar gözlenmektedir (7). Sonuç olarak ADT alan hastalarda diyabet görülme riski artmaktadır (7). Bir yıllık ADT sonrasında trigliserid seviyelerinde yaklaşık %26,5'lık artışlar görülmektedir (28). Buna bağlı olarak ADT alan prostat kanserli hastalarda ADT almayanlarda göre metabolik sendrom görülme ihtimalinin arttığı söylenebilir (7).

'National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001'e göre, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri;

1- Serum trigliserid ≥ 150 mg/dl
2- Erkeklerde serum HDL <40 mg/dl
   Kadınlarda serum HDL <50 mg/dl
3- Açlık serum glikozu> 100 mg/dl
4- Erkeklerde bel çevresi ≥ 102 cm
   Kadınlarda bel çevresi ≥ 88 cm
5- Kan basıncı ≥ 130/85 mm/Hg'dir.

Beş kriterden üçünün bulunması metabolik sendrom olarak değerlendirilmektedir (29). Fakat ADT' ye bağlı metabolik değişikliklerde genellikle serum trigliserid ve açlık glikoz seviyesinin, bel çevresinin etkilendiği görülmektedir. ADT'ye bağlı olarak HDL seviyesinde düşüş ve kan basıncı artışları çok fazla gözlenmemektedir. Aksine; ADT alan hastalarda HDL seviyelerinde azalma değil bir miktar artışlar olabilmektedir (7). Bu sebeple ADT'ye bağlı metabolik değişikliklerin metabolik sendromdan biraz farklılıklarının olduğu unutulmamalıdır (7).

2.1.6.3. Kardiyovasküler Sistem

ADT'nin kardiyovasküler hastalık riski üzerine etkileri tartışmalıdır. Kaeting ve arkadaşları LHRH agonisti alan prostat kanserli hastalarda koroner arter hastalığı riskinin % 16, miyokard infarktüsü riskinin % 11 ve ani kardiyak ölüm riskinin % 16

oranında arttığını bulmuşlardır (30). Bir başka çalışmada; yeni tanı alan ve LHRH agonisti kullanan prostat kanserli hastaların 5 yıllık takiplerinde kardiyovasküler mortalite riskinin % 20 arttığı gösterilmiştir (31). Buna rağmen Alibhai ve arkadaşları; ADT ile akut miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölüm arasındaki ilişkiye dair kanıt bulamamışlardır (32). Ayrıca dört randomize kontrollü çalışmanın analizleri sonrasında; ADT ile kardiyovasküler mortalite arasında bir ilişkinin bulunmadığı bildirilmiştir (24). Bu bulgular, ADT alan hastalarda almayanlara göre kardiyovasküler ölüm riskinde hiçbir fark olmadığını gösteren sekiz randomize kontrollü çalışmanın meta analizi ile desteklenmiştir (24). ADT ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkinin ADT'nin metabolik etkileri neden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (24). Bu sebeple ADT'nde metabolik sendrom yönetimi, kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılmasına yardımcı olabilecektir.

2.1.6.4. Cinsel Fonksiyon Bozukluğu

ADT alan hastaların yaklaşık % 90'nında cinsel işlev bozukluğu görülmektedir (24). ADT'ye bağlı olarak testosteron seviyelerin düşmesi sonrasında cinsel istekte ve erektil işlevde azalmalar görülebilmektedir (24). ADT'nin cinsel işlev bozukluğuna yol açan bu olumsuz etkilerinin önlenmesine yönelik seçenekler sınırlıdır (24). Aralıklı ADT ve kısa süreli ADT'nin daha az cinsel işlev bozukluğuna yok açtığı bilinmektedir (7). Fakat bu tedaviler tümör kontrolünün sağlanması için her prostat kanseri hastasında tercih edilememektedir (7). Antiandrojen monoterapisi alan hastalar da LHRH agonisti alan hastalara göre daha az cinsel işlev bozukluğu yaşamaktadır. Fakat antiandrojen monoterapilerinin özellikle metastazik durumlarda LHRH agonisti olmadan tek başına kullanılmaları önerilmemektedir (7). ADT alan hastalarda egzersizin cinsel fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri olabileceği düşünülmektedir. Cormie ve arkadaşları ADT alan prostat kanserli hastalarda yapmış olduğu çalışmada 12 haftalık egzersiz uygulamasının cinsel fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermişlerdir (33).

2.1.6.5. Jinekomasti

ADT alan hastalarda jinekomasti ve meme ağrısı görülebilmektedir. Kombine androjen blokajı uygulanan hastalarda jinekomasti insidansı % 13-22 arasında iken antiandrojen monoterapisi alan hastalarda jinekomasti insidansı % 85'e kadar çıkabilmektedir (7,34). Jinekomasti gelişen hastalar profilaktik tamoksifen kullanımı ve tek fraksiyon profilaktik radyoterapiden fayda görmektedir (7).

2.1.6.6. Yorgunluk

ADT'nin önemli yan etkilerinden biri de yorgunluktur. Yorgunluğu azaltmada en etkili yöntem egzersiz olup; ADT alan hastalarda yorgunluğu önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (35). ADT alan 155 prostat kanseri hastası ile yapılan bir çalışmada; haftada 3 seans olmak üzere 12 haftalık direnç egzersizlerinin yorgunluğu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (7). Yine ADT alan prostat kanseri hastalarında yapılan çalışmalarda; 12 haftalık aerobik ve direnç egzersizi kombinasyonunun yorgunluğu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (36,37).

2.1.6.7. Vazomotor Yan Etkiler

Sıcak basması; yoğun bir sıcaklık hissi olarak tanımlanmakta; bazen ani terleme, gece terlemeleri ve mide bulantısı eşlik edebilmektedir (6). ADT alan hastaların yaklaşık % 80'inde sıcak basmaları görülmektedir (6). Hastaların çoğunda; vücutlarının düşük testosteron seviyesine alışması sonrasında semptomların şiddetinde iyileşmeler görülmekle birlikte bazı hastalarda bu mümkün olmamaktadır (6). Sıcak basmaları olan hastalar için konservatif olarak; gece pencere açık uyumak, soğuk içecekler içmek gibi öneriler yapılmaktadır (6). Randomize kontrollü çalışmalarda venlafaksin, gabapentin ve medroksiprogesteronun semptomların kontrolünde yararlı olabileceği gösterilmiştir (38,39). Diğer bir seçenek olarak akupunkturun da sıcak basmalarını azaltmada etkili olabileceği gösterilmiştir (40). Yine egzersizin sıcak basmalarının sıklığını ve şiddetini azalttığı bilinmektedir. Egzersizin; ADT'nin diğer olumsuz yan etkileri üzerinde de iyileştirmeler sağladığı

göz önüne alındığında, sıcak basması gibi vazomotor semptomları olan hastalara mutlaka önerilmelidir (6).

2.1.6.8. ADT'nin İskelet Kasları Üzerindeki Olumsuz Etkileri

ADT'nin önemli yan etkilerinden biri de kas kütlesinde meydana gelen azalmadır. Bunun sonucunda hastaların kas kuvvetinde ve fiziksel fonksiyonlarında azalmalar görülmektedir (8). ADT'nin iskelet kası üzerindeki bu etkilerinin mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte multifaktöryel olabileceği düşünülmektedir (41). İskelet kası protein sentezini ve yıkımını düzenleyen sinyal yolakları arasındaki denge iskelet kası kütlesi üzerinde belirleyicidir (41). Bu nedenle; ADT'ye bağlı kas kütlesi kaybı, azalmış testosteron seviyeleri sebebiyle protein sentezinde azalmaya ya da protein yıkımında artmaya veya her ikisine birden bağlı olabilmektedir (41). Ayrıca büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme hormonu ve folistatin gibi anabolik yolakları aktive eden faktörlerin düzensizliği; miyostatin gibi kas kütlesinin negatif düzenleyecilerinin aktivasyonu; ubikitin ligaz gibi kas degranülasyonunu düzenleyen yolakların aktivasyonu kas kütlesinin azalmasında etkili olabilmektedir (41). Yine ADT'nin fibroblastlar, kapiller ve motor nöronlar gibi diğer hücreleri etkilemesi mümkündür (41). Fibroblastlar, uydu hücre aktivasyonunda ve kas rejenerasyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Son olarak testosteron baskılanmasının; hem tip 1 hem de tip 2 kas liflerinde kalsiyum duyarlılığını ve tip 1 liflerde maksimum özgül kuvveti azaltarak iskelet kaslarının kasılma özelliklerini olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir (41).

Egzersizin, ADT alan hastaların kardiyovasküler kapasitelerinde ve kas kuvvetinde artışlar sağladığı görülmektedir (24). Direnç egzersizleri ile kombine direnç ve aerobik egzersizler ile bu yan etkilerin geri çevrilebildiği gösterilmiştir (8). ADT'nin başlaması ile beraber, hastaların egzersiz uygulamalarını tedavilerinin bir parçası haline getirmeleri durumunda ise bu yan etkilerin ortaya çıkmasının önüne geçilebilmektedir (8). Newton ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, ADT'nin başlaması ile beraber aynı anda egzersiz uygulamalarının başlanması halinde fiziksel fonksiyonların ve kas kuvvetinin korunmasının yanında iyileşmeler görüldüğünü de bildirmişlerdir (8). Yine aynı çalışmada ADT ile beraber aynı anda egzersiz

uygulamalarına başlamayan hastalarda görülen kas kuvveti ve fiziksel fonksiyon kayıplarının; sonrasında egzersiz ile geri kazanılabildiği görülmüştür (8).

2.2. Sarkopeni

2.2.1. Sarkopeninin Tanımı

EWGSOP, 2018 yılındaki 2. Çalıştayında (EWGSOP2) sarkopeniyi; fiziksel kısıtlılık, düşme, kırık ve mortalite artışı gibi olumsuz sonuçlara yol açabilen, progresif ve jeneralize iskelet kası bozukluğu olarak tanımlamaktadır (10). Bu tanımlama ile sadece kas kütlesinin azalması değil kas fonksiyonundaki kayıpların da sarkopeni kapsamında değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Sarkopeninin olumsuz sonuçlarının tahmin edilmesinde kas kuvveti değerlendirilmesinin kas kütlesine göre daha iyi bir tercih olduğu görülmektedir (10). Ayrıca sarkopeniye tanımlamak için; kas kütlesinin ve kas kalitesinin değerlendirilmesi birtakım teknolojik ve maddi zorluklar içermektedir. Fiziksel performanstaki düşüşlerin sarkopeniye bağlı olumsuz sonuçları öngörmesi sebebiyle fiziksel performans ölçümleri sarkopeninin ciddiyetini belirlemede önemli bir yer tutmaktadır (10).

EWGSOP2 sarkopeni için düşük kas kuvvetini primer parametre olarak göstermektedir (10). Kas kuvveti, kas fonksiyonunun en güvenilir ölçüsüdür. Düşük kas kuvvetinin tespit edilmesi olası sarkopeni olarak değerlendirilmekte; kas kütlesinin azalması ya da kas kalitesinin bozulmasının gösterilmesi ile sarkopeni tanısı doğrulanmaktadır (10). EWGSOP2 sarkopeni tanı kriterlerini şu şekilde belirlemiştir (10);

1- Düşük kas kuvveti
2- Kas kütlesinde ya da kalitesinde azalma
3- Fiziksel performansta düşüş

Bu kriterlerden birinin olması olası sarkopeni, iki kriterin bulunması sarkopeni, üç kriterin bulunması ise ciddi sarkopeni olarak tanımlanmaktadır (10).

2.2.2. Sarkopeninin Gelişimi

Kas kütlesi ve kuvveti, yaşam boyunca değişkenlik göstermektedir. Gençlik ve genç erişkinlik dönemlerinde artttığı, orta yaşta korunduğu sonrasında ise yaşla beraber azaldığı görülmektedir. Genç erişkinlik döneminde, genellikle 40 yaştan önce maksimum seviyelere ulaşmaktadır (10). Elli yaşından sonra alt ekstremite kas kütlesinde yıllık % 1-2, kas kuvvetinde ise yıllık % 1,5-5 kayıplar görülmektedir (10). Sarkopeni gelişiminin ilk aşamalarında bireyler genellikle düşük fiziksel performans parametrelerinin üzerindedirler. Genetik ve yaşam tarzı faktörleri bu süreci hızlandırabilirken; egzersiz ve beslenmenin düzenlenmesi ile süreç yavaşlatılabilmekte hatta tersine dönebilmektedir (10). Sarkopeniyi önlemek veya geciktirmek için; genç yaşlarda kas kütlesi ve kuvveti maksimize edilmesi, orta yaşlarda korunması ve ileri yaşlarda ise kayıpların en aza indirilmesi hedeflenmelidir (10).

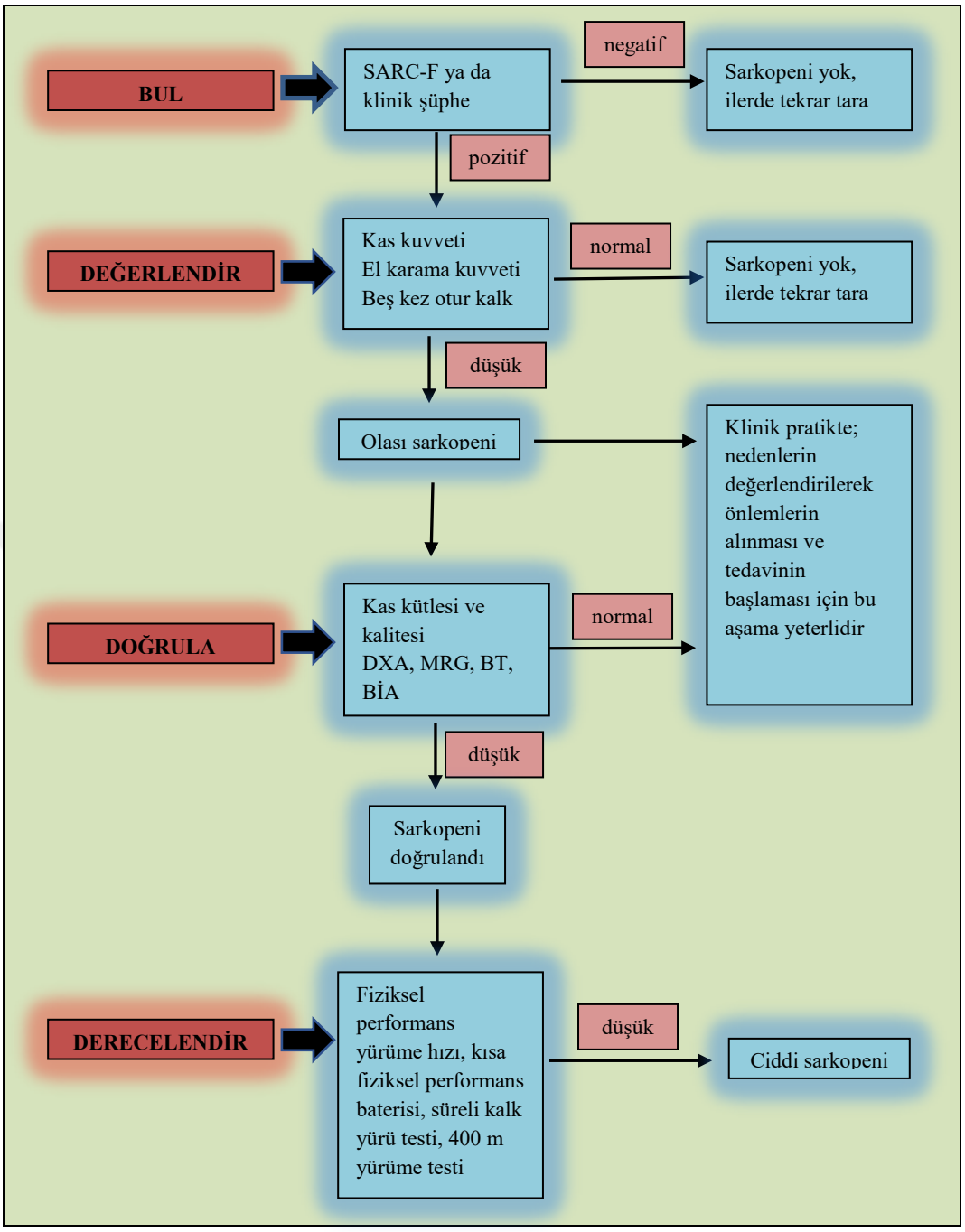
2.2.3. Primer ve Sekonder Sarkopeni

Yaşlanmaya bağlı olarak sarkopeninin görülmesi primer sarkopeni olarak tanımlanmaktadır. Yaşlanma dışı nedenlerle ya da yaşlanmaya ek diğer etkenler ile sarkopeninin görülmesi ise sekonder sarkopeni olarak adlandırılmaktadır. İnflamatuar sistemik hastalıklar, maligniteler, organ yetmezlikleri sekonder sarkopeniye sebep olabilmektedir. Sedanter yaşam tarzı, fiziksel aktiviteyi kısıtlayan hastalıklar ve fiziksel engellilik durumlarında; fiziksel aktivite düzeyinin düşmesi nedeniyle sarkopeni gelişebilmektedir (10). Ayrıca yetersiz enerji ve protein alımı, malabsorbsiyon ve yeme bozukluğu gibi durumlar da sarkopeni gelişimine katkıda bulunmaktadır (10).

2.2.4. Sarkopeninin Belirlenmesi

Klinik pratikte ve araştırmalarda sarkopeninin tanımlanması için birçok test ve araçlar kullanılmaktadır. Klinik pratikte bir hasta; düşme, güçsüz hissetme, kas atrofisi, sandalyeden kalkma zorluğu gibi sarkopeni semptomları ve bulguları gösterdiğinde sarkopeni açısından ileri değerlendirme önerilmelidir (10). EWGSOP2 sarkopeni belirtilerinin saptanması için SARC-F ölçeğinin kullanılmasını

önermektedir (10). SARC-F sarkopeni açısından düşük-orta duyarlılığa ve kas kuvvetinin değerlendirilmesinde ise yüksek özgüllüğe sahiptir (42). Bu sebeple SARC-F çoğunlukla ciddi sarkopenisi olan hastaları tespit etmektedir. SARC-F ölçeği; sarkopeni riskinin taranması için az maliyetli ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir (10). EWGSOP2 klinik kullanımda ve araştırma çalışmalarında Bul-Değerlendir-Doğrula-Derecelendir yöntemini önermektedir (Şekil 1), (10). Bu yöntemle bireylerin öncelikle SARC-F ölçeği ile değerlendirilerek 4 ve üzerinde puan alanların sarkopeni açısından riskli kabul edilmesi önerilmektedir (43). Sarkopeni açısından riskli kabul edilen bireylerin el kavrama kuvveti ya da beş kez otur kalk testi ile kas kuvvetleri değerlendirilmelidir (10). El kavrama kuvvetinin erkekler için 27 < kg, kadınlar için < 16 kg ya da beş kez otur kalk test skorunun 15 saniye (sn)'nin üzerinde olması durumu olası sarkopeni olarak kabul edilmektedir. Klinik uygulamada bu aşamada birey sarkopeni olarak kabul edilip tedavi ve takipleri başlanılmalıdır (10). Sarkopeninin doğrulanması için ise kas kütlesinin ve kalitesinin Dual enerji X-ray absorpsiyometri (DXA), Biyoelektriksel impedans (BİA), MRG ya da BT ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Apendiküler iskelet kas kütlesinin (AİKK) erkeklerde 20 kg'nin kadınlarda ise 15 kg'nin altında olması durumunda sarkopeni tanısı doğrulanmış olarak kabul edilmektedir (10). AİKK'nin boyun karesine oranının (AİKK/boy^2) erkeklerde 7 kg/m^2, kadınlarda 5 kg/m^2 altında olması halinde de sarkopeni tanısı doğrulanabilmektedir (10). EWGSOP2 klinik ve pratik uygulamalarda DXA ile BİA kullanılmasını önerirken; araştırma amaçlı çalışmalarda DXA, MRG ve BT'yi önermektedir (10). Fiziksel performans testleri ile de sarkopeninin ciddiyeti belirlenmektedir. Yürüme hızının ≤ 0,8 m/sn, kısa fiziksel performans baterisi skorunun ≤8, süreli kalk yürü testi skorunun ≥ 20 sn, 400 metre (m) yürüme testini 6 dakika (dk)'dan uzun sürede tamamlaması ya da tamamlayamaması durumunda birey ciddi sarkopeni olarak kabul edilmektedir (10). EWGSOP2'nin sarkopeni için önerdiği sınır değerleri Tablo 3'de özetlenmiştir (10).



Şekil 1. EWGSOP2 Sarkopeni Tanı Algoritması (10)

Tablo 3. EWGSOP2 Sarkopeni sınır değerleri (10)

Test	Erkekler	Kadınlar
Kas Kuvveti		
Kavrama kuvveti	< 27 kg	< 16 kg
Beş kez otur kalk testi	> 15 sn	> 15 sn
Kas Kütlesi		
AİKK	< 20 kg	< 15 kg
AİKK/boy^2	< 7 kg/m^2	< 5,5 kg/m^2
Fiziksel Performans		
Yürüme hızı	≤ 0,8 m/sn	≤ 0,8 m/sn
Kısa fiziksel performans baterisi	≤ 8 puan	≤ 8 puan
Süreli kalk yürü testi	≥ 20 sn	≥ 20 sn
400 m yürüme testi	Tamamlayamama ya da ≥ 6 dk tamamlama	Tamamlayamama ya da ≥ 6 dk tamamlama

AİKK: Apendiküler iskelet kas kütlesi, kg: kilogram, sn: saniye, kg/m^2: kilogram/metrekare, m/sn: metre/saniye

2.2.5. Sarkopeni Parametrelerinin Ölçülmesi

2.2.5.1. Kas Kuvveti

Kas kuvveti, kasın kuvvet uygulayabilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır. İş, uygulanan belirli kuvvete karşı kat edilen mesafe (kuvvet X mesafe) olarak tanımlanırken; kas gücü ise birim zamanda yapılan iş (kuvvet X mesafe/zaman) olarak tanımlanmaktadır. Kas kuvvetinin değerlendirilmesinde az sayıda doğrulanmış teknik bulunmaktadır (10).

2.2.5.1.1. Üst Ekstremite Kas Kuvveti Ölçümü

Kas kuvvetinin değerlendirilmesi için maliyeti az, uygulaması kolay bir yöntem olan el kavrama kuvveti ölçümü kullanılabilmektedir. Düşük kavrama kuvvetinin; fiziksel fonksiyonlarda kısıtlılığı, uzamış hastanede yatış sürelerini, hayat kalitesinde düşüşü ve mortalite artışını öngörmede etkili bir yöntem olduğu gösterilmiştir (10,44).

2.2.5.1.2. Alt Ekstremite Kas Kuvveti Ölçümü

Beş kez otur kalk testi, kuadriceps kas kuvvetinin göstergesi olarak kullanılabilmektedir (10). Oturur pozisyondan başlayan testte katılımcının beş kez kalkma süresi ölçülür. Bu test aynı anda güç ve dayanıklılık gerektirmesine rağmen kas kuvvetinin tahmini için uygulaması kolay bir yöntem olduğundan tercih edilmektedir (10).

2.2.5.1.3. Alt Ekstremite İzometrik Kas Kuvveti Ölçümü

Alt ekstremite için de el kavrama kuvvetinde olduğu gibi el dinamometreleri ile izometrik kuvvet ölçümü yapılabilmektedir. Kullanımının kolay, maliyetinin daha uygun olması sebebiyle klinik pratikte kullanılmaktadır (10). İzokinetik dinamometrelerle de izokinetik ve izometrik kas kuvveti ölçümleri yapılabilmektedir. Özel ekipman ve eğitim gerektirmesi ve maliyetinin daha fazla olması sebebiyle izokinetik dinamometreler klinik pratikten daha çok araştırma çalışmalarında kullanılabilmektedir (10).

2.2.5.2. Kas Kütlesi

Kas kütlesi; iskelet kas kütlesi (İKK), AİKK ya da çeşitli kas gruplarının kesit alanı kullanılarak ifade edilmektedir. Kas kütlesini belirlemek için manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi, dual enerji x-ray absorpsiyometri ve biyoelektriksel impedans gibi çeşitli yöntemler tanımlanmıştır.

2.2.5.2.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Bilgisayarlı Tomografi

MRG ve BT kas kütlesinin belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. MRG ve BT ile kaslardaki yağ infiltrasyonları belirlenerek kas kalitesinin değerlendirilmesi de mümkündür. Fakat yüksek maliyet, kullanımları için eğitimli personel gereksinimi, taşınabilir olmamaları sebebiyle pratikte kullanımları sınırlıdır (10).

2.2.5.2.2. Dual enerji X-ray absorpsiyometri

DXA; FFM ve AİKK'nin belirlenmesinde daha yaygın kullanılmaktadır (10). Ancak farklı markalara ait DXA ölçüm sonuçlarının tutarsız olabileceği unutulmamalıdır. DXA kas kütlesinin belirlenmesi için hem klinik hem de araştırma amaçlı kullanılmaktadır. Vücut ağırlığı arttıkça kas kütlesinin de artacağı göz önüne alındığında İKK ve AİKK'si; AİKK/boy^2, AİKK/kilo ya da AİKK/VKİ şeklinde düzeltilerek de kullanılmaktadır (10). Bu düzeltme yöntemleri için; tercih edilen popülasyona göre hangi yöntemin kullanılması ve her popülasyonda aynı yöntemin kullanılıp kullanılamayacağı konusunda tartışmalar devam etmektedir. DXA hızlı uygulanabilir, tekrar edilebilir ve belirli sınır değerlerinin olması gibi çeşitli avantajlara sahiptir. Fakat taşınılabilir olmadığından yerinde kullanılması gerekmektedir. Ayrıca DXA ölçüm sonuçları, kişinin hidrasyon durumundan etkilenebilmektedir (10).

2.2.5.2.3. Biyoelektriksel impedans

BİA yöntemi de kas İKK ve AİKK'ni belirlemek için kullanılmaktadır. BİA yöntemi kas kütlesini doğrudan ölçmez, vücudun elektriksel iletkenliğine dayanarak tahmini bir kas kütlesi sunar. BİA; DXA ile ölçülmüş olan FFM refaransını kullanarak oluşturulan denklem ile kas kütlesini tahmin etmektedir (10). BİA ölçüm sonuçları da kişinin hidrasyon durumundan etkilenebilmektedir. BİA ekipmanlarının kolay bulunabilen, az maliyetli ve taşınılabilir olmaları sebebiyle kas kütlesinin tahmini için tercih edilebilmektedir (10).

2.2.5.3. Fiziksel Performans

Fiziksel performans; objektif olarak ölçülen hareketle ilişkili vücut fonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Fiziksel performans sadece kasları değil periferik ve santral sinir sisteminin fonksiyonlarını da içermektedir. Bu sebeple kişinin demans, yürüyüş bozukluğu ya da denge bozukluğu gibi eşlik eden problemlerinin olması durumunda fiziksel performans testleri ile değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır (10).

Yürüme hızı; sarkopeni için hızlı oldukça güvenilir ve kolay uygulanabilir bir test olduğundan pratikte yaygın olarak kullanılır. Yürüme hızının; sarkopeni ile ilişkili düşme, bilişsel bozukluk, fiziksel kısıtlılık ve mortaliteyi öngörmede etkili olduğu gösterilmiştir (10). Yaygın olarak 4 m'lik mesafede günlük normal yürüyüş hızının belirlenmesi kullanılmaktadır. EWGSOP2 yürüme hızının 0,8 m/sn'nin altında olmasını ciddi sarkopeni göstergesi olarak ifade etmektedir (10).

Kısa fiziksel performans baterisi; beş kez otur kalk testi, yürüme hızı ve denge testinden oluşan karma bir testtir. Testin puanlamasında maksimum skor 12 olup; 8 ve daha düşük puanlar kötü fiziksel performans olarak değerlendirilmektedir (10).

Süreli kalk yürü testinde; katılımcının sandalyeden oturur pozisyondan kalktıktan sonra 3 m ileride işaretlenmiş noktaya kadar yürüyüp sonrasında geri dönüp yürümeleri ve tekrar oturmaları istenir (10). Testi tamamlama süresinin 20 sn ve üzerinde olması fiziksel performanstaki düşüşü göstermektedir (10).

400 metre yürüme testi, yürüme yeterliliğini ve dayanıklılığı değerlendirir. Bu test için, katılımcılardan her turu olabildiğince hızlı bir şekilde 20 m'lik 20 turu tamamlamaları istenir ve test sırasında iki dinlenme molasına kadar izin verilir (10). Testin 6 dk'dan uzun sürede tamamlanması ya da testin tamamlanamaması fiziksel performanstaki düşüşü göstermektedir (10).

Bu testler fiziksel performansın değerlendirilmesi için kullanılmakta olup; EWGSOP2 kolay uygulanabilir ve sarkopeni ilişkili olumsuz sonuçları öngörmede daha etkili olması sebebiyle yürüme hızının değerlendirilmesini önermektedir (10).

2.3. İrisin

2.3.1. İrisinin Tanımı

İskelet kası; salgıladıkları miyokinler aracılığıyla karaciğer, kemik ve yağ dokusu gibi birçok sistemle etkileşim halindedir (11). İrisin ilk kez Boström ve ark. tarafından tanımlanan; egzersizin metabolizma üzerindeki olumlu etkilerine aracılık ettiği düşünülen, miyositler tarafından salgılanan yeni bir miyokindir (12,15). İrisin; beyaz yağ dokusunun esmerleşmesine aracılık ederek termogenezisi ve enerji

harcamasını artırmaktadır (45). Esmerleşme, beyaz yağ dokusu içerisinde termojenik kahverengi adipositlerin oluşması olarak tanımlanmaktadır (11). Ayrıca irisinin pro-miyojenik ve egzersize yanıt olarak diğer bazı genlerin ekspresyonlarının artmasına aracılık ettiği düşünülmektedir (11). Farelerde; irisin enjeksiyonu sonrasında uydu hücre aktivasyonu ve protein sentezinde artmaya bağlı olarak hipertrofiyi indüklediği gösterilmiştir (11).

2.3.2 İrisinin Sentezi ve Fizyolojisi

Egzersiz, peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPARγ) koaktivatör (PGC1α) ekspresyonunu artırır. PCG1α; kas hücrelerinde mitokondriyal biyogenezi, fonksiyonu ve gen ekspresyonlarını düzenlemektedir (46). PCG1α; fibronektin tip III domain 5 (fibronectin type III domain containing 5, FNDC5) ekpresyonunu ve FNDC5 transmembran proteinin sentezini artırmaktadır (11). FNDC5; bir sinyal peptidi, bir fibronektin III domain, bir hidrofobik transmembran domain ve sitoplazmik alanda bulunan karboksi-terminal domain olmak üzere toplam dört bölüm ve 212 aminoasitten oluşan bir transmembran proteindir (45). FNDC5'in proteolitik bölünmesi, glikolizasyonu ve dimerizasyonundan sonra çoğunluğu fibronektin tip III domainden meydana gelen ve 112 aminoasitten oluşan yeni bir protein olan irisin salınmaktadır (45).

İnsanlarda FNDC5 iskelet kasında ve kas dokusu içeren kalp, dil ve rektum gibi organlarda yüksek oranda bulunmaktadır (15). Pankreas, karaciğer, beyin, mide, böbrek ve akciğer gibi diğer organlarda ise daha az oranlarda FNDC5 ekspresyonu gözlenmektedir (15). İrisinin diğer önemli kaynağı yağ dokusu olup; insanlarda kas dokusunda yağ dokusuna göre 100-200 kat daha fazla FNDC5 ekspresyonu görülmektedir (15). Bu durum irisinin birincil kaynağının yağ dokusu olmadığını düşündürmektedir. Ratlarda yapılan bir çalışmada irisinin çoğunlukla subkutanöz beyaz yağ dokusundaki olgun adipositlerden salındığı görülmekte ve kahverengi yağ dokusunun (KYD) ise FNDC5 ve irisin ekprese etmediği gösterilmiştir (47). Bununla birlikte artan FNDC5 ekpresyonunun FNDC5 protein sentezi artışına ve sonrasında irisin salınımının artmasına karşılık gelip gelmediği bilinmemektedir (45).

BYD ve KYD olmak üzere temel olarak iki tip yağ dokusu tanımlanmaktadır. BYD öncelikle fazla enerjiyi trigliserit olarak depolarken; KYD ise termojenez, enerjinin ısı olarak açığa çıkması ve insulin duyarlılığının belirlenmesinde görev almaktadır (14). KYD'de yağ asitlerinin oksidasyonu sempatik sinir sistemi tarafından norepinefrin ve mitokondriyal uncoupling protein 1 (UCP1) ekpresyonu aracılığıyla düzenlenmektedir (14). UCP1 mitokondriyal membranda protein ayıracı olarak görev yaparak enerjinin ısı olarak açığa çıkmasını ve enerji tüketiminin artmasını sağlamaktadır. Belirli uyaranlar sonrasında BYD'nin içerdiği 'brite' adı verilen adipositler UCP1 ekpresyonlarını artırarak enerjinin ısı olarak açığa çıkması gibi KYD'nin özelliklerini kazanabilirler (14). Bu duruma esmerleşme adı verilmektedir.

2.3.3. İrisinin Dolaşımı

Dolaşımdaki irisin esas olarak karaciğer ve böbrekler yoluyla vücuttan atılmaktadır (45). İnsan serum ya da plazma irisin seviyeleri büyük oranda değişkenlik göstermektedir, bugüne kadar yapılan çalışmalarda serum ya da plazma irisin seviyelerinin 0,01 ng/ml ile 2000 ng/ml arasında değiştiği bildirilmiştir (45). Bu tutarsız sonuçlar nedeniyle irisin seviyesinin belirlenmesinde kullanılan farklı testlerin geçerliği, hatta insanlarda irisinin gerçekten varlığı bile şüphe uyandırmıştır (45). İrisin tayininde kullanılan antikorların FDCN5'in sekresyona uğramayan hidrofobik ve karboksi-terminal domainleri de bağladığı gösterildikten sonra; günümüzde kullanılan ELİSA'larda sadece fibronektin tip III domaini bağlayan antikorlar kullanılmaktadır. Kullanılan yeni antikorlar 'western blot' yönteminde irisinin beklenen moleküler kütlesi olan 12 kDa'dan 35 kDa'ya olan moleküler boyutlarda protein bantlarını tespit etmektedir. Bununla birlikte yeni nesil kitlerin irisinin; glikolize, deglikolize ve dimer formlarını hangi oranlarda tespit ettiği; serum ve plazma örneklerindeki diğer proteinlerle bağlanma oranları tam olarak bilinmemektedir (45). Bugüne kadar yapılan çalışmaların % 90'nında Phoenix Pharmaceuticals EK-067-52, Phoenix Pharmaceuticals EK-067-29 ve Adipogen AG-45A-0046EK-k101 kitlerinin kullanıldığı görülmektedir (45).

2.3.4. İrisinin Regülasyonu

PGC1α'nın mitokondriyal biyogenez ve fonksiyon ile gen ekpresyonunu düzenlediğinden daha önce bahsetmiştik. PGC1α ekpresyonunun önemli tetikleyicilerinden biri egzersiz olduğundan birçok çalışmada egzersizin irisin sekresyonu üzerine etkisi araştırılmış fakat çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (45). Çalışmaların çoğunda ise egzersiz sonrasında irisin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (45). Antrenmansız kadınlarda yapılan bir çalışmada; akut vibrasyon egzersizi sonrasında irisin seviyelerinde % 9,5 artış gösterilmiştir. Aynı katılımcıların 6 haftalık egzersiz programını takiben akut egzersiz sonrasında irisin seviyelerinin % 18,1 arttığı bildirilmiştir. Fakat katılımcıların 6 haftalık egzersiz program sonrasında istirahat halindeki irisin seviyelerinin başlangıca göre değişmediği gösterilmiştir. Bu durum akut egzersizin kastan irisin salınımının tetiklediğini göstermektedir (48). Yapılan farklı çalışmalarda; 3-60 dk arasında değişen egzersiz seansları sonrasında irisin piklerinin görüldüğü ve egzersiz sonrası 6. saatte irisin seviyelerinin başlangıç seviyesine döndüğü gösterilmiştir (45). Altı ile 52 hafta arasında değişen kronik egzersiz programlarının ise irisin seviyesini değiştirmediği gösterilmiştir (45). Kronik egzersiz sonrasında irisin seviyelerinin artmaması FNDC5 ekpresyonunda ve kastan irisin salınımında zamana bağlı değişiklikler olabileceğini düşündürmektedir. Akut egzersiz tipinin de irisin seviyesi üzerine etkili olabileceği düşünülmekle birlikte; aerobik, direnç ve yüksek ağırlık egzersizlerinin hepsinde irisin artışları gösterilmiştir (45). Bunların ışığında; insan çalışmalarından elde edilen çoğu kanıt akut egzersizin irisin seviyesini artırdığını göstermektedir. Son olarak; soğuğa maruz kalma muhtemelen titremeye bağlı olarak kas kasılması sonrasında irisin seviyelerini artırmaktadır (45).

PGC1α'nın FNDC5 ekspresyonunu artırmasına ek olarak; egzersiz sonrasında hücre içi ATP azalmasının da FNDC5 sentezini ve irisin salınımı tetikleyebileceği düşünülmektedir (45). Tersine; transforming growth faktör β (TGF β) efektör protein SMAD3'ün irisin salınımını baskılayabileceği düşünülmektedir (45).

3. METARYEL VE METOD

3.1. Araştırma Grubu

Bu araştırmaya, Ağustos 2020 ile Ocak 2021 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Üroloji Polikliniği'ne başvuran prostat kanseri tanılı hastalar ve kanser tanısı olmayan bireyler gönüllülük esasına dayalı olarak dahil edildi. Çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 13/02/2020 tarihli 38 sayılı kararıyla onaylandı. Sonrasında T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan gözlemsel ilaç çalışması için izin alınmış olup, 28/03/2020 tarih ve 66175679-514.05.01-E.77764 sayılı yazısı ekte sunulmuştur (Ek 1). Çalışmaya 50 yaş üzeri prostat kanseri tanılı ve kontrol grubu için herhangi bir kanser tanısı almamış toplam 59 birey dahil edildi.

Dışlama kriterleri;

1. Kemoterapi almış ya da alıyor olmak,
2. Radyoterapi almış ya da alıyor olmak,
3. Fonksiyonel testleri yapamayacak durumda olmak,
4. Anket sorularını cevaplamada iletişim problemi yaşamak,
5. Yaşı 50 yıldan küçük olmak idi.

Prostat kanseri evresinin sarkopeniye, alt ekstremite fonksiyonlarına ve serum (plazma) irisin düzeyine etkisinin araştırılması için lokal prostat kanseri ve lokal ileri prostat kanseri hastalarının farklı gruplarda değerlendirilmesi planlandı. Sonrasında ADT'nin sarkopeniye, alt ekstremite fonksiyonlarına ve serum (plazma) irisin düzeyine etkisinin araştırılması için lokal ileri prostat kanseri tanılı hastalar ADT alanlar ve ADT almayanlar olarak farklı gruplarda değerlendirmeye alındı. Sonrasında ADT alma süresinin sarkopeniye, alt ekstremite fonksiyonlarına ve serum (plazma) irisin düzeyine etkisinin araştırılması için katılımcıların 6 aydan az süredir

ADT alanlar ve 18 aydan fazla süredir ADT alanlar olmak üzere 2 ayrı grupta değerlendirilmesi planlandı. Sonuç olarak çalışmaya 5 ayrı grupta katılımcının dahil edilmesi planlandı.

Grup 1: Sağlıklı kontrol (n=16),

Grup 2: Lokal prostat kanseri tanılı, prostatektomi yapılmış ADT almayan hastalar (n=16),

Grup 3: Yeni tanı alan, lokal ileri evre prostat kanseri tanılı, prostatektomi yapılmış/yapılacak ve ADT öncesi dönemde olan hastalar (n=16),

Grup 4: Lokal ileri evre prostat kanseri tanısıyla prostatektomi yapılmış ve 6 aydan az süredir ADT alan hastalar (n=16),

Grup 5: Lokal ileri evre prostat kanseri tanısıyla prostatektomi yapılmış ve 18 aydan fazla süredir ADT alan hastalar (n=16) olacaktır.

Çalışma için belirlediğimiz grup kriterlerine uyan katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildi ve gönüllü olarak çalışmaya katılmak isteyenlere 'Aydınlatılmış Onam Formu' imzalatıldı (Ek 2). Katılımcıların on iki saatlik açlık sonrasında; saat 08:00-10:30 arasında antekubital venden venöz kan alım iğnesiyle 2 hemogram tüpüne ve 2 biyokimya tüpüne kan alımı gerçekleştirildi. Hemen sonrasında katılımcılar aç iken biyoempedans yöntemi ile vücut kompozisyon analizi (Tanita Body Fat Analyser, Model BC 418) ile yapıldı. Kan örneklerinin alınması ve vücut kompozisyon analizlerinin yapılmasının ardından; katılımcıların yeme içmesine izin verildi, öğünden iki saat sonra tok oldukları dönemde fonksiyonel testler ve anketler uygulandı.

3.2. Numunelerin Alınışı ve Hazırlanması

Çalışmaya dahil edilen hastalardan; on iki saat açlıktan sonra saat 08:30-10:30 arasında jelli kan alma tüplerine ve etilendiamintetraasetikasit içeren (EDTA) kan alma tüplerine venöz kan örnekleri alındı. Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum ve plazma numuneleri ayrıldı. Serum numunelerinde insülin testi elektrokemilüminesans immunoassay yöntem (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Almanya); TSH, total PSA, total testosteron, östradiol

testleri kemilüminesans immunoassay yöntem ile (Beckman Coulter DXI 800, Beckman Coulter, ABD); glikoz, üre, kreatinin, CPK, LDH, ALT, AST, kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol testleri spektrofotometrik yöntem ile üretici firmaların talimatları doğrultusunda çalışıldı. Tam kan örneğinden tam kan sayım analizi Beckman Coulter UniCel DxH 800 hematoloji analizöründe (Beckman Coulter, ABD), sedimentasyon analizi Vision C otomatize sedimentasyon cihazında, (Yhlo Biotech, Çin) gerçekleştirildi.

Tüm çalışmalar tamamlandıktan sonra kalan numuneler üç serum ve iki plazma olacak şekilde ependorf tüplerine ayrılarak; serbest testosteron ve irisin düzeylerinin çalışılması için 80°C'de çalışma gününe kadar saklandı.

Kullanılan gereç ve cihazlar

1. Buzdolabı ve derin dondurucu -80°C (Kirsch Bosch, Almanya)

2. Santrifüj cihazı (Nüve NF 1200 R, Türkiye)

3. Santrifüj cihazı (Eppendorf 5415 R, Almanya)

4. Otomatik pipetler (Ependorf, Almanya), (Gilson, Fransa)

5. ELISA plate yıkayıcı (Bio-tek marka ELx 50 model otomatik strip yıkayıcı, ABD)

6. ELISA okuyucu (Rayto RT-6000 Microplate Reader, Çin)

7. Vorteks cihazı (Nüve NM 100, Türkiye)

8. Sedimentasyon cihazı (Vision C instrument, Yhlo Biotech, Çin)

9. Tam kan sayım analizi cihazı (Beckman Coulter UniCel DxH 800, Beckman Coulter, ABD)

10. Hormon cihazları (Roche Cobas 6000, Roche Diagnostics, Almanya ve Beckman Coulter Unicel DxI 800, Beckman Coulter, ABD)

11. Biyokimya otoanalizörü (Beckman Coulter AU 5800, Beckman Coulter, ABD)

12. Jelli kan alma tüpü (BD Vacutainer® SST™ Tubes, 5 mL, 13 x 100 mm, ABD)

13. EDTA içeren kan alma tüpü (BD Vacutainer K2EDTA Blood Collection Tubes, 2 mL, 13 x 75 mm, ABD)

3.3. Fonksiyonel Testler ve Ölçümler

3.3.1. Boy Uzunluğunun Ölçülmesi

Katılımcıların boy uzunlukları mekanik boy ölçerli erişkin terazisi (SECA 700, Almanya) ile ölçüldü (Resim 1). Boy ölçümleri çıplak ayakla, dik pozisyonda ve nefes verme sonrasında yapıldı. Katılımcıların boy uzunlukları cm cinsinden kaydedildi.

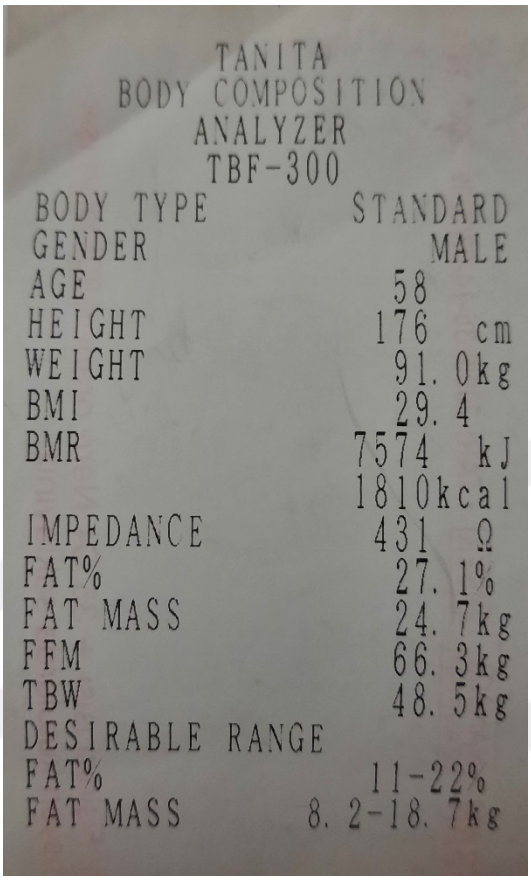


Resim 1. Mekanik boy ölçerli erişkin terazisi

3.3.2. Vücut Kompozisyon Analizi

Vücut kompozisyonunun (vücut ağırlığı, vücut yağ oranı, yağsız kütle oranı vb.) belirlenmesi için biyoempedans yöntemi (Tanita Body Fat Analyser, Model BC 418) kullanıldı (49). Katılımcılar kan verme işlemini tamamladıktan sonra henüz aç iken boy, vücut ağırlığı ölçümü ve vücut kompozisyon analizine tabi tutuldu. Analiz için cihaza katılımcının boy uzunluğu cm cinsinden, yaşı yıl olarak, cinsiyeti erkek olarak kaydedildi. Sonrasında katılımcı çıplak ayakla cihazın metal okuyucusu ayak tabanına oturacak şekilde bastırıldı ve vücut kompozisyon analizi yapıldı. Analiz

sonrasında katılımcının vücut yağ oranı, vücut yağ kütlesi, FFM, total kemik kütlesi ve VKİ belirlendi (Resim 2).



Resim 2. Biyoempedans yöntemi ile vücut kompozisyon analizi

3.3.3. Beş Kez Otur Kalk Testi

Katılımcılar kan örneklerinin alınması ve vücut kompozisyon analizlerinin yapılmasının ardından tok oldukları dönemde fonksiyonel testlere geçildi. Bu test ile katılımcıların alt ekstremite kas kuvveti değerlendirildi. Katılımcılar kollarını çaprazlayarak göğüslerinde birleştirdi ve kollarından destek almadan standart yükseklikteki bir sandalyeden 5 kez kalkıp oturmaları istendi. Katılımcılara sandalyeden kalktıkları pozisyonda dizlerinin tam ekstansiyona gelmesi, oturdukları

pozisyonda ise sırtlarının tam olarak sandalyeye yaslamamaları gösterildi. Sonrasında katılımcılara gösterilen pozisyonda oturmaya ve kalkmaya uyum sağlayana kadar deneme yapmalarına izin verildi, uyum sağladıktan sonra teste geçildi. Test esnasında sandalyenin kaymasını engellemek amacıyla testi uygulayan araştırmacı sandalyeyi arkadan tuttu (Resim 3). Katılımcıdan yapabildiği kadar hızlı bir şekilde 5 kez oturup kalkması istendi. Test oturur pozisyonda başlatıldı ve beşinci kez kalkışının bitmesi ile test sonlandırıldı. Katılımcının oturur pozisyonda teste başlamasından beşinci kalkışının sonlanmasına kadar olan süre sn cinsinden kaydedildi (50).



Resim 3. Beş kez otur kalk testi

3.3.4. Fonksiyonel Uzanma Testi

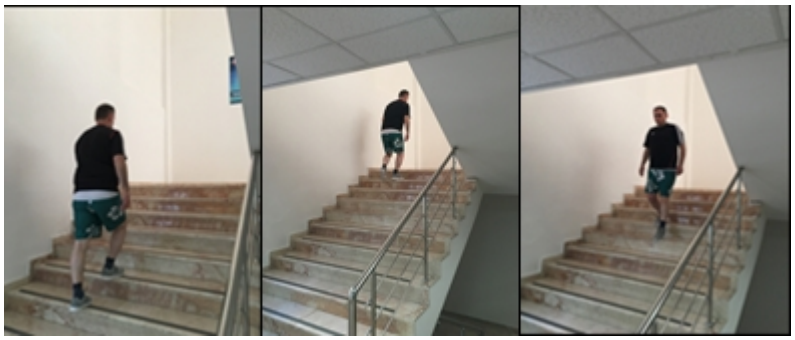
Bu test ile katılımcıların fiziksel performans parametrelerinden denge fonksiyonu değerlendirildi. Katılımcı ayakta dik durur pozisyonda iken dominant kolunu 90° fleksiyona getirip dirseği tam ekstansiyonda iken elini yumruk yaparak duvara paralel şekilde kolunu uzattıktan sonra 3. metakarpal eklemin hizası işaretlendi. Sonrasında adım atmadan ve dengesini kaybetmeden uzanabildiği kadar duvara paralel olarak öne uzanması istenerek uzanabildiği son nokta işaretlendi. (Resim 4). Başlangıç pozisyonu ve bitiş pozisyonu arasındaki mesafe cm cinsinden kaydedildi (51). Bu test 3 kez tekrar edildi ve test esnasında katılımcının adım atması, dengesini kaybetmesi, duvardan destek alması ya da duvarla temas etmesi halinde test tekrarlandı (52).



Resim 4. Fonksiyonel Uzanma Testi

3.3.5. Merdiven İnip Çıkma Testi

Katılımcılardan basamak yükseklikleri 16-20 cm arasında olan 9 kat merdiveni çıkıp inmeleri istendi ve bu süre saniye (sn) cinsinden kaydedildi (53,54). Katılımcıların test esnasında baston kullanmalarına ya da merdiven korkuluklarından destek almalarına izin verildi (Resim 5).

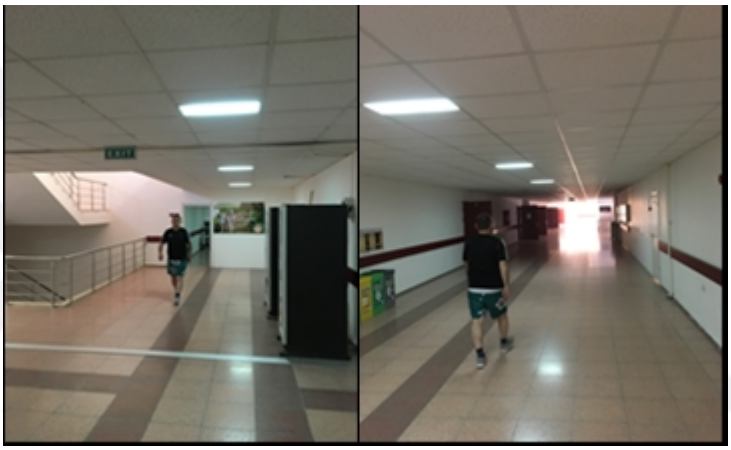


Resim 5. Merdiven inip çıkma testi

3.3.6. Altı Dakika Yürüme Testi

Katılımcıların fonksiyonel egzersiz kapasitelerinin belirlenmesi için 6 dakika yürüme testi Amerikan Toraks Derneği'nin kılavuzlarında belirttiği şekilde uygulandı (55). Kapalı düz bir koridorda, 6 dakika boyunca katılımcıdan yürümesi istendi ve süre sonunda yürüdüğü mesafe metre cinsinden kaydedildi. Koridorda 40

metrelik mesafe iki tane koni yardımıyla işaretlendi ve katılımcı bu iki koni arasında 6 dakika boyunca yürüdü. Altı dakikanın sonlanmasına 15 sn kala katılımcıya testin sonlanmasına az kaldığı ve 'bitti' komutu verdiğimizde durması söylendi. Testin bitmesiyle katılımcının bulunduğu nokta işaretlenerek toplam yürüme mesafesi hesaplandı. Katılımcının yürüme hızını etkileyecek sözel ve diğer eylemler uygulama esnasında kullanılmadı. Sadece katılımcıya her birer dakika arayla kalan süre hatırlatıldı. Test sırasında katılımcının göğüs ağrısı, nefes darlığı, terleme ya da başka herhangi bir semptom hissetmesi halinde test sonlandırıldı.



Resim 6. Altı Dakika Yürüme Testi

3.3.7. Yürüme Hızı

Katılımcının yürüme testine başladığı noktanın iki metre ve altı metre ilerisine işaret konularak bu dört metreyi yürüdüğü süre sn cinsinden kaydedildi. Katılımcının yürümeye başladıktan iki metre sonrasında işaretli noktadan geçerken süre hesaplamasına başlanarak yürümenin akselerasyon fazı için yeterli zaman verilmiş oldu. Sonrasında dört metre katılımcının yürüdüğü süreye (sn) bölünerek m/sn cinsinden yürüme hızı hesaplandı (10).

3.3.8. İzokinetik Dinamometre ile Alt Ekstremite İzometrik Kas Kuvvet Ölçümü

Katılımcıların alt ekstremite izometrik kas kuvveti testleri izokinetik dinamometre (Isoforce, Tur Kınetics, Almanya) ile yapıldı. Test yapılmadan önce katılımcıya test hakkında bilgi verildi. Sonrasında katılımcı izokinetik dinamometreye alındı ve lazer işaretleyici yardımıyla diz eklemine test için ideal pozisyon verildi. Cihaz üzerindeki kemerler yardımıyla pelvis üzerinden, omuzlardan ve diğer diz eklemi üzerinden katılımcının stabilizasyonu sağlandı (Resim 7). Teste başlamadan önce mekanik koruma kilitleri katılımcının eklem hareket açıklığına uygun olarak ayarlandı. Test, diz 60 derece fleksiyonda iken 5 sn sürdürülen, 3 kez izometrik hamstring kasılması ve 2 kez izometrik kuadriceps kasılması olacak şekilde toplam 5 tekrar şeklinde uygulandı (56).



Resim 7. İzokinetik Dinamometre ile İzometrik Kas Kuvveti Ölçümü

3.4. Kullanılan Anketler ve Ölçekler

3.4.1. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (UFAA)

Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (UFAA) bireylerin fiziksel aktivite düzeyini belirlemek için geliştirilmiş olup; ülkemizde geçerlik ve güvenirlik çalışması Karaca ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (57,58). Anketin kısa formu

yedi sorudan oluşmakta ve son bir hafta içinde şiddetli, orta şiddetli, yürüme ve oturarak geçirilen süreler hakkında bilgi sağlamaktadır (Ek 3). Şiddetli, orta şiddetli ve yürüme ile geçirilen gün sayılarının; bu aktivitelerde geçirilen ortalama süre (dk) ve aktivite çeşitlerinin MET katsayıları ile çarpılması sonrasında kısa formun skoru MET-dk/hafta olarak hesaplanır. Oturma ile geçirilen süre skorlamada kullanılmaz. Aktivitelerin şiddetlerine göre oluşturulan MET katsayıları;

Şiddetli Fiziksel Aktivite = 8,0 MET
Orta Şiddetli Fiziksel Aktivite = 4,0 MET
Yürüme = 3,3 MET
Oturma = 1,5 MET

MET katsayıları, aktivitenin yapıldığı gün sayısı ve aktivitenin süresi çarpılarak MET-dk/hafta skoru hesaplanmaktadır.

Örneğin son bir hafta içinde 2 gün ortalama 40 dakika şiddetli fiziksel aktiviteye, 4 gün 30 dk orta şiddette fiziksel aktiviteye ve 6 gün 25 dk yürüyüş yapan birisi için MET-dk/hafta skoru;

2 X 40 X 8 = 640 MET-dk/hafta şiddetli fiziksel aktivite
4 X 30 X 4 = 480 MET-dk/hafta orta şiddetli fiziksel aktivite
6 X 25 X 3,3= 495 MET-dk/hafta yürüme
640 + 480 + 495 = 1615 MET-dk/hafta toplam haftalık MET skoru
Şiddetli MET-dk/hafta = Şiddetli aktivite yapılan gün sayısı X şiddetli aktivite dakikası X 8.0

Orta şiddetli MET-dk/hafta = orta şiddetli aktivite yapılan gün sayısı X orta şiddetli aktivite dakikası X 4.0

Yürüme MET-dk/hafta = yürüme gün sayısı X yürüme dakikası X 3.3

Toplam, MET-dk/hafta = (şiddetli + orta şiddetli + yürüme) MET-dk/hafta

Çalışmaya katılan bireylerin aktivite düzeyleri UFAA ile belirlendi.

3.4.2. SARC-F Skalası

Çalışmaya katılan bireylerin sarkopeni riskinin belirlenmesi için SARC-F skalası kullanıldı. EWGSOP2 sonrasında SARC-F ölçeğinin sarkopeni riskinin belirlenmesi için tarama amaçlı kullanılması uygun görülmüştür (10). Ölçek; kuvvet durumu, yürümede zorlanma derecesi, sandalyeden kalkarken zorlanma derecesi, merdiven çıkarken zorlanma derecesi ve son bir yılda kaç kere düşüldüğünü sorgulayan 5 adet sorudan oluşmaktadır (Ek 4). Toplamda 0 ile 10 arasında ölçek skoru ortaya çıkmakta olup 4 ve üzeri skorlar sarkopeni açısından riskli olarak değerlendirilmektedir (43). Dört ve üzeri skora sahip bireyler için sarkopeni açısından ileri değerlendirme önerilmektedir (10). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2017 yılında Bahat ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (59).

3.4.3. Yorgunluk Şiddet Ölçeği

Kanser tedavisi alan kişilerde hem tedaviye hem de fonksiyonel kayıplara bağlı yorgunluk sık görülmektedir. Katılımcıların yorgunluk şiddetini belirlemek için Yorgunluk Şiddeti Ölçeği (YŞÖ) kullanıldı. Yorgunluk Şiddet Ölçeği toplam 9 adet sorudan oluşmaktadır. Her bir soru için ‘0 hiç katılmıyorum, 7 katılıyorum’ olmak üzere 0 ila 7 arasında puan verilerek uygulanmıştır (Ek 5). Toplam puan 0 ila 63 arasında değişmekte olup, toplam skorun 9’a bölünmesi sonrasında 4 ve üzeri skorlar şiddetli yorgunluğu göstermektedir (60). YŞÖ skorunun düşük olması yorgunluk şiddetinin o kadar düşük olduğunu göstermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2007 yılında Armutlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (61).

3.4.4. SF-36 Yaşam Kalite Ölçeği

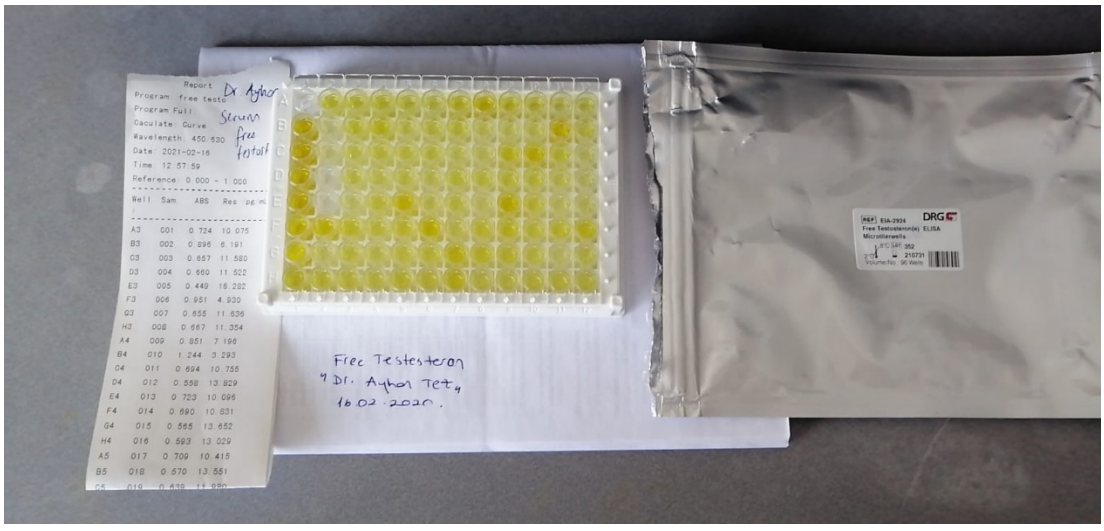
Çalışmaya katılan gönüllülerin yaşam kaliteleri SF-36 yaşam kalitesi ölçeği ile belirlendi. SF-36 ölçeği; fiziksel fonksiyonellik (FF) (sağlık sorunları nedeniyle fiziksel aktivitede kısıtlanma), fiziksel rol güçlüğü (FRG) (sağlık sorunları nedeniyle günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma), genel ağrı durumu (GAD), genel sağlık

algısı (GSA), emosyonel rol güçlüğü (ERG) (duygusal sorunlar nedeniyle günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma), mental sağlık (MS), sosyal işlevsellik (Sİ) ve canlılığı (C) sorgulayan 8 alt birimden ve toplam 36 sorudan oluşmaktadır (Ek 6). Ölçek skorlaması sonrasında her alt birim 0-100 arasında puanlanmakta, düşük puanlar sağlıktaki bozulmayı gösterirken yüksek puanlar sağlıkta daha iyi düzeyleri göstermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1999 yılında Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (62).

3.5. Biyokimyasal Analizler

3.5.1. Serbest Testesteron Çalışma Prensibi

Serum serbest testesteron düzeylerinin kantitatif ölçümü kompetetif enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile ticari kitin (Free Testesteron ELISA, DRG Instruments GmBH, Almanya; katalog no: EIA-2924) prosedürüne uygun olarak gerçekleştirildi (Resim 8). Altı standart (0 pg/ml, 0,2 pg/ml, 1 pg/ml, 4 pg/ml, 20 pg/ml, 100 pg/ml) çift çalışılarak bu konsantrasyonlara karşılık gelen 450 nm'de (630 nm'ye karşı) optik dansite verileri alındı. Standartların optik dansite-konsantrasyon grafiği çizildi ve tüm numunelerin konsantrasyonları bu grafikten yararlanılarak hesaplandıktan sonra sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi.



Resim 8. Serbest Testosteron Analizi

3.5.2. İrisin Çalışma Prensibi

Plazma irisin düzeylerinin kantitatif ölçümü kompetetif enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile ticari kitin (Irisin, Recombinant ELISA, Phoenix Pharmaceuticals; katalog no: EK-067-29) prosedürüne uygun olarak gerçekleştirildi (Resim 9). Beş standart (0,1 ng/ml, 1 ng/ml, 10 ng/ml, 100 ng/ml, 1000 ng/ml) çift çalışılarak bu konsantrasyonlara karşılık gelen 450 nm'de optik dansite verileri alındı. Standartların optik dansite-konsantrasyon grafiği çizildi ve tüm numunelerin konsantrasyonları bu grafikten yararlanılarak hesaplandı. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.



Resim 9. Plazma İrisin Analizi

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın güç analizi GPower 9.1.2 (Universitaet Kiel, Germany) programı ile gerçekleştirildi. Güç analizinde kullanılmak üzere araştırmamızın sonunda elde edilen verilerden pilot çalışma yapılarak kontrol grubu ve prostat kanseri hastalarının irisin değerleri belirlendi. Test ailesi olarak t-testi ve istatistiksel test olarak Mann-Whitney U yöntemi seçildi. Her iki gruba ait ortalama ve standart sapma değerleri ile etki büyüklüğü 0,88 olarak hesaplandı. Tek yönlü analiz için hata payı %5 ve güç

değeri %90 alınarak kontrol ve çalışma grubu için örneklem büyüklüğü 24+24=48 hasta olarak belirlendi. Planlanan çalışma süresi içerisinde çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan hastalar dahil edilerek çalışmanın gücü artırıldı. Kontrol grubu 21 ve prostat kanseri grubu 38 olmak üzere çalışma toplam 59 kişi ile tamamlandı.

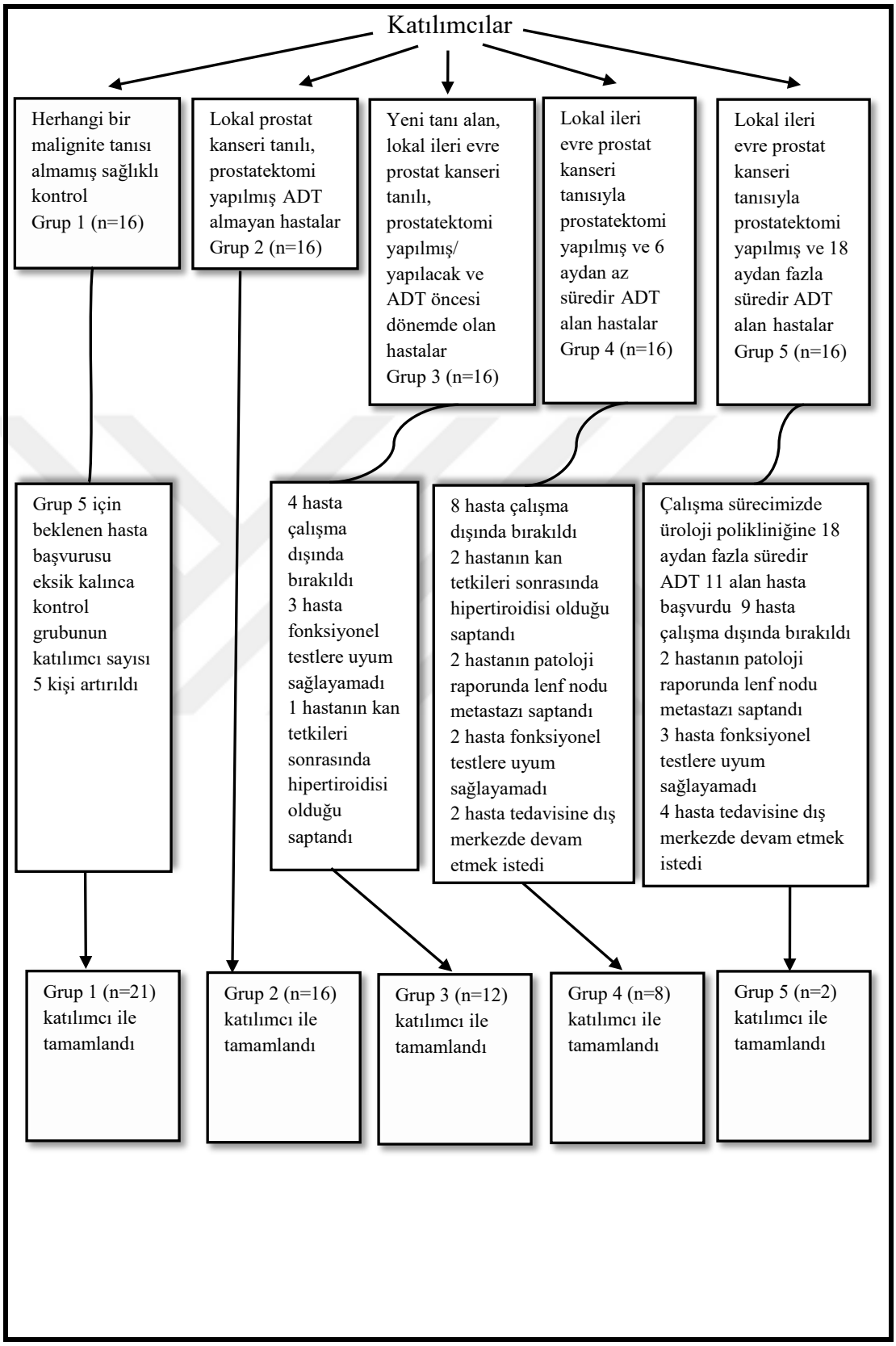
Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 20.0 (IBM Inc, Chicago, Il, USA) programı ile gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler sayısal ölçümler için ortalama±SS veya (medyan; min-maks), kategorik değişkenler frekans (yüzde oranı) olarak sunuldu. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile analiz edildi. Ancak izometrik test ve biyokimya ölçümlerinin normal dağılmadığı görüldü. Bu nedenle, analizlerde parametrik olmayan yöntemler kullanıldı. Çoklu bağımsız gruplara göre yapılan karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis yöntemi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin tespit edilmesi için Monte Carlo düzeltmeli ki-kare analizi, sayısal değişkenlerin arasındaki ilişkilerin tespit edilmesi için Spearman’s Rho Korelasyon analizi kullanıldı. Çalışmanın tamamında tip-I hata oranı %5 alınarak $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

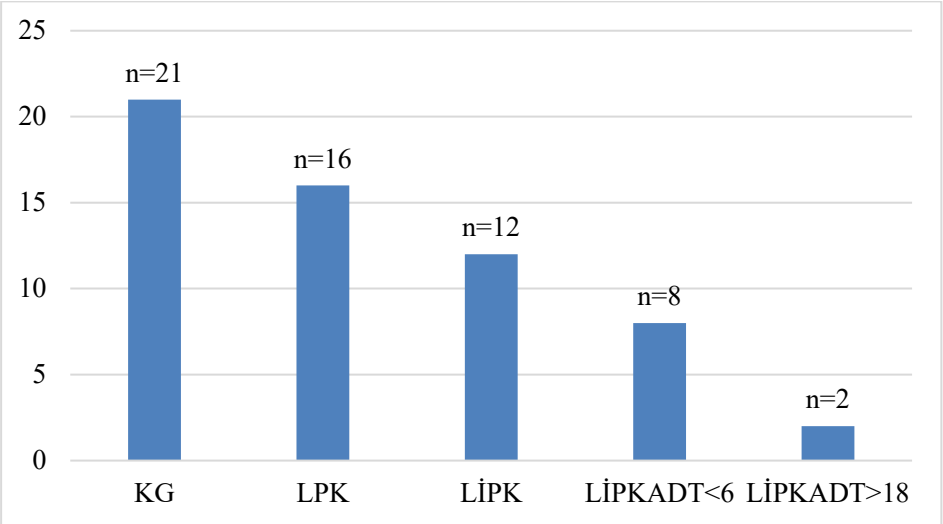
4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya toplam 80 katılımcı dahil edildi. Katılıcılardan; fonksiyonel testlere uyum sağlayamayan, kan tetkikleri sonrasında hipertiroidisi saptanan, patoloji raporu sonrasında lenf nodu metastazı saptanan ve tedavisine dış merkezde devam etmek isteyenler olmak üzere toplam 21 katılımcı çalışma dışında bırakıldı (Şekil 2). Sonrasında 59 katılımcı ile çalışma tamamlandı. Katılımcıların yaklaşık üçte birini (%35,6; n=21) kontrol grubu (KG) oluşturmaktaydı. Geriye kalan 38 katılımcı prostat kanseri hastası olup bir kısmı (n=10) ADT almaktaydı. Hastaların %27,1'i (n=16) ADT almayan lokal prostat kanseri (LPK), %20,3'ü (n=12) ADT almayan lokal ileri prostat kanseri (LİPK) hastalarıydı. ADT tedavisi alan hasta sayısı 10 olup; 8 hasta 6 aydan daha az süredir ADT tedavisi (LİPKADT<6) almaktaydı, 2 hasta ise 18 aydan daha fazla ADT tedavisi (LİPKADT>18) almaktaydı (Grafik 1).

Şekil 2. Katılımcı Şeması



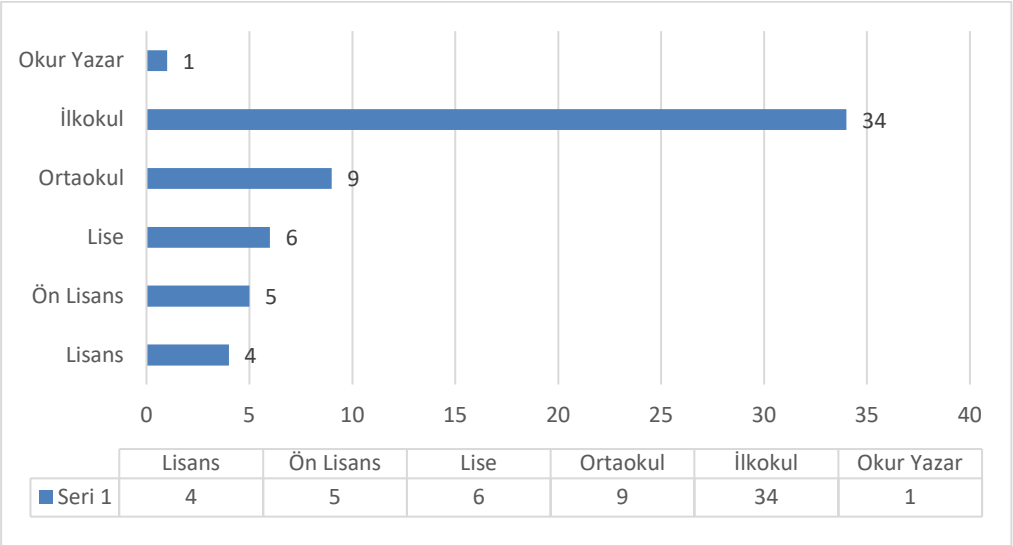
Grafik 1. Katılımcıların Dağılımı



KG: kontrol grubu, LPK: lokal prostat kanseri, LİPK: lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT<6: 6 aydan az süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT>18: 18 aydan fazla süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların tamamı dominant ekstremite olarak sağ tarafını kullanmaktaydı. Katılımcıların büyük bir bölümü (%57,6, n=34) ilkokul mezunu, bir hasta okur-yazar olup bir okul bitirmemiş idi. Ortaokul mezunu oranı %15,3 (n=9), lise mezunu %10,2 (n=6), ön lisans mezunu % 8,4 (n=5) ve lisans mezunu oranı % 6,7 (n=4) idi (Grafik 2). Katılımcıların büyük çoğunluğunda (%74,6) kronik hastalık mevcuttu. Katılımcıların yarıya yakınına (%49,2) prostatektomi yapılmamıştı. Geriye kalan katılımcıların yarıdan fazlasında (%33,9) prostatektomi ve %16,9'una ise TUR-P yapılmıştı.

Grafik 2. Katılımcıların Eğitim Düzeyleri



Çalışmaya alınan katılımcıların yaş ortalaması 65,01±5,81 yıl idi, en büyük yaş 76 ve en küçük yaş ise 54 yıl olarak belirlendi. Hastaların boy uzunluğu ortalaması 169,23±6,43 cm ve ağırlık ortalaması 83,98±12,53 kg olarak bulundu. Buna göre, VKİ ortalaması 29,31±4,09 kg/m^2 olarak hesaplandı (Tablo 4).

Katılımcıların %13,6'sı sigara kullanmakta olup, sigara kullanımını bırakan hastaların oranı daha yüksek idi (%35,6). Sigara kullanımı, LİPK ve LİPKADT<6 gruplarında daha yüksek oranlarda görülmesine rağmen gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (p=0,399). Sigara kullanım öyküsü olan katılımcıların sigara içme öykülerinin ortalama 35,68±23,81 pk/yıl (30; 10-110) olduğu görüldü. LİPK grubunda ise sigara öyküsü 40 pk/yıl medyan değerine sahip bulundu. Diğer gruplarda daha düşük sigara kullanım öyküsü gözlendi. Katılımcıların %10,2'si alkol kullanmaktaydı ve KG'de alkol kullanımı biraz daha yüksek orana sahip bulundu ancak alkol kullanımı açısından gruplar arasında fark gözlenmedi (p=0,223), (Tablo 4).

Katılımcıların eğitim düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (p=0,357). İlkokul mezunlarının oranı KG ve LİPKADT<6 gruplarında biraz daha yüksek bulundu. Ortaokul mezunu LİPKADT>18 grubunda, lise mezunu oranı ise LİPK grubunda daha yüksek bulundu. Lisans ve ön lisans mezunları ise LİPKADT<6 grubunda daha yüksek oranda gözlendi (Tablo 4).

LİPKADT>18 grubunda yaş ortalaması daha yüksek bulundu fakat hastaların oransal ölçekli tüm demografik özellikleri çalışma grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplar Arası Demografik Verilerin Karşılaştırılması

	KG	**LPK**	**LİPK**	**LİPKADT<6**	**LİPKADT>18**	
	N (%)	**N (%)**	**N (%)**	**N (%)**	**N (%)**	***p***
Eğitim düzeyi						
Okur-yazar	1 (4,8)	0	0	0	0	*0,357*
İlkokul	14 (66,7)	8 (50,0)	7 (58,3)	5 (62,5)	0	
Ortaokul	2 (9,5)	3 (18,8)	1 (8,3)	1 (12,5)	2 (100,0)	
Lise	2 (9,5)	2 (12,5)	2 (16,7)	0	0	
Ön lisans	1 (4,8)	2 (12,5)	1 (8,3)	1 (12,5)	0	
Lisans	1 (4,8)	1 (6,3)	1 (8,3)	1 (12,5)	0	
Sigara						
Hayır	10 (47,6)	12 (75)	5 (41,7)	2 (25)	1 (50)	*0,399*
Evet	3 (14,3)	0	3 (25)	2 (25)	0	
Bırakmış	8 (38,1)	4 (25)	4 (33,3)	4 (50)	1 (50)	
Alkol						
Hayır	17 (81)	15 (93,8)	12 (100)	7 (87,5)	2 (100)	*0,223*
Evet	4 (19,0)	1 (6,3)	0	1 (12,5)	0	
Dominant ekstremite						
Sağ	21 (100)	16 (100,0)	12 (100)	8 (100)	2 (100)	*N/A*
Yaş (yıl)	64,04±5,48	64,68±5,67	65,00±6,22	66,12±5,26	73,50±0,70	*0,284*
Sigara (pk/yıl)	34,09±18,14 (30; 15-70)	23,75±7,50 (25; 15-30)	52,14±38,28 (40; 10-110)	29,16±12,41 (30;15-45)	25,00	*0,611*
Boy (cm)	169,14±7,84	169,31±6,61	169,42±4,64	168,25±5,65	172,5±4,95	*0,896*
Ağırlık (kg)	80,05±14,9	87,01±11,44	85,56±9,43	84,3±12,51	90,25±6,86	*0,422*
VKİ (kg/m2)	27,9±4,36	30,4±4,03	29,82±3,17	29,84±4,89	30,3±0,57	*0,348*

**: Kruskal-Wallis testine göre 0,05 düzeyinde anlamlı*

KG: kontrol grubu, LPK: lokal prostat kanseri, LİPK: lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT<6: 6 aydan az süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT>18: 18 aydan fazla süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, ortalama±SS (medyan, min-maks)

ADT tedavisi alan hastalarda tedavi süresi ortalaması 11,30±15,34 ay olurken medyan değeri 6 ay (0,5-48) olarak hesaplandı. Kronik hastalık medyan değeri 1 olurken en fazla kronik hastalık sayısı 4 oldu. Kronik hastalık dağılımı çalışma grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi (p=0,558). ADT tedavisi almayan hasta gruplarında kronik hastalık mevcudiyeti daha yüksekti. Prostatektomi süresi

19,00±17,21 ay olurken medyan değeri 12 (0,2-58) ay oldu. KG hariç prostatektomi oranları diğer gruplarda benzer oranlarda gözlendi (p=0,535), (Tablo 5).

ADT tedavi alma süresi, grupların tasarımı gereği olması gerektiği gibi LİPKADT>18 grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0,026). Prostatektomi süresi LİPKADT<6 ve LİPKADT>18 gruplarında daha yüksek bulundu ancak gruplar arasındaki farklar anlamlı bulunmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Gruplar arası katılımcıların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	KG	**LPK**	**LİPK**	**LİPKADT<6**	**LİPKADT>18**	
	N (%)	**N (%)**	**N (%)**	**N (%)**	**N (%)**	***p***
ADT tipi						
LH Agonisti				7 (87,5)	1 (50,0)	*0,261*
Antiandrojen				1 (12,5)	1 (50,0)	
Kronik hastalık						
Yok	8 (38,1)	2 (12,5)	2 (16,7)	2 (25,0)	1 (50,0)	*0,558*
Var	13 (61,9)	14 (87,5)	10 (83,3)	6 (75,0)	1 (50,0)	
Prostatektomi						
Hayır	17 (81,0)	3 (18,8)	4 (33,3)	4 (50,0)	1 (50,0)	*0,535*
Evet	0	8 (50,0)	8 (66,7)	3 (37,5)	1 (50,0)	
TUR-P	4 (19,0)	5 (31,3)	0	1 (12,5)	0	
ADT süre (ay)				4,38±2,34 (6; 0,5-6)	39,0±12,73 (39; 30-48)	*0,026**
Kronik hastalık sayısı	0,85±0,79 (1; 0-2)	1,50±0,96 (1; 0-4)	1,58±1,16 (1; 0-3)	1,25±1,03 (1; 0-3)	0,5±0,71 (0,5; 0-1)	*0,174*
Prostatektomi süresi (ay)	25±19,97 (30;3-42)	11,67±13,2 (8; 0-44)	17,69±12,63 (16; 2,5-40)	32,75±23,3 (31; 11-58)	52±0,0	*0,107*

**: Kruskal-Wallis testine göre 0,05 düzeyinde anlamlı*

KG: kontrol grubu, LPK: lokal prostat kanseri, LİPK: lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT<6: 6 aydan az süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT>18: 18 aydan fazla süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, ortalama±SS (medyan, min-maks)

4.2. Gruplar Arasında Vücut Kompozisyon Analizinin Karşılaştırılması

Hastaların boy uzunluğu, ağırlık ve VKİ değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu değerler LİPKADT>18 grubunda biraz daha yüksek bulundu. FFM, yağ yüzdesi ve yağ kütlesi LİPKADT>18 grubunda diğer gruplara göre biraz daha yüksek izlendi. Ancak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplar Arasında Vücut Kompozisyon Analizinin Karşılaştırılması

	KG	LPK	LİPK	LİPKADT<6	LİPKADT>18	*p*
FFM (kg)	58,52±7,83	61,86±5,88	61,87±5,91	58,53±4,82	62,95±2,19	*0,474*
Boy (cm)	169,14±7,84	169,31±6,61	169,42±4,64	168,25±5,65	172,5±4,95	*0,896*
Ağırlık (kg)	80,05±14,9	87,01±11,44	85,56±9,43	84,3±12,51	90,25±6,86	*0,422*
VKİ (kg/m2)	27,9±4,36	30,4±4,03	29,82±3,17	29,84±4,89	30,3±0,57	*0,348*
Yağ (%)	26,02±6,81	28,94±5,76	27,38±5,4	29,96±5,2	30,15±2,9	*0,525*
Yağ kütlesi (kg)	21,53±8,94	25,69±7,47	23,69±6,92	25,78±8,35	27,3±4,67	*0,304*

**: Kruskal-Wallis testine göre 0,05 düzeyinde anlamlı*

KG: kontrol grubu, LPK: lokal prostat kanseri, LİPK: lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT<6: 6 aydan az süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT>18: 18 aydan fazla süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, FFM: Yağsız vücut kütlesi, VKİ: vücut kütle indeksi

4.3. Gruplar Arası SARC-F, YŞÖ ve UFAA Skorlarının Karşılaştırılması

SARC-F ölçek skorlarının LİPK ve LİPKADT<6 gruplarında daha yüksek olduğu görüldü, ancak gruplar arasındaki fark anlamlı saptanmadı. YŞÖ skorları LİPKADT<6 grubunda daha yüksek LİPKADT>18 grubunda ise daha düşüktü; fakat gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. UFAA ölçeği skorları LPK grubunda daha düşük, LİPKADT>18 grubunda daha yüksekti, ancak aradaki farklar anlamlı bulunmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplar Arası SARC-F, YŞÖ ve UFAA Skorlarının Karşılaştırılması

	KG	LPK	LİPK	LİPKADT<6	LİPKADT>18	p
SARC-F	0,05±0,22	0±0	0,25±0,62	0,38±1,06	0±0	0,446
YŞÖ	2,3±1,64	2,5±1,86	2,69±2,11	2,97±2,3	1,45±0,78	0,964
UFAA	858,5±628,32	616,72±524,09	760,08±772,8	959,69±1501,45	1006,25±537,05	0,425

**: Kruskal-Wallis testine göre 0,05 düzeyinde anlamlı*

KG: kontrol grubu, LPK: lokal prostat kanseri, LİPK: lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT<6: 6 aydan az süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT>18: 18 aydan fazla süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, SARC-F: Basit Sarkopeni Sorgulama Formu, YŞÖ: yorgunluk şiddet ölçeği, UFAA: uluslararası fiziksel aktivite anketi

4.4. Gruplar Arası SF-36 Ölçeği Sonuçlarının Karşılaştırılması

SF-36 alt boyutlarına ilişkin karşılaştırmalarda gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Fiziksel fonksiyon skoru KG ve LİPKADT>18 grubunda daha yüksek iken, LİPKADT<6 grubunda daha düşük bulundu. Fiziksel rol güçlüğü skoru ise LİPKADT>18 grubunda daha yüksek, LİPKADT<6 grubunda ise daha düşük bulundu. Emosyonel rol güçlüğü skoru LİPKADT>18 grubunda yüksek, LPK grubunda düşüktü. Enerji, canlılık ve vitalite skoru kontrol grubunda düşük iken LİPKADT>18 grubunda yüksek bulundu. Ruhsal sağlık skoru kontrol grubunda düşük iken, LPK grubunda yüksek bulundu. Sosyal işlevsellik skoru kontrol ve LİPKADT<6 gruplarında daha yüksek, LPK grubunda ise daha düşük bulundu. Ağrı puanları LİPK grubunda düşük iken, LİPKADT>18 grubunda yüksek bulundu. Genel sağlık algısı kontrol grubunda düşük iken LİPKADT>18 grubunda daha yüksekti. SF-36 ölçeğinin alt boyutlarına ait skorlar gruplar arasında anlamlı fark göstermedi (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplar Arası SF-36 Ölçeği Sonuçlarının Karşılaştırılması

SF-36 alt boyutlar	KG (n=21)	LPK (n=16)	LİPK (n=12)	LİPKADT<6 (n=8)	LİPKADT> 18 (n=2)	*p*
Fiziksel fonksiyon	91,43±8,82	89,38±9,29	84,17±14,59	81,88±17,31	97,5±3,54	*0,343*
Fiziksel rol güçlüğü	79,76±35,9	76,56±38,15	68,75±44,11	62,5±51,75	87,5±17,68	*0,896*
Emosyonel rol güçlüğü	88,89±30,43	68,75±37,46	83,33±33,34	79,16±39,6	100,0±0	*0,208*
Enerji-canlılık-vitalite	59,05±19,47	60,94±17,91	62,5±19,13	60,0±18,9	75,0±7,07	*0,816*
Ruhsal sağlık	55,81±14,45	63,75±16,3	60,33±12,93	63±18,49	62,0±2,83	*0,298*
Sosyal işlevsellik	76,19±15,26	72,66±15,95	75,0±15,99	84,38±16,02	75,0±0	*0,348*
Ağrı	67,14±22,03	76,09±22,25	63,33±23,87	75,94±20,44	88,75±15,91	*0,305*
Genel sağlık algısı	50,48±14,74	55,94±15,41	54,58±10,1	53,13±9,98	67,5±10,61	*0,278*

**: Kruskal-Wallis testine göre 0,05 düzeyinde anlamlı, ortalama±SS*

KG: kontrol grubu, LPK: lokal prostat kanseri, LİPK: lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT<6: 6 aydan az süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT>18: 18 aydan fazla süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri

4.5. Gruplar Arası Fiziksel Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması

Yürüme hızı sonuçları tüm gruplarda benzer bulundu. Altı dakika yürüme mesafesi gruplar arasında anlamlı fark göstermedi, yalnızca LİPKADT>18 grubunda altı dakika yürüme mesafesi daha yüksek bulundu. Beş kez otur kalk test süresi gruplar arasında benzer bulunurken LİPKADT<6 grubunda süre biraz daha yüksek bulundu. Fonksiyonel uzanma testi mesafeleri yalnızca LİPKADT<6 grubunda daha düşük ölçüldü, gruplar arsında anlamlı fark saptanmadı. Merdiven inip çıkma süresi gruplar arasında benzer olmakla birlikte LİPK ve LİPKADT<6 gruplarında biraz daha yüksek bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplar Arası Fiziksel Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması

	KG	**LPK**	**LİPK**	**LİPKADT<6**	**LİPKADT>18**	***p***
Yürüme hızı (m/sn)	1,08±0,15	1,14±0,1	1,11±0,15	1,06±0,13	1,25±0,14	*0,355*
6 dk yürüme testi (m)	389,52±48,4	393,75±42,91	364,5±55,1	358,13±85,56	437,5±74,25	*0,490*
5 kez otur-kalk testi (sn)	10,98±1,67	11,23±1,82	11,24±2,53	12,84±2,37	11,12±2,28	*0,339*
FUT (cm)	39,38±3,6	40,31±4,13	39,33±6,96	37±3,51	41±1,41	*0,391*
Merdiven testi (sn)	10,91±1,51	10,87±1,7	11,58±1,27	11,75±2,09	10,7±2,05	*0,530*

**: Kruskal-Wallis testine göre 0,05 düzeyinde anlamlı*

KG: kontrol grubu, LPK: lokal prostat kanseri, LİPK: lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT<6: 6 aydan az süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT>18: 18 aydan fazla süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, FUT: fonksiyonel uzanma testi, ortalama±SS

4.6. Gruplar Arası İzometrik Kas Kuvveti Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

İzometrik kas kuvveti ölçüm sonuçları kontrol grubu ve hasta grupları arasında karşılaştırıldı. Sağ (dominant) alt ekstremiteye ait ekstansiyon ve fleksiyon yönünde yapılan ölçümler gruplar arasında değerlendirildi. Maksimum ortalama tork (MOT), pik tork, pik tork/VA ölçümlerinin hepsinin LİPKADT<6 grubunda daha düşük olduğu görüldü; fakat gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Gruplar Arası Dominant (Sağ) Alt Ekstremite İzometrik Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

	KG (n=21)	**LPK (n=16)**	**LİPK (n=12)**	**LİPKADT<6 (n=8)**	**LİPKADT>18 (n=2)**	***p***
MOT Eks (Nm)	148,78±31,6	143,49±29,95	148,93±32,25	118,63±44,97	141,05±2,47	*0,185*
Pik Tork Eks (Nm)	185,4±35,99	168,64±34,31	188,11±36,61	149,89±55,96	179,4±12,73	*0,181*
Pik Tork/VA Eks (Nm/kg)	2,41±0,69	1,97±0,48	2,23±0,6	1,82±0,74	1,99±0,01	*0,118*
MOT Fleks (Nm)	38,89±9,12	41,48±10,56	41,01±9,78	35,23±7,47	41,3±4,1	*0,392*
Pik Tork Fleks (Nm)	48,02±9,71	49,35±12,13	48,71±8,64	42,95±7,81	48,3±5,8	*0,566*
Pik Tork/VA Fleks (Nm/kg)	0,62±0,15	0,57±0,14	0,57±0,12	0,52±0,12	0,54±0,02	*0,606*

**: Kruskal-Wallis testine göre 0,05 düzeyinde anlamlı*

KG: kontrol grubu, LPK: lokal prostat kanseri, LİPK: lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT<6: 6 aydan az süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT>18: 18 aydan fazla süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, VA: vücut ağırlığı, MOT: maksimum ortalama tork, Eks: ekstansiyon, Fleks: Fleksiyon, ortalama±SS

Sol (non-dominant) kuadriceps ve hamstring izometrik test sonuçları gruplar arasında değerlendirildiğinde; MOT, pik tork, pik tork/VA ölçümlerinin hepsinin LİPKADT<6 grubunda daha düşük olduğu görüldü; fakat gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Gruplar Arası Non-dominant (Sol) Alt Ekstremite İzometrik Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

	KG (n=21)	**LPK (n=16)**	**LİPK (n=12)**	**LİPKADT<6 (n=8)**	**LİPKADT>18 (n=2)**	***p***
MOT Eks (Nm)	150,46±39,33	131,34±38,07	136,35±36,91	118,49±50,67	149,8±4,53	*0,220*
Pik Tork Eks (Nm)	184,71±43,41	157,83±43,39	172,15±46,89	148,8±61,68	178,8±12,59	*0,204*
Pik Tork/VA Eks (Nm/kg)	2,4±0,76	1,83±0,53	2,04±0,67	1,79±0,8	1,99±0,02	*0,103*
MOT Fleks (Nm)	37,4±6,99	40,14±8,07	38,36±9,19	35,06±12,09	39,65±10,11	*0,550*
Pik Tork Fleks (Nm/kg)	46,99±8,9	47,89±10,14	46,91±11,27	43,11±13,54	51,6±10,61	*0,614*
Pik Tork/VA Fleks (Nm/kg)	0,6±0,13	0,55±0,13	0,55±0,15	0,53±0,19	0,57±0,07	*0,662*

**: Kruskal-Wallis testine göre 0,05 düzeyinde anlamlı*

KG: kontrol grubu, LPK: lokal prostat kanseri, LİPK: lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT<6: 6 aydan az süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT>18: 18 aydan fazla süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, VA: vücut ağırlığı, MOT: maksimum ortalama tork, Eks: ekstansiyon, Fleks: Fleksiyon, ortalama±SS

Sonrasında sağ ve sol alt ekstremitenin izometrik test sonuçlarının ortalamaları değerlendirildi. Sağ ve sol hamstring MOT ortalaması en düşük (35,14± 9,68 Nm) LİPKADT<6 grubunda bulunurken, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Sağ ve sol hamstring pik tork, pik tork/VA ortalamaları da benzer şekilde LİPKADT<6 grubunda daha düşük bulundu; fakat gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Gruplar Arası Sağ ve Sol Alt Ekstremite İzometrik Test Sonuçlarının Ortalamalarının Karşılaştırılması

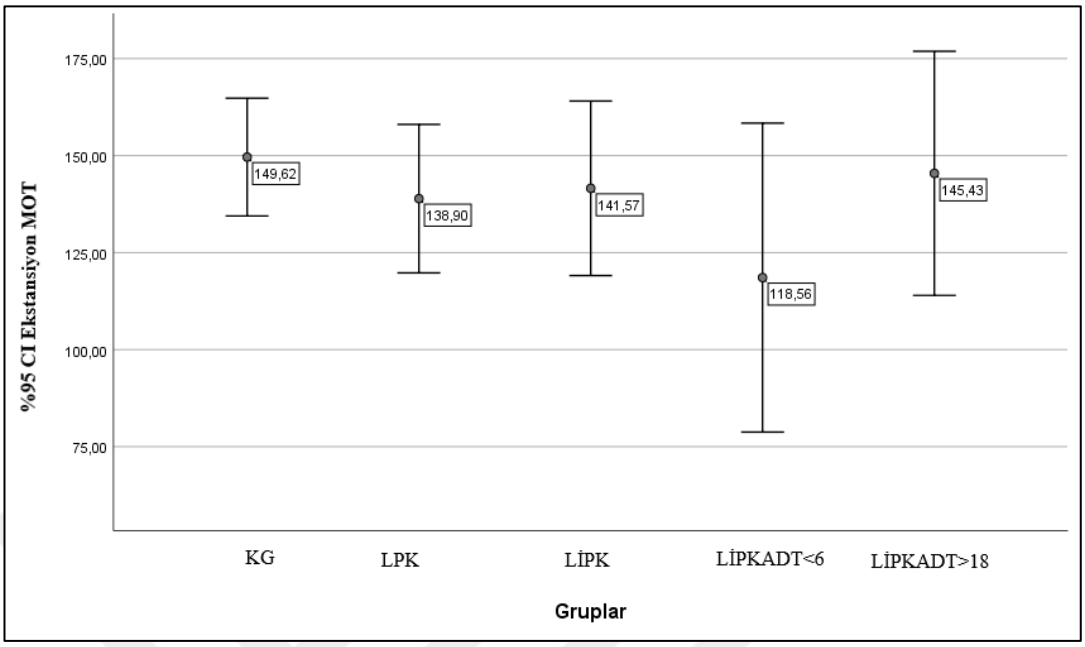
	KG (n=21)	**LPK (n=16)**	**LİPK (n=12)**	**LİPKADT<6 (n=8)**	**LİPKADT>18 (n=2)**	***p***
MOT Eks (Nm)	149,62±33,33	138,9±31,67	141,57±33,46	118,56±47,62	145,43±3,5	*0,282*
Pik Tork Eks (Nm)	185,05±36,59	164,85±35,45	179,23±40,54	149,34±58,31	179,1±12,66	*0,235*
Pik Tork/VA Eks (Nm/kg)	2,41±0,69	1,92±0,47	2,12±0,62	1,81±0,76	1,99±0,02	*0,091*
MOT Fleks (Nm)	38,15±7,14	40,87±7,96	39,09±7,99	35,14±9,68	40,48±7,11	*0,346*
Pik Tork Fleks (Nm)	47,5±8,21	48,59±9,64	47,11±8,74	43,03±10,45	49,95±8,2	*0,533*
Pik Tork/VA Fleks (Nm/kg)	0,61±0,13	0,56±0,12	0,55±0,12	0,52±0,15	0,55±0,05	*0,602*

**: Kruskal-Wallis testine göre 0,05 düzeyinde anlamlı*

KG: kontrol grubu, LPK: lokal prostat kanseri, LİPK: lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT<6: 6 aydan az süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT>18: 18 aydan fazla süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, VA: vücut ağırlığı, MOT: maksimum ortalama tork, Eks: ekstansiyon, Fleks: Fleksiyon, ortalama±SS

Sağ ve sol kuadriceps MOT ortalaması en yüksek (149,62±33,33 Nm) kontrol grubunda bulundu. Sağ ve sol kuadriceps MOT ortalaması en düşük (118,56±47,62 Nm) LİPKADT<6 grubunda bulunurken gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Grafik 3, Tablo 12).

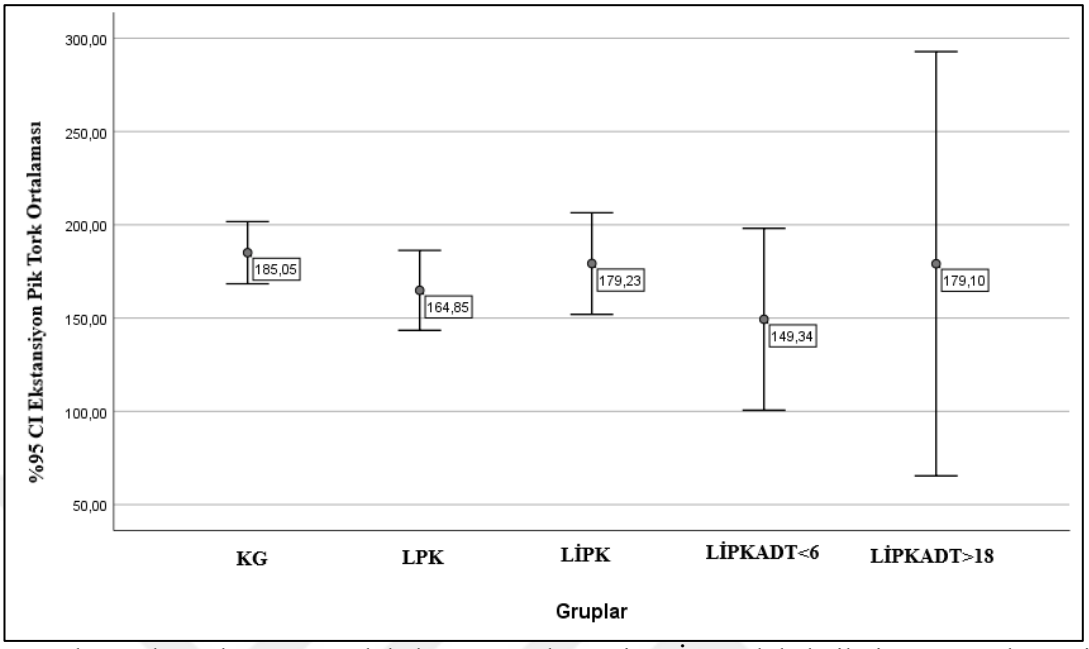
Grafik 3. Sağ ve Sol Alt Ekstremitenin MOT Değerleri Ortalamaları



KG: kontrol grubu, LPK: lokal prostat kanseri, LİPK: lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT<6: 6 aydan az süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT>18: 18 aydan fazla süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, MOT: maksimum ortalama tork

Sağ ve sol kuadriceps pik tork ortalaması LİPKADT<6 grubunda en düşük (149,34±58,31 Nm) bulunurken, kontrol grubunda en yüksek (185,05±36,59) izlendi. Fakat sağ ve sol kuadriceps pik tork ortalaması gruplar arasında anlamlı fark göstermedi (Grafik 4, Tablo 12).

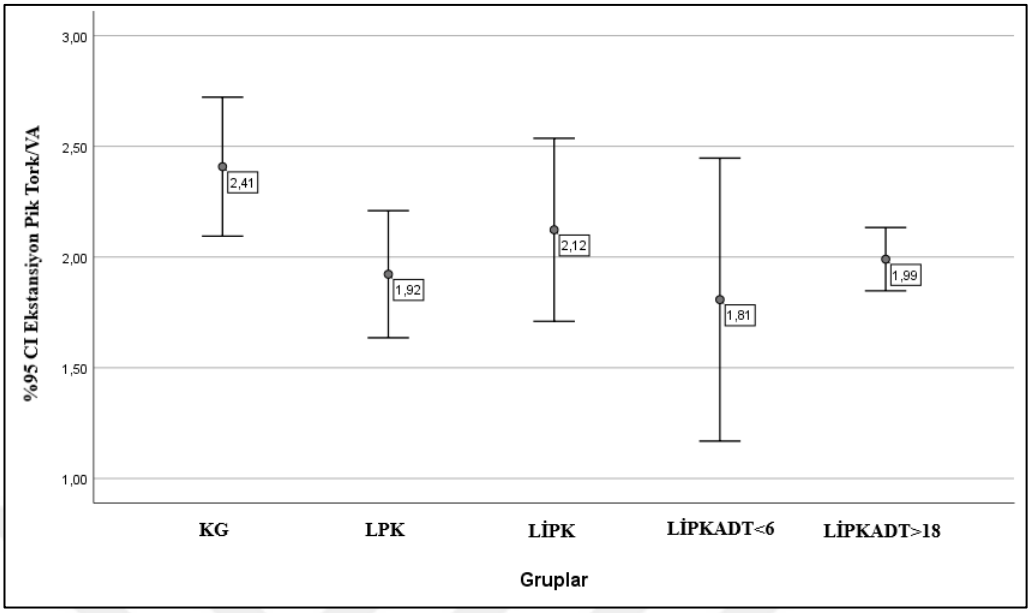
Grafik 4. Sağ ve Sol Kuadriceps Pik Tork Ortalamasının Gruplar Arası Karşılaştırılması



KG: kontrol grubu, LPK: lokal prostat kanseri, LİPK: lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT<6: 6 aydan az süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT>18: 18 aydan fazla süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri

Sağ ve sol kuadriceps pik tork/VA ortalaması LİPKADT<6 grubunda en düşük (1,81±0,76), kontrol grubunda ise en yüksek (2,41±0,69) bulundu; fakat gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Grafik 5, Tablo 12).

Grafik 5. Ekstansiyon Pik Tork/VA Ortalaması



KG: kontrol grubu, LPK: lokal prostat kanseri, LİPK: lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT<6: 6 aydan az süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT>18: 18 aydan fazla süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, VA: vücut ağırlığı

4.7. Gruplar Arası Biyokimya Analizlerinin Karşılaştırılması

Hasta gruplarına ait biyokimya ölçümlerinden yalnızca trigliserid ve VLDL kolesterol anlamlılığa yakın (p=0,053) farklılık gösterirken diğer ölçümler hasta grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi. Trigliserid ve VLDL değerleri LPK grubunda daha yüksek, LİPKADT>18 grubunda ise daha düşük bulundu (Tablo 13).

Tablo 13. Gruplar arası biyokimya ölçümlerinin karşılaştırılması

	KG (n=21)	**LPK (n=16)**	**LİPK (n=12)**	**LİPKADT<6 (n=8)**	**LİPKADT>18 (n=2)**	***p***
Total kolesterol (mg/dl)	213,9±48,94	214,56±55,49	227,19±54,56	217,19±38,23	237,19±43,2	*0,861*
Trigliserid (mg/dl)	142,88±78,23	234,73±132,68	207,61±143,29	189,14±90,62	83,83±52,95	*0,053*
LDL (mg/dl)	133,86±40,25	124,29±44,74	133,75±27,95	127±34,41	148±32,53	*0,762*
HDL (mg/dl)	51,43±11,91	45,6±10,15	52,06±8,36	52,48±15,14	72,33±0,45	*0,113*
VLDL (mg/dl)	28,52±15,71	46,79±26,44	41,49±28,63	37,87±18,09	16,5±10,61	*0,069*
Estradiol (pg/ml)	21,82±5,87	25,63±5,90	24,66±5,81	15,11±11,96	29,55±23,75	*0,103*
Total testosteron (ng/dl)	319,23±100,45	342,72±81,64	384,49±85,18	168,45±192,4	301,82±364,76	*0,112*
PSA (ng/ml)	2,11±3,04	4,05±7,39	3,3±5,61	3,76±8,58	2,65±0,91	*0,229*
İnsülin (uIU/ml)	15,16±18,31	18,47±17,13	11,92±5,82	20,16±24,36	12,64±9,04	*0,871*
Glikoz (mg/dl)	112,3±24,1	122,21±23,13	114,59±39,96	114,15±16,62	106,73±1,18	*0,241*
TSH (uIU/ml)	1,66±1,03	1,69±1,61	1,43±1,02	1,35±0,34	1,51±0,84	*0,974*
CPK (U/L)	107,82±65,32	111,89±61,89	166,91±185,09	101,54±33,91	103,04±28,12	*0,996*
Serbest testosteron (pg/ml)	10,13±3,86	11,01±2,38	12,06±2,49	7,37±6,36	8,82±9,91	*0,470*

KG: kontrol grubu, LPK: lokal prostat kanseri, LİPK: lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT<6: 6 aydan az süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT>18: 18 aydan fazla süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, ortalama±SS

4.8. Gruplar Arası Plazma İrisin Seviyelerinin Karşılaştırılması

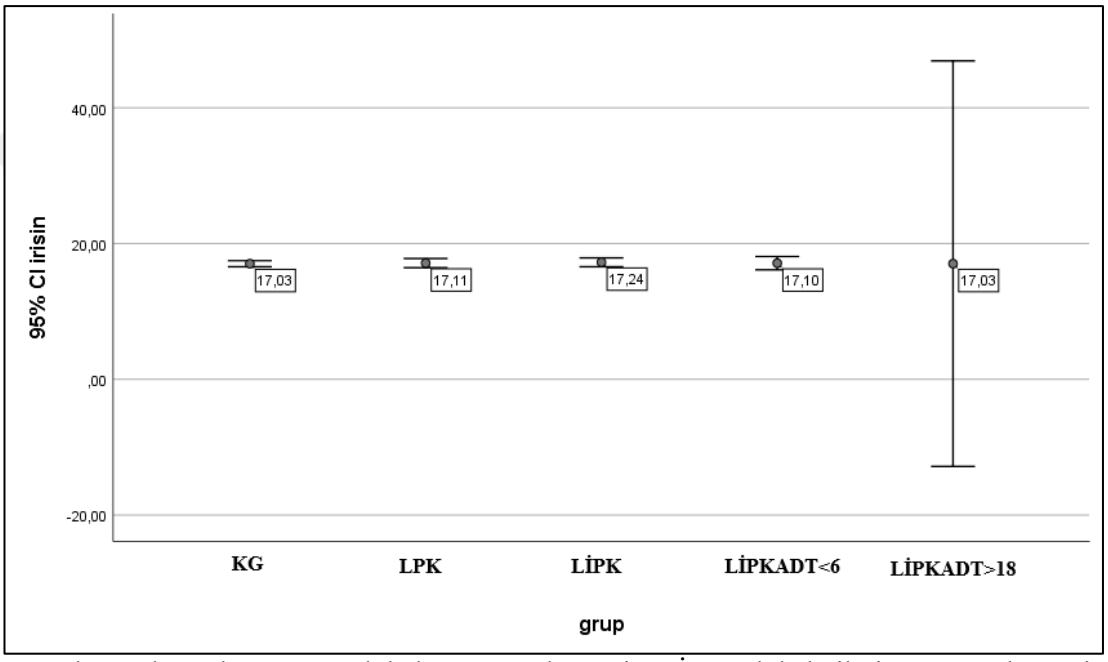
Plazma irisin seviyeleri kontrol grubunda daha düşük bulunmakla beraber gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05), (Tablo 14, Grafik 6).

Tablo 14. Gruplar Arası Plazma İrisin Seviyelerinin Karşılaştırılması

	KG (n=21)	**LPK (n=16)**	**LİPK (n=12)**	**LİPKADT<6 (n=8)**	**LİPKADT>18 (n=2)**	***p***
İrisin (ng/ml)	17,02±0,98	17,11±1,28	17,24±1,03	17,1±1,17	17,03±3,32	*0,981*

KG: kontrol grubu, LPK: lokal prostat kanseri, LİPK: lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT<6: 6 aydan az süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT>18: 18 aydan fazla süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, ortalama±SS

Grafik 6. Plazma İrisin Seviyeleri



KG: kontrol grubu, LPK: lokal prostat kanseri, LİPK: lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT<6: 6 aydan az süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri, LİPKADT>18: 18 aydan fazla süredir ADT alan lokal ileri prostat kanseri

4.9. ADT ile Testosteronun Baskılanma Durumuna Göre Grupların Yenilenmesi

Çalışmaya alınan katılımcılar; kontrol grubu (KG), lokal ve lokal ileri ADT almayan prostat kanseri (LLİPK), ADT alan ve testosteron baskılanması olan prostat kanseri hastaları (TBADT) ve ADT alan testosteron baskılanması olmayan prostat kanseri hastaları (NTBADT) olarak yeniden sınıflandırıldı. ADT kullanım süresi dikkate alınmaksızın total testosteron seviyesi 50 ng/dl'nin altında olan ADT alan hastalar TBADT grubuna dahil edildi (25). ADT alan hastalardan total testosteron

seviyesi 50 ng/dl'nin üzerinde olanlar ise NTBADT grubuna dahil edildi. KG, LLİPK, TBADT VE NTBADT şeklinde dört grup için demografik, klinik özellikleri ve biyokimya sonuçları karşılaştırıldı.

4.9.1. Demografik Veriler

Katılımcıların %35,6'sı kontrol grubu (n=21) olurken %47,4'ü LLİPK (n=28) ve birbirine eşit olarak %8,5 oranında TBADT (n=5) ile NTBADT (n=5) oldu. Eğitim düzeyi, sigara, alkol kullanım durumu, prostatektomi türleri ve kronik hastalık oranları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 15,16). Yeni sınıflandırma gruplarına göre hastaların yaşı, sigara kullanımı, sigara tüketimi, kronik hastalık sayısı, prostatektomi süresi anlamlı farklılık göstermedi. (Tablo 15,16).

Tablo 15. Gruplar Arası Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması

		KG	**LLİPK**	**TBADT**	**NTBADT**	
		N (%)	**N (%)**	**N (%)**	**N (%)**	***p***
Eğitim düzeyi	Okur-yazar	1 (4,8)	0	0	0	*0,634*
	İlkokul	14 (66,7)	15 (53,6)	1 (20,0)	4 (80,0)	
	Ortaokul	2 (9,5)	4 (14,3)	2 (40,0)	1 (20,0)	
	Lise	2 (9,5)	4 (14,3)	0	0	
	Ön lisans	1 (4,8)	3 (10,7)	1 (20,0)	0	
	Lisans	1 (4,8)	2 (7,1)	1 (20,0)	0	
Sigara	Hayır	10 (47,6)	17 (60,7)	1 (20,0)	2 (40,0)	*0,738*
	Evet	3 (14,3)	3 (10,7)	0	2 (40,0)	
	Bırakmış	8 (38,1)	8 (28,6)	4 (80,0)	1 (20,0)	
Alkol	Hayır	17 (81)	27 (96,4)	5 (100)	4 (80,0)	*0,499*
	Evet	4 (19,0)	1 (3,6)	0	1 (20,0)	
Yaş	(yıl)	64,05±5,48	64,82±5,81	70,00±4,94	65,20±7,19	*0,223*
Sigara tüketimi	(pk/yıl)	34,09±18,14	41,82±33,19	23,75±11,81	35,00±8,66	*0,570*
Boy	(cm)	169,14±7,84	169,36±5,75	166,6±6,07	171,6±4,1	*0,524*
Ağırlık	(kg)	80,05±14,9	86,39±10,47	87,2±15,82	83,78±6,5	*0,341*
VKİ	(kg/m2)	27,9±4,36	30,15±3,64	31,41±5,69	28,46±2,08	*0,191*

KG: kontrol grubu, LLİPK: lokal ve lokal ileri ADT almayan prostat kanseri hastaları, TBADT: ADT alan ve testosteron baskılanması olan hastalar, NTBADT: ADT alan ve testosteron baskılanması olmayan hastalar, ortalama±SS

Tablo 16. Gruplar Arası Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

		KG	LLİPK	TBADT	NTBADT	
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	*p*
ADT tipi	*LH Agonisti*			5 (100)	3 (30,0)	*0,134*
	Antiandrojen			0	2 (40,0)	
Kronik hastalık	*Yok*	8 (38,1)	4 (14,3)	1 (20,0)	2 (40,0)	*0,618*
	Var	13 (61,9)	24 (85,7)	4 (80,0)	3 (60,0)	
Prostatektomi	*Hayır*	17 (81,0)	7 (25,0)	2 (40,0)	3 (60,0)	*0,423*
	Evet	0	16 (57,1)	2 (40,0)	2 (40,0)	
	TUR-P	4 (19,0)	5 (17,9)	1 (20,0)	0	
ADT süre	*(ay)*			9,3±11,73	13,3±19,54	*0,738*
Kronik hastalık sayısı		0,86±0,79	1,54±1,04	1,4±1,14	0,8±0,84	*0,103*
Prostatektomi süresi	*(ay)*	25±19,97	13,96±13,01	36,6±21,94	33,50±26,16	*0,120*

KG: kontrol grubu, LLİPK: lokal ve lokal ileri ADT almayan prostat kanseri hastaları, TBADT: ADT alan ve testosteron baskılanması olan hastalar, NTBADT: ADT alan ve testosteron baskılanması olmayan hastalar, ortalama±SS

4.9.2. Gruplar Arası Vücut Kompozisyon Analizinin Karşılaştırılması

Gruplar arasında boy uzunlukları, ağırlık ve VKİ'leri anlamlı farklılık göstermedi. FFM LLİPK grubunda daha yüksek iken; vücut yağ yüzdesi ve yağ kütlesi TBADT grubunda daha yüksek bulundu. Ancak ölçümler hasta grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 17).

Tablo 17. Gruplar Arası Vücut Kompozisyon Analizinin Karşılaştırılması

	KG	LLİPK	TBADT	NTBADT	*p*
Yaş (yıl)	64,05±5,48	64,82±5,81	70,00±4,94	65,20±7,19	*0,223*
Boy (cm)	169,14±7,84	169,36±5,75	166,6±6,07	171,6±4,1	*0,524*
Ağırlık (kg)	80,05±14,9	86,39±10,47	87,2±15,82	83,78±6,5	*0,341*
VKİ	27,9±4,36	30,15±3,64	31,41±5,69	28,46±2,08	*0,191*
FFM (kg)	58,52±7,83	61,86±5,79	58,84±6,45	59,98±2,69	*0,441*
Yağ Yüzdesi (%)	26,02±6,81	28,27±5,56	31,76±5,37	28,24±3,59	*0,313*
Yağ kütlesi (kg)	21,53±8,94	24,83±7,18	28,36±9,68	23,8±4,67	*0,199*

KG: kontrol grubu, LLİPK: lokal ve lokal ileri ADT almayan prostat kanseri hastaları, TBADT: ADT alan ve testosteron baskılanması olan hastalar, NTBADT: ADT alan ve testosteron baskılanması olmayan hastalar, ortalama±SS

4.9.3. Gruplar Arası SARC-F, YŞÖ ve UFAA Skorlarının Karşılaştırılması

SARC-F skorları TBADT grubunda daha yüksek bulundu fakat gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. YŞÖ skorları kontrol grubunda biraz daha düşük ve TBADT grubunda ise daha yüksek bulunmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Uluslararası fiziksel aktivite anket skoru TBADT grubunda daha düşük, NTBADT daha yüksek bulundu fakat gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18. Gruplar Arası SARC-F, YŞÖ ve UFAA Skorlarının Karşılaştırılması

	KG (n=21)	LLİPK (n=28)	TBADT (n=5)	NTBADT (n=5)	*p*
SARC-F	0,05±0,22	0,11±0,42	0,6±1,34	0±0	*0,554*
YŞÖ	2,3±1,64	2,58±1,93	2,87±2,08	2,47±2,44	*0,867*
UFAA	858,5±628,32	678,16±633,35	528±524,51	1410±1804,65	*0,409*

KG: kontrol grubu, LLİPK: lokal ve lokal ileri ADT almayan prostat kanseri hastaları, TBADT: ADT alan ve testosteron baskılanması olan hastalar, NTBADT: ADT alan ve testosteron baskılanması olmayan hastalar, SARC-F: basit sarkopeni sorgulama formu, YŞÖ: yorgunluk şiddet ölçeği, UFAA: uluslararası fiziksel aktivite anketi, ortalama±SS

4.9.4. Gruplar Arası SF-36 Ölçeği Skorlarının Karşılaştırılması

SF-36 yaşam kalitesi ölçeğine ilişkin alt boyut skorlarının hasta grupları arasında anlamlı farklılık göstermediği gözlendi. Fiziksel fonksiyon skorları kontrol grubunda; fiziksel rol güçlüğü ve emosyonel rol güçlüğü skorları ise TBADT grubunda daha yüksek bulundu. Enerji, canlılık ve vitalite skoru NTBADT grubunda daha yüksek ölçüldü. Ruhsal sağlık puanının kontrol grubunda düşük iken TBADT grubunda daha yüksek olduğu görüldü. Sosyal işlevsellik skorları TBADT grubunda; ağrı ve genel sağlık algısı skorları ise NTBADT grubunda daha yüksek izlendi. SF-36 ölçeğinin alt boyut skorlarının gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği izlendi (Tablo 19).

Tablo 19. Gruplar Arası SF-36 Ölçeği Skorlarının Karşılaştırılması

SF-36	KG (n=21)	LLİPK (n=28)	TBADT (n=5)	NTBADT (n=5)	*p*
Fiziksel fonksiyon	91,43±8,82	87,14±11,9	84±15,97	86±19,17	*0,590*
Fiziksel rol güçlüğü	79,76±35,9	73,21±40,21	80±44,72	55±51,23	*0,539*
Emosyonel rol güçlüğü	88,89±30,43	75±35,87	100±0	66,66±47,15	*0,132*
Enerji-canlılık-vitalite	59,05±19,47	61,61±18,11	59±16,73	67±20,19	*0,761*
Ruhsal sağlık	55,81±14,45	62,29±14,78	65,6±16,64	60±17,44	*0,212*
Sosyal işlevsellik	76,19±15,26	73,66±15,72	85±5,59	80±20,92	*0,300*
Ağrı	67,14±22,03	70,63±23,42	76,5±19,81	80,5±21,39	*0,551*
Genel sağlık algısı	50,48±14,74	55,36±13,19	55±5	57±16,05	*0,511*

KG: kontrol grubu, LLİPK: lokal ve lokal ileri ADT almayan prostat kanseri hastaları, TBADT: ADT alan ve testosteron baskılanması olan hastalar, NTBADT: ADT alan ve testosteron baskılanması olmayan hastalar, ortalama±SS

4.9.5. Gruplar Arası Fiziksel Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması

Yürüme hızı hasta grupları arasında benzer; beş kez otur kalk testi süresi TBADT ve NTBADT gruplarında daha uzun ve FUT skoru ise TBADT grubunda daha düşük bulundu. Merdiven çıkma testi süreleri kontrol grubunda biraz düşük olmakla birlikte gruplar arasında oldukça benzer bulundu (Tablo 20).

Tablo 20. Gruplar Arası Fiziksel Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması

	KG (n=21)	**LLİPK (n=28)**	**TBADT (n=5)**	**NTBADT (n=5)**	***p***
Yürüme hızı (m/sn)	1,08±0,15	1,13±0,12	1,11±0,17	1,09±0,14	*0,695*
6 dk yürüme (dk)	389,52±48,4	382,5±49,08	385±72,11	363±105,87	*0,995*
Beş kez otur kalk testi (sn)	10,98±1,67	11,24±2,11	12,39±1,46	12,6±3,19	*0,290*
FUT (cm)	39,38±3,6	39,89±5,43	36,6±2,51	39±4,3	*0,282*
Merdiven testi (sn)	10,91±1,51	11,18±1,55	11,64±1,61	11,43±2,56	*0,743*

KG: kontrol grubu, LLİPK: lokal ve lokal ileri ADT almayan prostat kanseri hastaları, TBADT: ADT alan ve testosteron baskılanması olan hastalar, NTBADT: ADT alan ve testosteron baskılanması olmayan hastalar, FUT: fonksiyonel uzanma testi, ortalama±SS

**: ki-kare testine göre 0,05 düzeyinde anlamlı*

4.9.6. Gruplar Arası İzometrik Kas Kuvveti Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

Katılımcının tamamı (n=59) dominant ekstremite olarak sağ tarafını kullanmaktaydı. Sağ (dominant) kuadriceps izometrik test sonuçları gruplar arasında karşılaştırıldığında; MOT, pik tork, pik tork/VA değerleri kontrol grubunda en yüksek, TBADT grubunda ise en düşük olarak bulunurken gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. TBADT grubunda MOT (p=0,052) ve pik tork/VA (p=0,061) anlamlılığa yakın olarak düşük bulundu (Tablo 21).

Sağ (dominant) hamstring izometrik test sonuçları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 21).

Tablo 21. Gruplar arası sağ (dominant) alt ekstremite izometrik test sonuçlarının karşılaştırılması

	KG (n=21)	**LLİPK (n=28)**	**TBADT (n=5)**	**NTBADT (n=5)**	***p***
MOT Eks (Nm)	148,78±31,6	145,86±30,37	105,78±20,86	140,44±50,56	*0,052*
Pik Tork Eks (Nm)	185,4±35,99	177,1±35,89	134,4±32,55	177,18±60,55	*0,090*
Pik Tork/VA Eks (Nm/kg)	2,41±0,69	2,08±0,54	1,57±0,34	2,14±0,81	*0,061*
MOT Fleks (Nm)	38,89±9,12	41,27±10	33,24±6,51	39,64±6,97	*0,255*
Pik Tork Fleks (Nm)	48,02±9,71	49,07±10,53	40,34±7,07	47,7±6,54	*0,266*
Pik Tork VA Fleks (Nm)	0,62±0,15	0,57±0,13	0,48±0,11	0,57±0,09	*0,257*

**: Kruskal-Wallis testine göre 0,05 düzeyinde anlamlı*
+: Post-hoc testine göre diğer gruplara göre anlamlı düzeyde farklı

KG: kontrol grubu, LLİPK: lokal ve lokal ileri ADT almayan prostat kanseri hastaları, TBADT: ADT alan ve testosteron baskılanması olan hastalar, NTBADT: ADT alan ve testosteron baskılanması olmayan hastalar, Eks: ekstansiyon, Fleks: fleksiyon, MOT: maksimum ortalama tork, ortalama±SS

Sol (non dominant) kuadriceps izometrik test sonuçları gruplar arasında karşılaştırıldığında; MOT, pik tork değerleri kontrol grubunda en yüksek, TBADT grubunda ise en düşük olarak bulunurken gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Pik tork/VA TBADT grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulundu (**p=0,039**), (Tablo 22).

Sol (non dominant) hamstring izometrik test sonuçları karşılaştırıldığında; MOT, pik tork, pik tork/VA değerleri TBADT grubunda daha düşük bulunurken gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 22).

Tablo 22. Gruplar arası sol (non-dominant) alt ekstremite izometrik test sonuçlarının karşılaştırılması

	KG(n=21)	**LLİPK (n=28)**	**TBADT (n=5)**	**NTBADT (n=5)**	***p***
MOT Eks (Nm)	150,46±39,33	133,73±36,75	102,7±29,85	146,8±52,76	*0,076*
Pik Tork Eks (Nm)	184,71±43,41	164,67±44,66	131,52±36	178,08±66,38	*0,080*
Pik Tork/VA Eks (Nm/kg)	2,4±0,76	1,93±0,6	1,52±0,31^{+}	2,15±0,89	***0,039****
MOT Fleks (Nm)	37,4±6,99	39,29±8,47	32,4±8,64	39,56±13,53	*0,353*
Pik Tork Fleks (Nm)	46,99±8,9	47,42±10,46	41±10,98	48,62±14,86	*0,517*
Pik Tork/VA Fleks (Nm/kg)	0,6±0,13	0,55±0,13	0,48±0,13	0,59±0,2	*0,368*

**: Kruskal-Wallis testine göre 0,05 düzeyinde anlamlı*

+: Post-hoc testine göre diğer gruplara göre anlamlı düzeyde farklı

KG: kontrol grubu, LLİPK: lokal ve lokal ileri ADT almayan prostat kanseri hastaları, TBADT: ADT alan ve testosteron baskılanması olan hastalar, NTBADT: ADT alan ve testosteron baskılanması olmayan hastalar, Eks: ekstansiyon, Fleks: fleksiyon, MOT: maksimum ortalama tork, ortalama±SS

Sağ ve sol kuadriceps izometrik test sonuçlarının ortalamaları karşılaştırıldığında; MOT, pik tork değerleri kontrol grubunda en yüksek, TBADT grubunda ise en düşük olarak bulunurken gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Pik tork/VA TBADT grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulundu (**p=0,038**), (Tablo 23).

Sağ ve sol hamstring izometrik test sonuçlarının ortalamaları karşılaştırıldığında; MOT, pik tork, pik tork/VA değerleri TBADT grubunda daha düşük bulunurken gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 23).

Tablo 23. Sağ ve sol alt ekstremite izometrik test sonuçlarının ortalamalarının karşılaştırılması

	KG (n=21)	**LLİPK (n=28)**	**TBADT (n=5)**	**NTBADT (n=5)**	***p***
MOT Eks (Nm)	149,62±33,33	140,13±31,81	104,24±25,15	143,62±51,57	*0,098*
Pik Tork Eks (Nm)	185,05±36,59	171,44±37,73	132,96±33,52	177,63±63,03	*0,114*
Pik Tork/VA Eks (Nm/kg)	2,41±0,69	2,01±0,54	1,54±0,31^{+}	2,15±0,84	***0,038****
MOT Fleks (Nm)	38,15±7,14	40,05±7,85	32,82±7,53	39,6±10,13	*0,219*
Pik Tork Fleks (Nm)	47,5±8,21	47,91±9,07	40,67±8,96	48,16±10,57	*0,359*
Pik Tork/VA Fleks (Nm/kg)	0,61±0,13	0,56±0,12	0,48±0,12	0,58±0,15	*0,282*

**: Kruskal-Wallis testine göre 0,05 düzeyinde anlamlı*

+: Post-hoc testine göre diğer gruplara göre anlamlı düzeyde farklı

KG: kontrol grubu, LLİPK: lokal ve lokal ileri ADT almayan prostat kanseri hastalar, TBADT: ADT alan ve testosteron baskılanması olan hastalar, NTBADT: ADT alan ve testosteron baskılanması olmayan hastalar, Eks: ekstansiyon, Fleks: fleksiyon, MOT: maksimum ortalama tork, ortalama±SS

4.9.7. Gruplar Arası Biyokimya Sonuçlarının Karşılaştırılması

Total kolesterol gruplar arasında anlamlı farklılık göstermezken trigliserid ortalama değerlerinin hasta grupları arasında anlamlı farklılık gösterdiği gözlendi. Trigliserid seviyelerinin TBADT grubunda LLİPK grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü (**p=0,035**). Benzer şekilde VLDL seviyelerinin de TBADT grubunda LLİPK grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu (**p= 0,048**). LDL ve HDL seviyeleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Estradiol ve total testosteron seviyeleri TBADT grubunda anlamlı düzeyde düşük iken (**p=0,001**) diğer gruplar arasında benzerlik gösterdi. Serbest testosteron seviyeleri de TBADT grubunda daha düşük izlendi ancak gruplar arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,067). PSA, insülin, glikoz, TSH ve CPK seviyeleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 24).

Tablo 24. Gruplar Arası Biyokimya Sonuçlarının Karşılaştırılması

	KG (n=21)	LLİPK (n=28)	TBADT (n=5)	NTBADT (n=5)	*p*
Total kolesterol (mg/dl)	213,9±48,94	219,97±54,44	194,8±34,24	247,57±16,47	*0,202*
Trigliserid (mg/dl)	142,88±78,23	223,11±135,39[a]	138,62±112,16[a]	197,53±68,98	***0,035****
LDL (mg/dl)	133,86±40,25	128,65±37,52	112,0±35,62	150,4±17,95	*0,289*
HDL (mg/dl)	51,43±11,91	48,37±9,81	55,18±15,82	57,71±17,45	*0,573*
VLDL (mg/dl)	28,52±15,71	44,25±27,07[a]	27,8±22,57[a]	39,4±13,8	***0,048****
Estradiol (pg/ml)	21,82±5,87[a]	25,21±5,77[b]	7,13±5,41[a,b,c]	28,87±12,25[c]	***0,001****
Total testosteron (ng/dl)	319,23±100,45[a]	360,62±84,27[b]	25,45±15,27[a,b,c]	364,81±181,52[c]	***0,001****
PSA (ng/dl)	2,11±3,04	3,73±6,58	0,76±1,43	6,32±10,41	*0,158*
İnsülin (uIU/ml)	15,16±18,31	15,67±13,71	22±30,52	15,32±11,04	*0,862*
Glikoz (mg/dl)	112,3±24,1	118,94±31,02	116,83±21,48	108,5±1,12	*0,723*
TSH (uIU/ml)	1,66±1,03	1,58±1,37	1,24±0,36	1,52±0,45	*0,796*
CPK (U/L)	107,82±65,32	135,47±129,82	97,72±33,05	105,95±32,8	*0,962*
Serbest testosteron (pg/ml)	10,13±3,86	11,46±2,44	4,21±5,94	11,11±5,59	*0,067*

**: Kruskal-Wallis testine göre 0,05 düzeyinde anlamlı*

a,b,c: Aynı üstel harflere sahip gruplar arasındaki post-hoc testi 0,05 düzeyinde anlamlı

KG: kontrol grubu, LLİPK: lokal ve lokal ileri ADT almayan prostat kanseri hastalar, TBADT: ADT alan ve testosteron baskılanması olan hastalar, NTBADT: ADT alan ve testosteron baskılanması olmayan hastalar, ortalama±SS

4.9.8. Gruplar Arası Plazma İrisin Seviyelerinin Karşılaştırılması

Plazma irisin seviyeleri TBADT grubunda daha düşük bulunmakla birlikte gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 25), (Grafik 7).

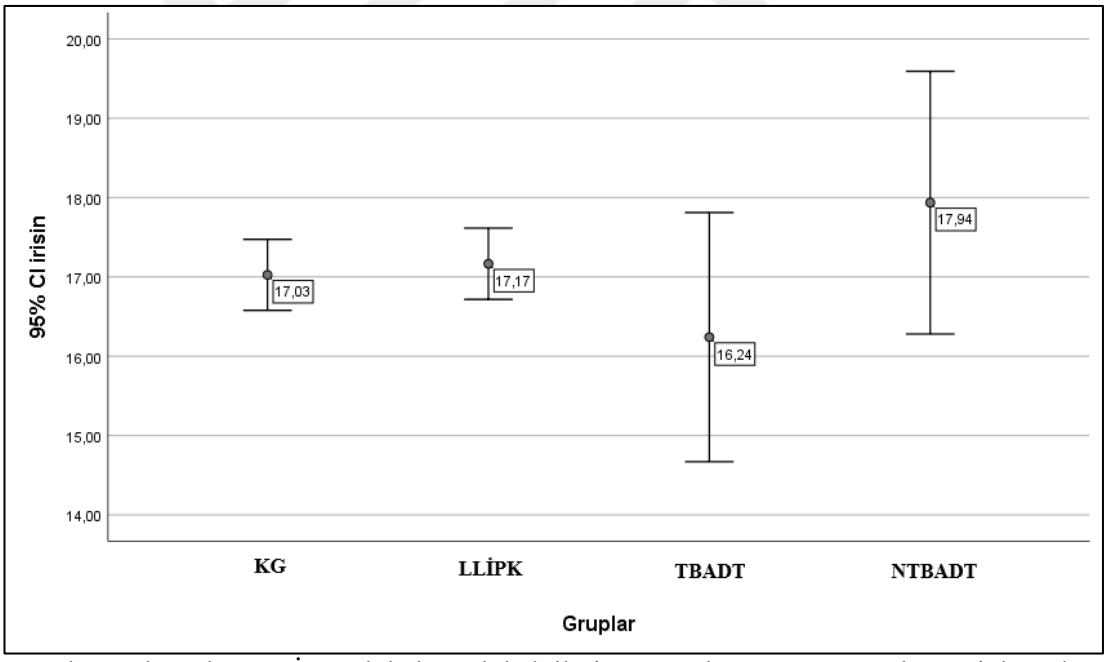
Tablo 25. Gruplar Arası Plazma İrisin Seviyelerinin Karşılaştırılması

	KG (n=21)	**LLİPK (n=28)**	**TBADT (n=5)**	**NTBADT (n=5)**	***p***
İrisin	17,03±0,98	17,17±1,16	16,24±1,26	17,94±1,33	*0,120*

**: Kruskal-Wallis testine göre 0,05 düzeyinde anlamlı*

KG: kontrol grubu, LLİPK: lokal ve lokal ileri ADT almayan prostat kanseri hastalar, TBADT: ADT alan ve testosteron baskılanması olan hastalar, NTBADT: ADT alan ve testosteron baskılanması olmayan hastalar, ortalama±SS

Grafik 7. Gruplar Arası Plazma İrisin Seviyelerinin Karşılaştırılması



KG: kontrol grubu, LLİPK: lokal ve lokal ileri ADT almayan prostat kanseri hastalar, TBADT: ADT alan ve testosteron baskılanması olan hastalar, NTBADT: ADT alan ve testosteron baskılanması olmayan hastalar

4.10. Biyokimya Değerleri ile İzometrik Test Arasındaki Korelasyon Analizleri

İzometrik test sonuçları ile biyokimya ölçümleri arasındaki korelasyon analizleri incelendi. Analizler üç ayrı grupta ayrı ayrı gerçekleştirildi. Kontrol grubunda sağ taraf kuadriceps pik tork/VA ölçümleri ile TSH seviyesi arasında yüksek düzeyde negatif yönlü korelasyon izlendi (R=-0,621; p=0,003). Sağ (dominant) ve sol (non dominant) hamstring izometrik test sonuçlarından pik tork/VA ile total testosteron ölçümleri pozitif yönlü ve orta düzeyde anlamlı korelasyon bulundu (R=0,474; p=0,030 ve R=0,446; p=0,043 sırasıyla). Sağ ve sol kuadriceps pik tork/VA ortalamaları ile TSH arasında negatif yönlü ve orta düzeyde korelasyon saptandı (R=-0,447; p=0,042). Sağ ve sol taraf hamstring pik tork ortalaması ile total testosteron arasında pozitif yönlü ve orta düzeyde korelasyon (R=0,547; p=0,010) izlendi.

LLİPK grubunda izometrik test sonuçları ile biyokimya ölçümleri arasında genel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi. Yalnızca sağ ve sol tarafın MOT ortalaması ile total kolesterol arasında orta düzey ve pozitif yönlü korelasyon bulundu (R=0,425; p=0,038).

ADT alan katılımcılardan oluşan TBADT ve NTBADT grupları, testosteron düzeyinin baskılanıp baskılanmama durumundan bağımsız olarak korelasyon analizlerinde tek bir grup olarak incelendi. ADT alan hastalarda çok sayıda anlamlı korelasyon katsayıları tespit edildi. Özellikle total testosteron ile izometrik test sonuçları arasında pozitif yönlü ve yüksek düzeyde anlamlı korelasyon değeri saptandı. Sağ kuadricepse ait pik tork/VA (R=0,661; p=0,038); sağ hamstring MOT (R=0,709; p=0,022), pik tork (R=0,673; p=0,033); p=0,029) ile total testosteron arasında korelasyon değerleri yüksek düzeyde anlamlı bulundu. Ayrıca sol kuadricepse ait MOT (R=0,636; p=0,048), pik tork/VA (R=0,721; p=0,019) ile total testosteron arasında yüksek düzeyde korelasyon değerleri bulundu. Sol hamstringe ait izometrik test sonuçları ile anlamlı korelasyon bulunmadı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada ADT'nin plazma irisin seviyesine, sarkopeniye ve alt ekstremite fonksiyonları üzerine etkileri incelenmiştir. ADT alan hastalarda vücut ağırlığına oranlanmış kuadriceps izometrik pik tork kuvvetinin (pik tork/VA) daha düşük olduğu ancak plazma irisin seviyelerinin ve sarkopeni parametrelerinin ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır.

Kas kütlesi ve kuvveti yaşam boyunca değişkenlik göstermektedir. Kas kütlesinin ve kuvvetinin gençlik ve genç erişkinlik dönemlerinde artttığı, orta yaşta korunduğu, sonrasında ise yaşla beraber azaldığı görülmektedir (10). Elli yaşından sonra alt ekstremite kas kütlesinde yıllık % 1-2, kas kuvvetinde ise yıllık % 1,5-5 kayıplar görülmektedir (10). Kas kütlesinde ve kuvvetinde yaşla birlikte kayıplar görülebilirken; ek hastalıklar, kullanılan ilaçlar, beslenme durumu ve aktivite düzeyi de bu kayıplar üzerinde etkili olabilmektedir (10).

ADT; prostat kanseri tedavisinde sağkalımı artırması sebebiyle sıklıkla tercih edilmektedir. Öte yandan sağkalım sağlanmaya çalışılırken ADT'nin metabolik ve kas iskelet sistemi üzerine yan etkilerinin azaltılması, hastaların fiziksel fonksiyonlarının ve hayat kalitelerinin iyileştirilmesi gerekmektedir. Fakat ADT sırasında yan etki olarak kas kütlesinde ve kuvvetinde azalma görülmektedir (8). Bunun sonucunda hastaların fiziksel fonksiyonlarında ve yaşam kalitelerinde azalmalar hatta mortalite artışı ortaya çıkmaktadır (8,10). Bu olumsuz sonuçların tahmin edilmesinde kas kuvveti değerlendirilmesinin kas kütlesine göre daha iyi bir tercih olduğu görülmektedir (10).

Newton ve ark. çalışmalarında (8), daha önce ADT almamış ve yeni ADT alacak olan, metastatik olmayan 104 prostat kanseri hastasını ADT alımından sonra ilk 6 ay egzersiz yapan ve yapmayan şeklinde takip etmişlerdir. İlk 6 ay egzersiz programına dahil edilen gruba; haftada 2 seans üst ve alt ekstremitenin büyük kas gruplarına yönelik kuvvet ve denge egzersizleri, haftada 1 seans aerobik egzersizler

olmak üzere haftada toplam 3 seans egzersiz programı uygulamışlardır. İlk 6 aylık dönemde egzersiz programına katılan gruba sonraki 6 ay boyunca herhangi bir egzersiz programı uygulanmamıştır. İlk 6 ay egzersiz programına katılmayan grup ise ikinci 6 ayda aynı egzersiz programına katılmış ve her iki hasta grubu da toplam 12 ay boyunca takip edilmiştir. Hastaların değerlendirmeleri 0 (başlangıç), 6. ve 12. (sonlandırma) aylarda yapılmıştır. Kas kuvveti değerlendirmeleri leg press, göğüs press ve kürek egzersizi ile 1 maksimum tekrar (1 RM maks) yöntemi ile; fiziksel fonksiyonlar ise yürüme hızı, 400 m yürüme testi, merdiven inip çıkma testi ve beş kez otur kalk testi ile değerlendirilmiştir. ADT ile beraber ilk 6 ayda egzersiz uygulayan grupta ilk 6 aylık süreçte leg press, göğüs press ve kürek egzersizlerinde kuvvet kazanımları görülmüştür. ADT ile beraber ilk 6 ay egzersiz uygulamayan grupta ise göğüs presste % 7 ve kürekte % 4 kuvvet kaybı görülürken, leg presste kuvvet kaybı saptanmamıştır. Alt ekstremitede kuvvet kaybı saptanmaması; günlük aktivitelerde (yürüyüş, merdiven çıkma, oturur pozisyondan kalkma gibi) alt ekstremitenin daha fazla kullanımına bağlı olarak kuvvetin korunabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da TBADT grubunda sol (non dominant) kuadriceps pik tork/VA'nın diğer gruplara anlamlı düşük bulunması (p=0,039); sağ (dominant) tarafın günlük aktivitelerde daha fazla kullanılmasına bağlı olarak bir miktar kuvvetin korunması ile açıklanabilir. İlk 6 ay egzersiz uygulamayan grupta ikinci 6 ay egzersiz uyguladıktan sonra kuvvet kazanımları görülmüş ve 12 aylık süreçte her iki grup için kuvvet kazanımlarının başlangıca göre benzer olduğu gösterilmiştir. Biz çalışmamızda LİPKADT<6 grubunda dominant kuadriceps MOT'unun KG ve LİPK'den % 20, LPK'den % 17, pik torkunun ise LİPK'den % 20, KG'den % 19, LPK'den % 11 daha düşük olduğunu fakat istatiksel olarak anlamlı fark olmadığını gözlemledik. ADT alan hastaları TBADT ve NTADT olarak değerlendirdiğimizde ise sol (non dominant) kuadriceps pik tork/VA'nın TBADT grubunda daha düşük olduğunu gösterdik (p=0,039). Yine TBADT grubunda sağ ve sol kuadriceps pik tork/VA ortalamalarının daha düşük olduğunu gözlemledik (p=0,038). TBADT grubunda pik tork değerlerinin istatiksel olarak anlamlı düşük olmamasına rağmen; pik tork/VA'nın istatiksel olarak anlamlı düşük saptanmasını yağ yüzdesi artışına eşlik eden kilo alımı sebebiyle olabileceğini düşündük.

Newton ve ark. aynı çalışmada ilk 6 ay egzersiz yapmayan grupta 6. ay sonunda yürüme hızı, 400 m yürüme ve merdiven inip çıkma testlerinde % 2-7 arasında düşüşler olduğunu göstermişlerdir (8). Beş kez otur kalk testinde ise düşüş gözlenmemiştir (8). Bizim çalışmamızda ise LİPKADT<6 grubunun beş kez otur kalk süresinde KG'den % 16, LPK ve LİPK'den % 14; merdiven inip çıkma süresinde KG'den % 7, LPK'den % 8; FUT mesafesinde KG ve LİPK'den % 6, LPK'den % 8 daha düşük performans gösterdikleri fakat istatiksel olarak anlamlı fark olmadığını gösterdik.

Galvao ve ark. çalışmalarında, ADT alan 48 prostat kanseri hastası ile benzer yaş grubundaki 70 sağlıklı bireyin kas kuvveti, fiziksel fonksiyon ve vücut kompozisyon analizlerini karşılaştırmışlardır (63). Çalışmalarında, 48 prostat kanseri hastası için dahil edilme kriterleri; en az 2 aydır ADT almak (LNRH agonisti ya da LNRH agonosti ile beraber antiandrojen), kemik metastazı olmaması, fonksiyonel testleri engelleyecek kas iskelet sistemi, kardiyovasküler ve nörolojik hastalığı olmaması olarak belirlenmiştir. Prostat kanseri ve kontrol grubuna son 12 ayda kuvvet egzersizi yapmış olan bireyler dahil edilmemiştir. ADT alan hastaların; göğüs press, kürek ve bacak ekstansiyon egzersizlerinde daha düşük kuvvete sahip oldukları gösterilmiştir. Fakat leg press egzersizinde gruplar arasında kuvvet ve dayanıklılık farkı saptanmamıştır. Aynı çalışmada beş kez otur kalk, yürüme hızı ve 400 m yürüme testlerinde ADT alan hastaların performanslarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (63). DXA ile yapılan ölçümlerde; ADT alan hastalarda yağ kütlesinin daha yüksek (p=0,068), yağsız vücut kütlesinin ise daha düşük (p=0,071) olduğu gösterilmiş fakat istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (62). İKK ise ADT alan hastalarda yaklaşık 1 kg daha düşük olarak bulunmuş fakat istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,148), (63). Bizim çalışmamızda da ADT alan hastalarda yağ yüzdesinin ve yağ kütlesinin daha yüksek olduğunu fakat istatiksel anlamlı fark olmadığını gösterdik. Yağsız vücut kütlesinin ise LİPKADT<6 ve KG'de daha düşük olduğunu fakat istatiksel anlamlı fark olmadığını gösterdik. Yine testosteron baskılanmasına göre değerlendirildiğinde yağ yüzdesinin (p= 0,313) ve yağ kütlesinin (p=0,199) TBADT grubunda daha yüksek olduğunu gösterdik.

Owen ve ark. 70 ADT alan, 52 ADT almayan prostat kanseri hastası ile 70 prostat kanseri olmayan sağlıklı bireyi dahil ettikleri çalışmada EWGSOP2 kriterlerine göre hiçbir katılımcıda sarkopeniye rastlamamışlardır (64). Owen ve ark., örneklem grubundaki bireylerin verilerini EWGSOP1 kriterlerine göre değerlendirdiklerinde ise ADT alan prostat kanseri grubunda 2, ADT almayan prostat kanseri grubunda 1 ve kontrol grubunda 1 katılımcı olmak üzere toplam 4 bireyin sarkopeni kriterlerini karşıladığı görülmüştür. Ayrıca, ADT alan hastaların VKİ'sinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada katılımcıların el kavrama kuvveti ve yürüme hızı gruplar arasında benzer bulunmuştur (64). Bizim çalışmamızdaki 59 katılımcı EWGSOP2 kriterlerine göre değerlendirildiğinde de hiçbir katılımcıda sarkopeniye rastlanmamıştır. Çalışmamızda da TBADT grubunda VKİ'nin daha yüksek olduğunu fakat istatiksel olarak anlamlı fark olmadığını bulduk (p=0,191). Sol (non dominant) kuadriceps pik tork/VA'nın (p=0,039) ile sağ ve sol pik tork/VA ortalamasının (p=0,038) TBADT grubunda anlamlı olarak düşük bulduk. Yürüme hızını ise gruplar arasında benzer bulduk.

Couderc ve ark.,31 prostat kanseri hastasını ADT almadan önce ve sonra değerlendirdiklerinde; 31 hastanın 8'ini tedavi öncesinde EWGSOP2 kriterlerine göre olası sarkopeni olarak sınıflandırmışlardır (65). Couderc ve ark.'ın çalışmasına dahil edilen hastaların yaşları 70-88 (ortalama 80,5±4,3 yıl) arasında değişmekte olup, bizim hasta grubumuzun yaş ortalamasından (En düşük-en yüksek: 54-76;65,01±5,81 yıl) daha yüksek olduğu görülmektedir. Couderc ve ark.'ın çalışmasındaki 31 katılımcının 19 tanesi ADT ve radyoterapi aldıktan sonra tekrar değerlendirildiklerinde; başlangıçta sarkopenisi olmayan 13 katılımcıdan 6'sında el kavrama kuvvetinde azalma gösterilmiştir (65). Bu bulgular bizim çalışmamızdaki TBADT grubundaki pik tork/VA'nın daha düşük bulunması ile uyumlu gözükmektedir.

Chiu ve ark., yaşı 20'nin üzerindeki (ortalama yaş: 36,21 yıl) 3566'sı erkek olmak üzere toplam 7064 bireyin total testosteron seviyesi ile el kavrama kuvvetini karşılaştırdıkları çalışmalarında; total testosteron seviyesi ile el kavrama kuvveti arasında pozitif yönlü korelasyon olduğunu göstermişlerdir (66). Bu çalışmada; erkek katılımcılar için ayrı olarak testosteron ve el kavrama kuvveti arasındaki

korelasyon değerlendirilmemiştir (66). Auyeung ve ark. da 65 yaş üzeri 2000 erkek katılımcı ile yaptıkları çalışmada el kavrama kuvveti ile total testosteron arasında kas kütlesinden bağımsız olarak pozitif yönlü korelasyon olduğunu göstermişlerdir (67). Böylece testosteron seviyesinin sadece kas kütlesini değil aynı zamanda kas kalitesini de etkilediğini göstermişlerdir (67). Biz de çalışmamızda ADT alan hastaların testosteron seviyeleri ile kuadriceps ve hamstring izometrik kuvveti arasında pozitif korelasyon olduğunu gösterdik.

Testosteron-kas kuvveti ilişkisini değerlendirmek üzere yapılan insan çalışmalarında elde edilen verilerin yanı sıra farelerde yapılan kastrasyon sonrasında, motor nöron boyutlarının küçüldüğü gösterilmiştir (66,67). Bu nedenle; testosteron düşüşüne bağlı olarak gelişebilecek motor nöron atrofisi sonrasında nöromuskuler fonksiyonun bozulması olası görülmüştür (66,67). Öte yandan testosteronun mitokondriyal biyogenez üzerinden kas kütlesini ve kuvvetini etkilediği görülmektedir. Çünkü testosteron; mitokondriyal protein sentezinin kalitesini artırarak, oksidatif stresi azaltarak ve promiyojenik aktivasyona öncülük ederek kas kütlesinin ve kuvvetinin artmasını sağlamaktadır (66). Tüm bu mekanizmalar; ADT sırasında testosteron baskılanmasına bağlı olarak kas kuvvetinin azalması ile ilişkili görünmektedir.

Kim ve ark., tamamı Koreli bireylerden oluşan 50 yaş üzeri 650 erkeği ve 533 postmenapozal kadını dahil ettikleri çalışmada TSH ve el kavrama kuvveti arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir (68). Çalışmalarında, TSH (< 0,35 mIU/L ya da >5,50 mIU/L) ve serbest T4 (<0,89 ya da >1,76 ng/dL) seviyelerinin normal referans aralığında olmamasını dışlama kriteri olarak belirlemişlerdir. Erkeklerde TSH seviyesi ile el kavrama kuvveti arasında pozitif yönde korelasyon olduğu gösterilmiştir. Serbest T4 seviyesi ile el kavrama kuvveti arasında korelasyon saptanmamıştır (68). Yazarlar, TSH'nin tiroid hormonundan bağımsız olarak kas metabolizması üzerine etkili olabileceğini düşünmüşlerdir (68).

Spira ve ark.; erkeklerden ve kadınlardan oluşan 6196 katılımcı ile yaptıkları çalışmada, TSH ile el kavrama kuvveti arasında negatif yönlü korelasyon olduğunu göstermişlerdir (69). TSH değerleri normal sınırlarda olan bireyleri değerlendiklerinde el kavrama kuvveti ile negatif yönlü korelasyonun devam ettiğini

göstermişlerdir. Serbest T4 ile el kavrama kuvveti arasında da negatif yönlü korelasyon olduğunu, serbest T3 ile el kavrama kuvveti arasında ise korelasyon olmadığını göstermişlerdir (69). Serum TSH seviyeleri yüksek ve düşük olan katılımcıların, normal referans aralığına sahip katılımcılardan daha düşük el kavrama kuvvetine sahip olduklarını göstermişlerdir. Ayrıca TSH'nin normal seviyede olduğu hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarında el kavrama kuvvetinin düştüğü sonucuna varmışlardır (69). Bizim çalışmamızda, tüm katılımcıların TSH seviyeleri normal referans aralığındaydı. Çalışmamızda KG'de TSH ile sağ (dominant) pik tork/VA (R=-0,621; p=0,003) ve sol (non dominant) pik tork/VA ortalaması (R=-0,447; p=0,042) arasında negatif yönlü korelasyon olduğunu bulduk. Diğer gruplarda TSH ile kas kuvveti arasında korelasyon saptanmadı. KG'deki pozitif yönlü korelasyon Spira ve ark.'ın çalışması ile uyumlu gözükmektedir. Fakat TSH'nin normal sınırlarda olduğu hipertiroidi ve hipotiroidi durumlarında kas kuvvetinin azaldığı göz önüne alındığında; TSH ile kas kuvveti arasındaki ilişkiyi değerlendirirken serbest T4 ve serbest T3 düzeylerinin de dikkate alınması daha doğru sonuçlara ulaşmayı sağlayacaktır.

Çalışmamızda TBADT grubunda estradiol (p=0,001) ve total testosteron (p=0,001) seviyelerinin diğer gruplardan anlamlı olarak düşük olduğunu görmekteyiz. ADT'ye yanıt olarak testosteron seviyeleri 50 ng/ml'nin altında olan hastaları bu gruba dahil ettiğimiz için bu beklenen bir sonuç olarak yorumlanmıştır. TBADT grubuna dahil ettiğimiz 5 katılımcı da LHRH agonisti kullanmaktaydı. Dolayısıyla LHRH agonisti kullanan hastalarda estradiol seviyesinin düşmesi de beklenen bir sonuç olmuştur (70).

Salvador ve ark., ADT alması planlanan 33 prostat kanseri hastasının total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL seviyelerini 0 (başlangıç), 6. ve 12. aylarda değerlendirmişlerdir (71). Total kolesterol ve LDL seviyelerinin 6. ayda anlamlı olarak arttığını, trigliserid ve HDL seviyelerinde ise anlamlı değişiklik olmadığını göstermişlerdir. Çalışmanın devamında total kolesterol ve LDL seviyelerinin 6. ila 12. aylar arasında anlamlı olarak düştüğünü göstermişlerdir. Bu düşüş ile beraber sonuç olarak; başlangıç ve 12. ay değerlendirmelerinde total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL seviyelerinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir (71).

Smith ve ark., ilk kez ADT almaya başlayacak 32 prostat kanseri hastasının lipid seviyelerini 0 (başlangıç), 6 ve 12. aylarda değerlendirmişlerdir (28). Hastaların takiplerinde; total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise TBADT grubunda trigliserid (p=0,035) ve VLDL (p=0,048) seviyelerinin LLİPK grubuna göre düşük olduğu görüldü. KG, TBADT ve NTBADT grupları arasında trigliserid ve VLDL seviyelerinin benzer olması göz önüne alındığında; bu sonucun LLİPK grubunda trigliserid ve VLDL seviyelerinin daha yüksek olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Aslan ve ark., 50 prostat kanseri hastası ile benzer yaş grubundaki 30 sağlıklı bireyin serum irisin seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmada; prostat kanseri hastalarının serum irisin seviyelerinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir (p<0,05) (72). Aktif egzersiz yapmakta olan bireyler her iki gruba da dahil edilmeyerek egzersizin serum irisin seviyesini etkilememesi sağlanmıştır (68). Bizim çalışmamızda ise plazma irisin seviyeleri tüm hasta gruplarında benzer bulundu. Fakat testosteron baskılanma durumuna göre yapılan analizde TBADT grubunda plazma irisin seviyeleri; NTBADT'den %9,4, LLİPK'dan %5,4, KG'den %4,6 daha düşük bulunmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark göstermedi (p=0,120). Bu durumun olgu sayımızın kısıtlı olmasına bağlı olabileceği, gruplardaki katılımcı sayısının arttırılarak daha geniş örneklem büyüklüğünde yapılacak çalışmalarda benzer sonuçlara ulaşılabileceği düşünüldü.

Mevcut literatürde; dolaşımdaki irisin seviyesinin normal dağılım aralığı henüz belirlenmemiştir (73). Sağlıklı, obez ve diyabetik bireylerde yapılan çalışmalarda; serum ve plazma irisin seviyelerinin ELİSA kitleri ile tespit edildiği ve tartışmalı sonuçlar bildirildiği görülmektedir (73). Ayrıca bu çalışmaların bir kısmında VKİ ile irisin arasında pozitif yönlü korelasyon gösterilirken, bazılarında negatif yönlü korelasyon gösterilmiştir. Yine bazı çalışmalarda yaş ile irisin arasında negatif yönlü korelasyon gösterilmişken çalışmaların bir kısmında pozitif yönlü korelasyon gösterilmiştir (73). Bu çelişkili sonuçların kullanılan farklı irisin kitleri sebebiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (73). Sonuç olarak irisin seviyelerinin tespitinde kullanılan kitlerin doğrulanması gerektiği düşünülmektedir (73).

Tekin ve ark., androjen reseptör pozitif ve andojen reseptör negatif prostat kanseri hücrelerini; 0,1, 1, 10, 100 nM irisin konsantrasyonları ile muamele ettiklerinde her iki prostat kanseri hücre tipinde de proliferasyonun ve hücre canlılığının azaldığını gözlemlemişlerdir. On ve 100 nM gibi yüksek irisin konsantrasyonlarında istatiksel olarak anlamlı antiproliferatif ve sitotoksik etki gözlenmiştir (74). Ayrıca hem androjen reseptör pozitif hem de androjen reseptör negatif prostat kanseri hücrelerinde irisinin antiproleratif ve sitotoksik etkilerinin gösterilmesi; irisinin prostat kanseri hücreleri üzerine sitotoksik etkisinin androjen reseptör mekanizmasından bağımsız bir şekilde ortaya çıktığını göstermektedir (74). İrisinin; androjen reseptöründen bağımsız olarak prostat kanseri hücreleri üzerine sitotoksik etkisinin gösterilmesi tedavide yeni bir yaklaşım potansiyeli olark görünmektedir (75). Ayrıca irisin; malign olmayan hücreleri etkilemeden bu etkileri ortaya çıkarmaktadır (76). Öte yandan dayanıklılık ve direnç egzersizi sonrasında irisin seviyelerinin arttığı bilinmektedir (76). Böylece kas kasılması sırasında salınan miyokinlerden biri olan irisinin; prostat kanserinin büyümesini ve yayılmasını engelleyen doğrudan bir etkiye sahip olabilir (76).

Mevcut literatürde ADT alan ve almayan prostat kanseri hastalarında irisin seviyelerini karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Ahmad ve ark., 60 metabolik sendromlu erkek hasta ile 30 metabolik sendromu olmayan sağlıklı erkek bireyi karşılaştırdıkları çalışmada; serum testosteron ve irisin seviyesinin metabolik sendromlu hasta grubunda daha düşük olduğunu göstermişlerdir (77). Ayrıca metabolik sendromlu hasta grubunun analizlerinde irisin ile total testosteron arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (77). Biz çalışmamızda TBADT grubunda irisin seviyelerinin diğer gruplardan daha düşük olduğunu fakat istatiksel olarak anlamlı fark olmadığını gösterdik (p=0,120). Kamenov ve ark. ise 128 metabolik sendromlu erkek hastada yaptıkları çalışmada irisin ile testosteron arasında negatif korelasyon ($r= -0,279$, $p<0,01$) olduğunu göstermişlerdir (78). Bu çalışmada VKİ düzeltildikten sonra diyabeti olan hastalarda irisin ile testosteron arasındaki korelasyonun kaybolduğu ($r = -0,112$, $p= 0,292$); fakat diyabeti olmayan bireylerde ise korelasyonun daha da güçlendiği ($r = -0,427$, $p=0,01$) gözlenmiştir (78). Yazarlar bu durumu diyabeti olan metabolik sendromlu hastalarda metabolizma ve irisin

arasındaki uyumsuz düzenlemeye bağlı olarak ortaya çıkabilen bir 'irisin direnci' sebebiyle olabileceğini savunmuşlardır (78).

Köşkderelioğlu ve ark., en az 6 aydır ADT alan 48 prostat kanseri hastası ile ADT almayan 58 prostat kanseri hastasının yorgunluk şiddetlerini karşılaştırdıkları çalışmada; ADT alan hastalarda YŞÖ skorlarının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (79). Bu çalışmada ADT alan hastaların; ortalama ADT alma süresinin 13,46±4,53 ay (En az-en fazla: 6-25 ay) olduğu görülmektedir. Nelson ve ark. da ADT alması planlanan 60 prostat kanseri hastası ve ADT almayacak olan 85 prostat kanseri hastası ile benzer yaş grubunda herhangi bir malignitesi olmayan 86 erkek katılımcının yorgunluk şiddetlerini 12 ay boyunca takip etmişlerdir (80). ADT alması planlanan hastalar tedavi öncesinde değerlendirilmiş ve sonrasında ADT başlanılmıştır. Katlımcıların yorgunluk şiddetleri; 'Yorgunluk Belirti Envanteri' ile 0 (başlangıç), 6. ay ve 12. aylarda değerlendirilmiştir. Başlangıç ve 6.ay değerlendirmelerinde ADT alan hastalar ile kontrol gruplarının yorgunluk şiddetleri benzer bulunmuştur. Fakat 12. ayda yapılan değerlendirmelerde ADT alan hastaların yorgunluk şiddet skorlarının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (p=0,02), (80). Aynı çalışmada, ADT alan hastaların; yorgunluk girişimi skorlarının, yorgun hissedilen gün sayılarının ve her gün için yorgun hissettikleri sürenin hem 6. ayda hem de 12. ayda kontrol grubundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (80). Biz çalışmamızda YŞÖ skorlarının TBADT (p=0,867) ve LİPKADT<6 (0,964) gruplarında daha yüksek fakat istatiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığını gösterdik. Köşkderelioğlu ve ark.'nın çalışmasında ADT alan hastaların ortalama ADT alma süresi 13,46±4,53 ay olup; bizim çalışmamızda ADT alan 10 hastanın 8 tanesi 6 aydan az süredir ADT almakta idi. Nelson ve ark. da ADT alan hastaların tedavisinin 6. ayında kontrol grubu ile benzer yorgunluk şiddeti skoruna sahip olduklarını, fakat 12. ayda kontrol grubuna göre daha yüksek yorgunluk şiddeti skorlarına sahip olduklarını göstermişlerdir. Bu bulgular ışığında; 6 aydan daha fazla süredir ADT alan hastalarda, yorgunluk şiddetinin daha belirgin bir şekilde arttığı söylenebilir.

Gagliano-Jucá ve ark., en az 6 ay süre ile ADT alması planlanan 37 prostat kanseri hastası ile ADT almayan 40 prostat kanseri hastasının yaşam kalitelerini SF-

36 ölçeği ile 0., 6., 12. ve 24. haftalarda değerlendirmişlerdir. ADT alan hastaların fiziksel fonksiyon ve fiziksel rol güçlüğü skorlarının kötüleşme eğiliminde olduğunu göstermişlerdir. SF-36'nın diğer alt birimleri olan genel ağrı durumu, genel sağlık algısı, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık, sosyal işlevsellik ve canlılık skorlarının ise gruplar arasında benzer olduğunu göstermişlerdir (81). Alibhai ve ark., ADT alması planlanmış 87 prostat kanseri hastasının, ADT almayan 86 prostat kanseri hastasının ve benzer yaş grubundaki 86 erkek katılımcının yaşam kalitelerini SF-36 ölçeği ile 0. (başlangıç), 3., 6. ve 12. aylarda değerlendirmişlerdir (82). Başlangıç değerlendirmesinde; ADT almaya başlayacak olan hastaların sadece genel sağlık skorlarının daha düşük olduğunu, diğer alt birimlere ait skorların benzer olduğunu göstermişlerdir. Fakat ADT alan hastaların genel sağlık skorları 12 aylık takip süresinde değişim göstermemiştir. Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı ve canlılık skorlarının; ADT alan hastalarda ADT almayanlara ve sağlıklı kontrol grubuna göre 3. ayda düştüğünü göstermişlerdir (82). Bizim çalışmamızda ise SF-36 alt birimlerine ait skorlar gruplar arasında farklılık göstermedi.

Sarkopenin tespit edilmesinde tarama amacı ile SARC-F ölçeği kullanımı önerilmektedir (10,43). Ölçek skorunun 4 ve üzerinde olması durumunda kas kuvveti testi, kas kütlesinin tespiti ve fonksiyonel testlerle sarkopeni açısından ileri değerlendirme önerilmektedir (10,43). Barrére ve ark., kadınlardan ve erkeklerden oluşan 60 yaş üzerindeki; 8'i prostat kanseri olmak üzere toplam 52 kanser hastasının sarkopeni risklerini SARC-F ölçeği ile değerlendirmiştir (83). Altı hastanın sarkopeni riskinin bulunduğunu ve bu hastaların çoğunun 80-90 yaş aralığında olduğunu göstermişlerdir. İki erkek kanser hastasının sarkopeni riskinin bulunduğunu ve ikisinin de yaşının 80 üzeri olduğunu göstermişlerdir (83). Bizim çalışmamızdaki örneklem grubunda SARC-F ölçeği skoru 4 ve üzerinde olan katılımcı tespit edilmedi. SARC-F ölçeği skor ortalaması TBADT grubunda daha yüksek olmakla beraber; gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,554).

Fassier ve ark., 152' si prostat kanseri hastası olmak üzere toplam 942 kanser hastasının; tanı öncesindeki ve sonrasındaki fiziksel aktivite düzeylerini UFAA skorları ile değerlendirmişlerdir (84). Prostat kanseri tanısı alan hastaların tanı aldıktan sonra UFAA skorlarının (MET-dk/hafta) düştüğünü göstermişlerdir (84).

Bizim çalışmamızda TBADT grubunun UFAA skorları daha düşük olmakla beraber gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,409).

Çalışmamızın kısıtlılıklarının başında, COVID-19 pandemisinin oluşturduğu koşullar sebebi ile çalışma başlangıcında planladığımız örneklem büyüklüğüne ulaşamamamız, ADT alan hasta sayımızın görece olarak daha düşük olması gelmektedir. Çalışma sürecimizde 18 aydan fazla süredir ADT alan hastaların poliklinik başvurularının daha az olması sebebiyle ADT'nin uzun dönem etkilerini karşılaştıramamış olmamız da diğer bir kısıtlılığımızdır.

Sonuç olarak bu çalışmada;

- ✓ Lokal ve lokal ileri prostat kanseri hastaları ile ADT alan prostat kanseri hastalarının plazma irisin sevileri, sarkopeni durumları ve alt ekstremite fonksiyonları hem kendi aralarında hem de benzer yaş grubundaki prostat kanseri ve başka herhangi bir malignitesi olmayan popülasyon ile karşılaştırılmıştır.
- ✓ ADT alan hastalardan özellikle testosteron düzeyi 50 mg/dl'nin altında olanların oluşturduğu TBADT grubunda sol (non dominant) kuadriceps pik tork/VA'nın ve iki ekstremite birlikte kuadriceps pik tork/VA ortalamasının diğer gruplara göre istatiksel anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur.
- ✓ Plazma irisin seviyeleri gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir.
- ✓ EWGSOP2 kriterlerine göre değerlendirdiğimizde katılımcıların hiçbirinde sarkopeniye rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın verileri ışığında önerilerimiz;

- ADT alması planlanan hastalara, ADT'nin beraberinde egzersiz reçetesi de verilerek kas kuvveti kayıpları azaltılmalıdır.
- ADT sebebiyle kas kuvveti kaybı olan hastalar, egzersiz programına alınarak kas kuvvet kazanımları elde edilip fonksiyonel kayıplarını telafi edilmelidir.

- Egzersiz uygulamaları metabolik bozukluklar, sıcak basması, cinsel fonksiyon bozukluğu ve yorgunluk gibi ADT'nin diğer yan etkileri üzerinde de olumlu sonuçlar ortaya koyabilecektir.
- Tüm bu faydalı sonuçlar göz önüne alındığında; prostat kanseri hastalarına egzersiz programı ve rutin olarak egzersiz reçetesi düzenlenmelidir.

ÖZET

Androjen Deprivasyon Tedavisinin (ADT) Serum İrisin Düzeyine, Sarkopeniye ve Alt Ekstremite Fonksiyonlarına Etkisi

Prostat kanseri tedavisinde androjen deprivasyon tedavisi (ADT) sıklıkla kullanılan tedavi seçeneklerinden birisidir. ADT; beklenen yaşam süresini arttırırken, başta kas kütlesi ve kas kuvveti kaybı olmak üzere birçok istenmeyen yan etkilere sebep olmaktadır. Egzersizin; başta kas kuvvetinin korunması olmak üzere ADT'nin yan etkilerinin azaltılmasında önemli bir rolü bulunmaktadır. Egzersiz sırasında kastan salınan irisin, egzersizin bu olumlu etkilere aracılık eden miyokinlerden birisidir.

Bu çalışmanın amacı; ADT alan hastaların, ADT almayan hastalara göre kas kuvvetinin daha düşük olduğunu, buna olarak alt ekstremite fonksiyon kaybı yaşadıklarını, sonrasında daha düşük serum irisin seviyelerine sahip olduklarının gösterilmesidir.

Çalışmaya; herhangi bir malignitesi olmayan 21 sağlıklı birey, ADT almayan 28 prostat kanseri hastası, ADT alan 10 prostat kanseri hastası olmak üzere toplam 59 katılımcı dahil edildi. Katılımcıların alt ekstremite izometrik kas kuvveti izokinetik dinamometre ile belirlendi. Katılımcılara; fonksiyonel testler (altı dakika yürüme testi, beş kez otur kalk testi, fonksiyonel uzanma testi, merdiven inip çıkma testi), anket ve ölçekler (SARC-F, uluslararası fiziksel aktivite ölçeği, SF-36 ve yorgunluk şiddet ölçeği) uygulandı. Katılımcıların kan örneklerinden serum irisin seviyeleri belirlendi.

Testosteron seviyesi 50 mg/dl'nin altında olan ADT alan hastaların; sol (non dominant) kuadriceps pik tork/vücut ağırlığı, ADT almayan hastalara ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,039). İrisin seviyeleri; testosteron seviyesi 50 mg/dl'nin altında olan ADT alan hastalarda daha düşük olmakla birlikte gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,120).

ADT alan hastalarda kuadriceps kas kuvveti kaybı olduğu görülmüştür. ADT alan hastaların kas kütlesi ve kas kuvveti kayıplarını önlemek için ADT ile birlikte egzersiz reçetesi düzenlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: androjen deprivasyon tedavisi, egzersiz, irisin, izometrik kas kuvveti, prostat kanseri

SUMMARY

The Effect of Androgen Deprivation Therapy (ADT) on Serum İrisin Level, Sarcopenia and Lower Extremity Functions

Androgen deprivation therapy (ADT) is one of the frequently used treatment options in the treatment of prostate cancer. ADT; while increasing the life expectancy, it causes many unwanted side effects, especially loss of muscle mass and muscle strength. Exercises has an important role in reducing the side effects of ADT, especially in maintaining muscle strength. Irisin released from muscle during exercise, is one of the myokines that mediate these positive effects of exercise.

The aim of this study; it is shown that patients who received ADT have lower muscle strength than patients who don't receive ADT, as a result they experience loss of lower extremity function, and then they have lower serum irisin levels.

A total of 59 participants, including 21 healthy individuals without any malignancy, 28 prostate cancer patients not receiving ADT, and 10 prostate cancer patients receiving ADT, were included. Lower extremity isometric muscle strength of the participants was determined by isokinetic dynamometer. Functional tests (six minute walking test, five times sit and stand test, functional reach test, stair climbing test), questionnaires and scales (SARC-F, international physical activity scale, SF-36 and fatigue severity scale) were applied. Serum irisin levels were measured.

Receiving ADT patients with testosterone level below 50 mg/dl; the left (non-dominant) quadriceps peak torque/body weight values were found to be significantly lower than the patients who didn't receive ADT and the control group (p=0,039). Although irisin levels were lower in patients receiving ADT with testosterone level below 50 mg/dl, but no statistically significant difference was not found between the groups (p=0,120).

Quadriceps muscle strength loss has been observed in patients receiving ADT. In order to prevent loss of muscle mass and muscle strength in patients receiving ADT, exercise prescription should be arranged together with ADT.

Keywords: androgen deprivation therapy, exercise, irisin, isometric muscle strength, prostate cancer

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394–424.

2. Türkyılmaz M, Deniz EB, Ergin AK, Sevinç A, Tütüncü S, Seymen E. Türkiye kanser istatistikleri 2016. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, T C Sağlık Bakanlığı [Internet]. 2019; Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Trkiye_Kanser_statistikleri_2016.pdf

3. Evren İ, Tuğcu V. Treatment Modalities in Prostate Cancer. Nucl Med Semin 2018;4(3):182–207.

4. Kozacıoğlu Z, Günlüsoy B. Lokal ileri evre prostat kanserinde güncel Current surgical approaches in local invasive prostate cancer : Üroonkoloji Bülteni 2012;2:124–8.

5. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH, Sternberg CN, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. Eur Urol 2012;61(1):11–25.

6. Patil T, Bernard B. Complications of androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. Oncology. 2018; 32:470–4.

7. Nguyen PL, Alibhai SMH, Basaria S, D'Amico A V, Kantoff PW, Keating NL, et al. Adverse Effects of Androgen Deprivation Therapy and Strategies. Eur Urol 2015; 67 (5): 825–36.

8. Newton RU, Galvão DA, Spry N, Joseph D, Chambers SK, Gardiner RA, et al. Timing of exercise for muscle strength and physical function in men initiating ADT for prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis [Internet]. 2020;23(3):457–64. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41391-019-0200-z

9. Smith MR, Saad F, Egerdie B, Sieber PR, Tammela TLJ, Ke C, et al. Sarcopenia during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol 2012;30(26):3271–6.

10. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing 2019;48(1):16–31.

11. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efstathiadou ZA, Makras P, Perakakis N, Kountouras J, et al. Irisin in metabolic diseases. Endocrine [Internet]. 2018;59(2):260–74. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s12020-017-1476-1

12. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature 2012;481(7382):463–8.

13. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. Diabetes 2014;63(2):514–25.

14. Zhang J, Valverde P, Zhu X, Murray D, Wu Y, Yu L, et al. Exercise-induced irisin in bone and systemic irisin administration reveal new regulatory mechanisms of bone metabolism. Bone Res 2017;5(1):1-14.

15. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Mary B. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012;61(12):1725–38.

16. Chang JS, Kim TH, Nguyen TT, Park KS, Kim N, Kong ID. Circulating irisin levels as a predictive biomarker for sarcopenia: A cross-sectional community-based study. Geriatr Gerontol Int 2017;17(11):2266–73.

17. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. World J Oncol 2019;10(2):63–89.

18. Ercan S, Özorak A, Canbulut A, Çetin C, Öztürk SA. Investigation of Knowlege About Prostate Cancer Screening and Regular Exercise Awareness in Men Over 40 Years Age Admitted To Hospital. Cukurova Anestezi ve Cerrahi Bilim Derg 2020;2(3):105–15.

19. Aferin U. Psa yüksekliği saptanan hastalarda mitokondriyal DNA ve C-tipi natriüretik peptid düzeylerinin prostat kanseri tanısını öngörmedeki etkinlikleri. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2020.

20. Karaarslan E. Prostat Kanseri Evrelemesi. Türk Radyoloji Semin 2018;5: 451–9.

21. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017;67(3):245–53.

22. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. J Clin Oncol 2011;29(10):1335–41.

23. Lehtonen M, Heiskanen L, Reinikainen P, Kellokumpu-Lehtinen PL. Both

comorbidity and worse performance status are associated with poorer overall survival after external beam radiotherapy for prostate cancer. BMC Cancer 2020;20(1):1–8.

24. Magee DE, Singal RK. Androgen deprivation therapy: indications, methods of utilization, side effects and their management. Can J Urol 2020;27(1S1):11–6.

25. Nishiyama T. Serum testosterone levels after medical or surgical androgen deprivation: A comprehensive review of the literature. Urol Oncol 2014;32(1):38.e17-28. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2013.03.007

26. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, Boston B, Busby JE, D'Amico AV, et al. Prostate cancer, version 1.2016: Featured updates to the NCCN Guidelines. JNCCN J Natl Compr Cancer Netw. 2016;10(9):1081–7.

27. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, Fornier MN, Gagel RF, Kumar R, et al. NCCN task force report: Bone health in cancer care. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2013;11(suppl 3):1-50.

28. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Schoenfeld DA, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(2):599–603.

29. Arslan M, Beyhan Z, Bolu E. Metabolik sendrom kilavuzu. Turkish J Endocrinol Metab 2009.

30. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol 2006;24(27):4448–56.

31. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. Cancer 2007;110(7):1493–500.

32. Alibhai SMH, Duong-Hua M, Sutradhar R, Fleshner NE, Warde P, Cheung AM, et al. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. J Clin Oncol 2009;27(21):3452–8.

33. Cormie P, Newton RU, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Akhlil Hamid M, et al. Exercise maintains sexual activity in men undergoing androgen suppression for prostate cancer: A randomized controlled trial. Prostate Cancer Prostatic Dis 2013;16(2):170–5.

34. Di Lorenzo G, Autorino R, Perdonà S, De Placido S. Management of gynaecomastia in patients with prostate cancer: A systematic review. Lancet Oncol 2005;6(12):972–9.

35. Baumann FT, Zopf EM, Bloch W. Clinical exercise interventions in prostate cancer patients-a systematic review of randomized controlled trials. Support

Care Cancer 2012;20(2):221–33.

36. Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Newton RU. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: A randomized controlled trial. J Clin Oncol 2010;28(2):340–7.

37. Bourke L, Gilbert S, Hooper R, Steed LA, Joshi M, Catto JWF, et al. Lifestyle changes for improving disease-specific quality of life in sedentary men on long-term androgen-deprivation therapy for advanced prostate cancer: A randomised controlled trial. Eur Urol [Internet]. 2014;65(5):865–72. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.09.040

38. Irani J, Salomon L, Oba R, Bouchard P, Mottet N. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flushes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. Lancet Oncol [Internet]. 2010;11(2):147–54. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70338-9

39. Loprinzi CL, Dueck AC, Khoyratty BS, Barton DL, Jafar S, Rowland KM, et al. A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gabapentin in the management of hot flashes in men (N00CB). Ann Oncol [Internet]. 2009;20(3):542–9. Available from: https://doi.org/10.1093/annonc/mdn644

40. Lee MS, Kim KH, Shin BC, Choi SM, Ernst E. Acupuncture for treating hot flushes in men with prostate cancer: A systematic review. Support Care Cancer 2009;17(7):763–70.

41. Bargiota A, Oeconomou A, Zachos I, Samarinas M, Pisters LL, Tzortzis V. Adverse effects of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: Focus on muscle and bone health. J BUON. 2020;25(3):1286–94.

42. Bahat G, Yilmaz O, Kiliç C, Oren MM, Karan MA. Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures. J Nutr Heal Aging 2018;22(8):898–903.

43. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: A simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. J Am Med Dir Assoc [Internet]. 2013;14(8):531–2. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.018

44. Ibrahim K, May C, Patel HP, Baxter M, Sayer AA, Roberts H. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRImP): Study protocol. Pilot Feasibility Stud [Internet]. 2016;2(1):1–10. Available from: http://dx.doi.org/10.1186/s40814-016-0067-x

45. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. Nat Rev Endocrinol 2017;13(6):324–37.

46. Pilegaard H, Saltin B, Neufer DP. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1α gene in human skeletal muscle. J Physiol 2003;546(3):851–8.

47. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Crujeiras AB, et al. FNDC5/Irisin Is Not Only a Myokine but Also an Adipokine. PLoS One 2013;8(4):1–10.

48. Huh JY, Mougios V, Skraparlis A, Kabasakalis A, Mantzoros CS. Irisin in response to acute and chronic whole-body vibration exercise in humans. Metabolism [Internet]. 2014;63(7):918–21. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2014.04.001

49. Yamada Y, Nishizawa M, Uchiyama T, Kasahara Y, Shindo M, Miyachi M, et al. Developing and validating an age-independent equation using multi-frequency bioelectrical impedance analysis for estimation of appendicular skeletal muscle mass and establishing a cutoff for sarcopenia. Int J Environ Res Public Health 2017;14(7):809-22.

50. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: Association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. Journals Gerontol 1994;49(2):85–94.

51. Karabulut M. Sağlıklı bireylerde fonksiyonel uzanma testi modifikasyonlarinin postürografi parametreleri ile korelasyonunun değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2019.

52. Duncan PW, Weiner DK, Chandler J, Studenski S. Functional reach: A new clinical measure of balance. Journals Gerontol 1990;45(6):192–7.

53. Bean JF, Kiely DK, LaRose S, Alian J, Frontera WR. Is Stair Climb Power a Clinically Relevant Measure of Leg Power Impairments in At-Risk Older Adults? Arch Phys Med Rehabil 2007;88(5):604–9.

54. Bennell K, Dobson F, Hinman R. Measures of physical performance assessments: Self-Paced Walk Test (SPWT), Stair Climb Test (SCT), Six-Minute Walk Test (6MWT), Chair Stand Test (CST), Timed Up & Go (TUG), Sock Test, Lift and Carry Test (LCT), and Car Task. Arthritis Care Res 2011;63(suppl. 11):350–70.

55. Issues S, Test MW, Equipment R, Preparation P. American Thoracic Society ATS Statement : Guidelines for the Six-Minute Walk Test. 2002;166(1):111–7.

56. Anderson MA, Cieck H, Perrin D, Weltman A, Rutt R. The Relationships among Isometric, Isotonic, and Isokinetic Concentric and Eccentric Quadriceps and Hamstring Force and Three Components of Athletic Performance. J Orthop Sport Phys Ther 1991;14(3):114–20.

57. Karaca, A.; Turnagöl HH. Çalışan Bireylerde Üç Farklı Fiziksel Aktivite Anketinin Güvenirliği ve Geçerliği. Spor Bilim Derg 2007;18(2):68–84.

58. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-Country reliability and validity. Med Sci Sports Exerc 2003;35(8):1381–95.

59. Bahat G, Yilmaz O, Oren MM, Karan MA, Reginster JY, Bruyère O, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the SARC-F to assess sarcopenia: methodological report from European Union Geriatric Medicine Society Sarcopenia Special Interest Group. Eur Geriatr Med 2018;9(1):23–8.

60. Güven ŞŞ, Özcan DS, Aras M, Köseoğlu BF, Ak F. Multipl sklerozlu hastalarda ağrının değerlendirilmesi ve yaşam kalitesi, yorgunluk ve depresyon ile ilişkisi. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2016;62(2):123–31.

61. Armutlu K, Cetisli Korkmaz N, Keser I, Sumbuloglu V, Irem Akbiyik D, Guney Z, et al. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. Int J Rehabil Res 2007;30(1):81–5.

62. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (SF-36)'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği . Reliability and Validity of the Turkish Version of Short Form-36 (SF-36). İlaç ve Tedavi Derg 2016;12(May):102–6.

63. Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Turner D, Newton RU. Reduced muscle strength and functional performance in men with prostate cancer undergoing androgen suppression: A comprehensive cross-sectional investigation. Prostate Cancer Prostatic Dis 2009;12(2):198–203.

64. Owen PJ, Daly RM, Dalla Via J, Mundell NL, Livingston PM, Rantalainen T, et al. Does Use of Androgen Deprivation Therapy (ADT) in Men with Prostate Cancer Increase the Risk of Sarcopenia? Calcif Tissue Int [Internet]. 2019;105(4):403–11. Available from: https://doi.org/10.1007/s00223-019-00586-1

65. Couderc AL, Muracciole X, Nouguerede E, Rey D, Schneider S, Champsaur P, et al. HoSAGE: Sarcopenia in Older Patients before and after Treatment with Androgen Deprivation Therapy and Radiotherapy for Prostate Cancer. J Nutr Heal Aging 2020;24(2):205–9.

66. Chiu HT, Shih MT, Chen WL. Examining the association between grip strength and testosterone. Aging Male [Internet]. 2021;23(5):915–22. Available from: https://doi.org/10.1080/13685538.2019.1632282

67. Auyeung TW, Lee JSW, Kwok T, Leung J, Ohlsson C, Vandenput L, et al. Testosterone but not estradiol level is positively related to muscle strength and physical performance independent of muscle mass: A cross-sectional study in 1489 older men. Eur J Endocrinol 2011;164(5):811–7.

68. Kim BJ, Lee SH, Isales CM, Hamrick MW, Kwak MK, Koh JM. Association of serum TSH with handgrip strength in community-dwelling euthyroid elderly. J Clin Endocrinol Metab 2018;103(11):3986–92.

69. Spira D, Buchmann N, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Völzke H, Ittermann T. Association of thyroid function with handgrip strength: Data from the study of health in pomerania and the berlin aging study ii. Thyroid 2019;29(9):1220–6.

70. Russell N, Cheung A, Grossmann M. Estradiol for the mitigation of adverse effects of androgen deprivation therapy. Endocr Relat Cancer 2017;24(8):297–313.

71. Salvador C, Planas J, Agreda F, Placer J, Trilla E, Lopez MA, et al. Analysis of the lipid profile and atherogenic risk during androgen deprivation therapy in prostate cancer patients. Urol Int 2013;90(1):41–4.

72. Aslan R, Alp HH, Eryılmaz R, Huyut Z, Sevim M, Araz S, et al. Can the Irisin be a Biomarker for Prostate Cancer? A Case Control Study. Asian Pacific J Cancer Prev 2020;21(2):505–9.

73. Sanchis-Gomar F, Alis R, Pareja-Galeano H, Romagnoli M, Perez-Quilis C. Inconsistency in circulating irisin levels: What is really happening? Horm Metab Res 2014;46(8):591–6.

74. Tekin S, Erden Y, Sandal S, Yilmaz B. Is Irisin an Anticarcinogenic Peptide? Med Sci 2015;4(2):2172-80.

75. Zhang D, Tan X, Tang N, Huang F, Chen Z, Shi G. Review of research on the role of irisin in tumors. Onco Targets Ther 2020;13:4423–30.

76. Lam T, Birzniece V, McLean M, Gurney H, Hayden A, Cheema BS. The Adverse Effects of Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer and the Benefits and Potential Anti-oncogenic Mechanisms of Progressive Resistance Training. Sport Med - Open 2020;6(1):1–14.

77. Ahmad IH, Mohamed Mostafa ER, Mohammed SA, Shipl W, Soliman AA, Said M. Correlations between serum testosterone and irisin levels in a sample of Egyptian men with metabolic syndrome; (case-control study). Arch Physiol Biochem [Internet]. 2020;0(0):1–6. Available from: https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1808018

78. Kamenov Z, Assyov Y, Angelova P, Gateva A, Tsakova A. Irisin and Testosterone in Men with Metabolic Syndrome. Horm Metab Res 2017;49(10):755–9.

79. Koskderelioglu A, Gedizlioglu M, Ceylan Y, Gunlusoy B, Kahyaoglu N. Quality of sleep in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. Neurol Sci 2017;38(8):1445–51.

80. Nelson AM, Gonzalez BD, Jim HSL, Cessna JM, Sutton SK, Small BJ, et al.

Characteristics and predictors of fatigue among men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a controlled comparison. Support Care Cancer [Internet] 2016;24(10):4159–66. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s00520-016-3241-z

81. Gagliano-Jucá T, Travison TG, Nguyen PL, Kantoff PW, Taplin ME, Kibel AS, et al. Effects of Androgen Deprivation Therapy on Pain Perception, Quality of Life, and Depression in Men With Prostate Cancer. J Pain Symptom Manage 2018;55(2):307-17.

82. Alibhai SMH, Breunis H, Timilshina N, Johnston C, Tomlinson G, Tannock I, et al. Impact of androgen-deprivation therapy on physical function and quality of life in men with nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol 2010;28(34):5038–45.

83. Noronha Barrére, Ana PaulaToledo DO, Guimarães Lopes G, de Assis T, Fraga Piovacari SM. Identification of Sarcopenia Risk in Oncology Outpatients using the SARC-F Method. J Nutr Heal Food Sci 2018;6(5):1–5.

84. Fassier P, Zelek L, Partula V, Srour B, Bachmann P, Touillaud M, et al. Variations of physical activity and sedentary behavior between before and after cancer diagnosis: Results from the prospective population-based NutriNet-Santé cohort. Med (United States) 2016;95(40):e4629.

85. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: Findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. Lancet [Internet]. 2015;386(9990):266–73. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62000-6

EKLER:

Ek 1. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun İzin Yazısı

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

NORMAL

Sayı : 66175679-514.05.01-E.77764 28.03.2020
Konu : Klinik Çalışma [19-AKD-183]

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Sabriye ERCAN
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Spor Hekimliği Anabilim Dalı
ISPARTA

İlgi: a) Kurum evrak kayıt 11.12.2019 tarihli, E.469749 sayılı yazınız
b) Kurum evrak kayıt 09.03.2020 tarihli, E.128396 sayılı yazınız
c) Kurum evrak kayıt 13.03.2020 tarihli, E.140365 sayılı yazınız

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

Çalışmanın Adı:	Androjen deprivasyon tedavisinin (ADT) serum irisin düzeyine, sarkopeniye ve alt ekstremite fonksiyonlarına etkisi
Koordinatör:	Dr. Öğr. Üyesi Sabriye ERCAN
Koordinatör Merkez:	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi KAEK

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

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

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

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

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

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

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

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza adı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : ZmcXZmcXS1tYXZW56S1tYXZmcXS3k0

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

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

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

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

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Protokol	27.01.2020	02.001
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	27.01.2020	02.002
Olgu Rapor Formu	27.01.2020	02.003
Bütçe	09.12.2019	-
Etik Kurul Kararı	13.02.2020	38

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

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

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

Dr. Ecz. Nihan BURUL BOZKURT
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

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

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza anlı ile aynıdır. Doküman'ın doğrulama kodu : ZmxXZmxXSlIYXZW96SlIYXZmxXS8i0

Ek 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Tarih: 27.01.2020
Versiyon Numarası: 02.002

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştır "AQmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağının çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. **Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız**

ARAŞTIRMANIN ADI :

Androjen deprivasyon tedavisinin(ADT) serum irisin düzeyine, sarkopeniye ve alt ekstremite fonksiyonlarına etkisi

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmada amacımız prostat kanseri sebebiyle testesteron seviyelerini baskılamaya yönelik hormon tedavisi sonrasında serum irisin düzeylerinin düştüğünü göstermektir. Ayrıca hormon tedavisi sonrasında fiziksel güçte düşüş ve kas gücünde azalma varlığının gösterilmesi amaçlanmaktadır. Bu çalışma hormon tedavisinin etkilerinin araştırma amacıyla yapılmaktadır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

1- Grup 1 için herhangi bir kanser tanısı almamış olmak.
2- Grup 2 için lokal prostat kanseri sebebiyle radikal prostatektomi yapılmış; ADT almıyor olmak.
3- Grup 3 için yeni tanı alan, lokal ileri evre prostat kanseri tanılı, prostatektomi yapılmış/yapılacak ve ADT öncesi dönemde olan hastalar.
4- Grup 4 için lokal ileri evre prostat kanseri tanısı almış, radikal prostatektomi yapılmış ve 6 aydan az süredir ADT alıyor olmak.

5- Grup 5 için lokal ileri prostat kanseri tanısı almış, radikal prostatektomi yapılmış ve 18 aydan fazla süredir ADT alıyor olmak.
6- Kemoterapi alıyor olmak tüm gruplar için dışlama kriteridir.
7- Radyoterapi alıyor olmak tüm gruplar için dışlama kriteridir.
8- Fonksiyonel testlere uyumsuz hastalar çalışmaya dahil edilmeyecektir.
9- Anket sorularını yapmakta iletişim sorunu yaşanan hastalar çalışmaya dahil edilmeyecektir.
10- 50 yaşından küçük erkekler çalışmaya alınmayacaktır.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dahil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü (H*astanın anlayabileceği şekilde anlatılmalıdır.)*

Katılımcıların poliklinik kontrolleri sırasında alınan kan örneklerinden irisin çalışılacak ve ek invaziv işlem uygulanmayacaktır. Katılımcılara izokinetik dinamometre ile izometrik alt ekstremite kas kuvveti testi uygulanacaktır. Bu testte katılımcı cihaz bağlı kolu bacağıyla tüm gücüyle 5 saniye boyunca itecek sonrasında 5 saniye boyunca kendine doğru çekecektir. Bu işlemi toplam 3 kez tekrarlayacaktır. Katılımcıların vücut ağırlığı, vücut yağ yüzdesi, yağsız vücut kitlesi ölçülecektir. Tüm katılımcılar 6 dakika boyunca düz bir koridorda yürüyecek ve bu süre zarfında yürüyebildikleri mesafe hesaplanacaktır. Tüm katılımcılar yapabildikleri en hızlı şekilde bir sandalyeye sırtını tam yaslayacak şekilde 5 kez oturup kalkacaktır ve bu testi tamamlayabildikleri süre kaydedilecektir. Katılımcılar ayakta dik pozisyonda dururken kolları 90° fleksiyonda ellerini yumruk yapmış şekilde adım atmadan öne doğru uzanacaklar ve bu uzanma mesafeleri ölçülecektir. Katılımcıların 9 basamaklı bir merdivene çıkıp geri inme süreleri kaydedilecektir; bu test sırasında katılımcılar ihtiyaç duyarlarsa korkuluklara tutunabilirler, baston kullanabilirler.

Katılımcıların günlük aktivite düzeylerini belirlemek, yorgunluk düzeylerinin tespit etmek kas gücü fonksiyonlarını değerlendirmek ve günlük işlerinde zorlanma derecelerini belirlemek için katılımcılara 4 adet anket uygulanacaktır. Anket soruları yürüme mesafesi, ağırlık kaldırma gibi işlerde günlük aktivitelerini yaparken hastaların zorlanma derecelerini içermektedir.

Katılımcılara tüm bu işlemler 1 gün içinde yapılacak olup sonrasında katılımcılara herhangi bir işlem ya da takip yapılmayacaktır.

Katılımcılardan 3 tüp kan örneği alınacaktır. Kan örneklerinden hormon, biyokimya, tam kan, sedimantasyon ve irisin düzeyleri çalışılacaktır. Kan örnekleri Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında çalışılacaktır.

GÖNÜLLÜ SORUMLULUKLARI (örn. uygulama süresi boyunca hiçbir ilaç kullanmama, uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, araştırıcının, vb.).

1- Anabolizan steroid türü ilaç kullanmıyor olmak. 2- Fonksiyonel testlere uyum göstermek. 3- Anket sorularını cevaplarken uyumlu olmak.

Bu koşullara uymadığınız takdirde araştırıcı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

UYGULANACAK DENEY YÖNTEMLERİ

1. İzokinetik dinamometre ile alt ekstremite izometrik kuvvet ölçümü
2. Vücut kompozisyon analizi
3. Kas kitlesinin tespiti
4. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi
5. SARC-F ölçeği ile sarkopeni riskinin belirlenmesi
6. 6 dakika yürüme testi
7. 5 kez otur kalk testi
8. Fonksiyonel uzanma testi
9. Merdiven inip çıkma testi
10. Yorgunluk şiddet ölçeği
11. SF-36 yaşam kalite ölçeği

İLACIN SAKLAMA KOŞULLARI

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 80 ‘dir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 1 gündür.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

(örn, çalışma ilaçlarıyla uygulanan tedavi ile hastalığın kontrol altına alınabilme olasılığı, sonuçların başka insanların yararına kullanılabilecek olması, yalnızca araştırma amaçlı olduğu ve doğrudan yarar görmesi ya da tedavinin seyrinin değiştirilmesinin beklenmeyeceği vb.)

1- Çalışmaya katılan katılımcıların tedavi seyri değişmeyecek olup, araştırma amaçlı kan örneklerinden irisin düzeyi çalışılacaktır.
2- Elde edilen sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

(Gözlenebilecek istenmeyen etkiler, karşılaşılabilecek sorunlar (alerji, enfeksiyon, baş ağrısı, bayılma, morarma vb.)

1- Çalışmaya katılma ile olası bir risk veya istenmeyen bir etki bulunmamaktadır.

GÖNÜLLÜYE UYGULANABİLECEK OLAN ALTERNATİF YÖNTEMLER VEYA TEDAVİ ŞEMASI VE BUNLARIN OLASI YARAR VE RİSKLERİ

1- Katılımcılara alternatif bir yöntem veya tedavi şeması uygulanmayacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

1- Araştırma sürecinde kullanılmasının sakıncalı olduğu besin veya ilaç bulunmamaktadır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz,

Çalışma programını aksatmanız,

Çalışma ilacı ile ilgili bir yan etkiye maruz kalmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR? (Şimdilik uygulanmayacak olup ilerde uygulanabilecek tedavi ya da işlemler ve bunların riskleri**)**

1- Katılımcılara alternatif bir yöntem veya tedavi şeması uygulanması planlanmamaktadır.

İLGİ MEVZUAT GEREĞİNCE GEREKİYORSA, GÖNÜLLÜYE VERİLECEK TAZMİNAT VE/VEYA SAĞLANACAK TEDAVİLER, YAPILACAK ULAŞIM, YEMEK GİBİ MASRAFLARA İLİŞKİN ÖDEMELERİN MİKTARI, YÖNTEMLERİ VE ÖDEME PLANI HAKKINDAKİ BİLGİLER

(Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasara karşı (ölüm/sakatlanma dahil) güvence altına alınmaktasınız, oluşabilecek hasar size tarafımızdan yapılan sigorta ile tazmin edilecektir (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir. Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir)

Planlanan bir ödeme yoktur.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırıcıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için sorumlu araştırmacıya başvurabilirsiniz. .

İSTEDİĞİM ZAMAN ARAŞTIRMADAN AYRILABİLİRMİYİM

Araştırmaya katılımınızın isteğe bağlı olduğu ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

Çalışma sırasında elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda (BGOF):

- "Androjen deprivasyon tedavisinin (ADT) serum irisin düzeyine, sarkopeniye ve alt ekstremite fonksiyonlarına etkisi'' çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);
- (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)

☐ **Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.**		
GÖNÜLLÜNÜN		**İMZASI**
ADI & SOYADI		
TARİH		

☐ **İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.**		
GÖNÜLLÜNÜN		**İMZASI**
ADI & SOYADI		
TARİH		

☐ **Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.**		
GÖNÜLLÜNÜN		**İMZASI**
ADI & SOYADI		
TARİH		

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

SORUMLU ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI	DR. ÖĞR. ÜYESİ SABRİYE ERCAN	
TELEFON		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI	ARŞ. GÖR. DR. AYHAN CANBULUT	
GÖREVİ	SPOR HEKİMLİĞİ TIPTA UZMANLIK ÖĞRENCİSİ	
TELEFON		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI	PROF. DR. CEM ÇETİN	
GÖREVİ	SPOR HEKİMLİĞİ UZMANI	
TELEFON		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI	PROF. DR. ALPER ÖZORAK	
GÖREVİ	ÜROLOJİ UZMANI	
TELEFON		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI	DR. ÖĞR. ÜYESİ SEFA ALPEREN ÖZTÜRK	
GÖREVİ	ÜROLOJİ UZMANI	
TELEFON		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI	DR. ÖĞR. ÜYESİ FEVZİYE BURCU ŞİRİN	
GÖREVİ	TIBBİ BİYOKİMYA UZMANI	
TELEFON		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI	ARŞ. GÖR. DR. HÜLYA METE ARICAN	
GÖREVİ	TIBBİ BİYOKİMYA TIPTA UZMANLIK ÖĞRENCİSİ	
TELEFON		
TARİH		

Ek 3. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi

Bu bölümdeki sorular son 7 gün içerisinde fiziksel aktivitede harcanan zamanla ilgilidir. Lütfen son 7 günde yaptığınız şiddetli fiziksel aktiviteleri düşünün (işte, evde, bir yerden bir yere giderken, boş zamanlarınızda yaptığınız spor, egzersiz veya eğlence vb.).

Şiddetli fiziksel aktiviteler yoğun fiziksel efor gerektiren ve nefes alıp verme temposunun normalden çok daha fazla olduğu aktivitelerdir. Sadece herhangi bir zamanda **en az 10 dakika** süre ile yaptığınız aktiviteleri düşünün.

1.Geçen 7 gün içerisinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli fiziksel aktivitelerden yaptınız?
Haftada____gün
□ Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. → **(3.soruya gidin.)**

2.Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?
Günde____saat Günde____dakika
□ Bilmiyorum/Emin değilim.

Geçen 7 günde yaptığınız **orta** dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Orta dereceli aktivite orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir. Yalnız bir seferde en az 10 dakika boyunca yaptığınız fiziksel aktiviteleri düşünün.

3.Geçen 7 gün içerisinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya çiftler tenis oyunu gibi **orta** dereceli fiziksel aktivitelerden yaptınız? Yürüme hariç.
Haftada____gün
□ Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. → **(5.soruya gidin.)**

4. Bu günlerin birinde **orta** dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?
Günde____saat Günde____dakika
□ Bilmiyorum/Emin değilim.

Geçen 7 günde **yürüyerek** geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.

5.Geçen 7 gün, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?
Haftada____gün □ Yürümedim. → **(7.soruya gidin.)**

6. Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Günde____saat Günde____dakika
□ Bilmiyorum/Emin değilim.

Son soru, **geçen 7** günde **hafta içinde oturarak** geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dâhildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7.Geçen **7 gün** içerisinde, günde **oturarak** ne kadar zaman harcadınız?
Günde____saat Günde____dakika
□ Bilmiyorum/Emin değilim.

Ek 4. SARC-F Skalası

SARC-F SKALASI		
KOMPONENT	**SORU**	**SKORLAMA**
Kuvvet	4.5 kg.'ı kaldırmada ya da taşımada ne kadar zorlanırsınız?	Hiç=0 Biraz=1 Çok veya imkansız=2
Yürümede yardım	Bir odaya ne kadar zorlukta yürürsünüz?	Hiç=0 Biraz=1 Çok, yardımla veya imkansız=2
Sandalyeden kalkma	Sandalye veya yataktan transferde ne kadar zorlanırsınız?	Hiç=0 Biraz=1 Çok veya yardım olmadan imkansız=2
Merdiven çıkma	10 basamak merdiven çıkmakta ne kadar zorlanırsınız?	Hiç=0 Biraz=1 Çok veya imkansız=2
Düşmeler	Geçen yıl kaç kez düştünüz?	Hiç=0 1-3 düşme=1 >4 düşme=2

Ek 5. Yorgunluk Şiddet Ölçeği

Vaka No: **Tarih:**

Bugün de dahil olmak üzere son bir hafta içinde ne derecede yorgun olduğunuzu öğrenmek istiyoruz. Lütfen tüm ifadeleri dikkatlice okuyunuz. Size en uygun rakamın olduğu bölgeyi işaretleyiniz.

Puanlamaya Ait İfadeler
1. Kesinlikle katılmıyorum
2. Katılmıyorum
3. Katılmama eğilimindeyim
4. Kararsızım
5. Katılma eğilimindeyim
6. Katılıyorum
7. Kesinlikle katılıyorum

1) Yorgun olduğum zaman motivasyonum azalır.
Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum

2) Egzersiz yapmak beni yoruyor.
Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum

3) Kolay yorulurum.
Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum

4) Yorgunluk fiziksel fonksiyonumu etkiler.
Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum

5) Yorgunluk benim için sıklıkla problemlere neden olur.
Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum

6) Yorgunluğum fiziksel fonksiyonumu sürdürmeme engel olur.
Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum

7) Yorgunluk belirli görev ve sorumluluklarımı yerine getirmemi etkiler.
Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum

8) Yorgunluk beni yetersiz bırakan en önemli 3(üç) şikâyetten biridir.
Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum

9) Yorgunluk işimi, aile veya sosyal yaşantımı etkiler.
Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum

<2,8; Yorgunluk yok | >6,1; kronik yorgunluk sendromu **Skor= toplam puan/9**

Ek 6. SF-36 Ölçeği

Vaka No: **Tarih:**

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacındadır. Size en uygun yanıtı verin.

B1 1) Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

1- Mükemmel
2- Çok iyi
3- İyi
4- Orta
5- Kötü

B2 2) Bir yıl öncesi ile karşılaştırdığınızda şu anki genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

1- Çok daha iyi
2- Biraz iyi
3- Hemen hemen aynı
4- Biraz daha kötü
5- Çok daha kötü

B3 Aşağıdaki sorular bir gün içerisinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

3- koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler

1) Evet, çok kısıtlı 2) Evet, biraz kısıtlı 3) Hayır, hiç kısıtlı değil

4- bir masayı çekmek, elektrik süpürgesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler

1) Evet, çok kısıtlı 2) Evet, biraz kısıtlı 3) Hayır, hiç kısıtlı değil

5- market poşetlerini kaldırmak veya taşımak

1) Evet, çok kısıtlı 2) Evet, biraz kısıtlı 3) Hayır, hiç kısıtlı değil

6- Birkaç kat merdiven çıkmak

2) Evet, çok kısıtlı 2) Evet, biraz kısıtlı 3) Hayır, hiç kısıtlı değil

7- Bir kat merdiven çıkmak

1) Evet, çok kısıtlı 2) Evet, biraz kısıtlı 3) Hayır, hiç kısıtlı değil

8- Eğilmek, diz çökmek, çömelmek, diz çökmek
1) Evet, çok kısıtlı 2) Evet, biraz kısıtlı 3) Hayır, hiç kısıtlı değil

9- Bir kilometreden fazla yürümek
1) Evet, çok kısıtlı 2) Evet, biraz kısıtlı 3) Hayır, hiç kısıtlı değil

10- Birkaç yüz metre yürümek
1) Evet, çok kısıtlı 2) Evet, biraz kısıtlı 3) Hayır, hiç kısıtlı değil

11- Yüz metre yürümek
1) Evet, çok kısıtlı 2) Evet, biraz kısıtlı 3) Hayır, hiç kısıtlı değil

12- Kendi başına banyo yapmak ve giyinmek
1) Evet, çok kısıtlı 2) Evet, biraz kısıtlı 3) Hayır, hiç kısıtlı değil

B4 Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

13- Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?
1) Evet 2) Hayır

14- Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz?
1) Evet 2) Hayır

15- Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?
1) Evet 2) Hayır

16- Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? (Aşırı efor - çaba sarf ettiniz mi?)
1) Evet 2) Hayır

B5 Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

17) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?
1) Evet 2) Hayır

18) Arzu ettiğinizden daha az işi mi tamamlayabildiniz?
1) Evet 2) Hayır

19) İşinizle veya diğer aktivitelerinizle ilgili işleri her zamanki kadar dikkat vererek yapamadınız mı?
1) Evet 2) Hayır

B6 20) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?
1) Hiç Etkilemedi 2) Çok Az 3) Orta Derecede 4) Epeyce 5) Çok Fazla

B7 21) Son 4 hafta içinde vücudunuzda ne kadar ağrı oldu?
1) Hiç Olmadı 2) Çok Az 3) Hafif 4) Orta 5) Çok 6) Pek Çok

B8 22) Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?
1) Hiç Etkilemedi 2) Biraz Etkiledi 3) Orta Derecede 4) Epey Etkiledi 5) Çok Etkiledi

B9 Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için, sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz.

23) Kendinizi yaşam dolu olarak hissettiniz mi?
1) Sürekli 2) Çoğu zaman 3) Epey zaman 4) Bazen 5) Ara sıra 6) Hiç bir zaman

24) Çok sinirli biri oldunuz mu?
1) Sürekli 2) Çoğu zaman 3) Epey zaman 4) Bazen 5) Ara sıra 6) Hiç bir zaman

25) Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu mu?
1) Sürekli 2) Çoğu zaman 3) Epey zaman 4) Bazen 5) Ara sıra 6) Hiç bir zaman

26) Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?
1) Sürekli 2) Çoğu zaman 3) Epey zaman 4) Bazen 5) Ara sıra 6) Hiç bir zaman

27) Çok enerjik oldunuz mu?
1) Sürekli 2) Çoğu zaman 3) Epey zaman 4) Bazen 5) Ara sıra 6) Hiç bir zaman

28) Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?
1) Sürekli 2) Çoğu zaman 3) Epey zaman 4) Bazen 5) Ara sıra 6) Hiç bir zaman

29) Kendinizi yıpranmış, bitkin hissettiniz mi?
1) Sürekli 2) Çoğu zaman 3) Epey zaman 4) Bazen 5) Ara sıra 6) Hiç bir zaman

30) Mutlu, sevinçli bir insan oldunuz mu?
1) Sürekli 2) Çoğu zaman 3) Epey zaman 4) Bazen 5) Ara sıra 6) Hiç bir zaman

31) Yorgunluk hissettiniz mi?
1) Sürekli 2) Çoğu zaman 3) Epey zaman 4) Bazen 5) Ara sıra 6) Hiç bir zaman

B10 32) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?
1) Sürekli 2) Çoğu zaman 3) Bazen 4) Ara sıra 5) Hiç bir zaman

B11 Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır? Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.

33) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum.
1) Kesinlikle doğru
2) Çoğunlukla doğru
3) Emin değilim
4) Çoğunlukla yanlış
5) Kesinlikle yanlış

34) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım.
1) Kesinlikle doğru
2) Çoğunlukla doğru
3) Emin değilim
4) Çoğunlukla yanlış
5) Kesinlikle yanlış

35) Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum.
1) Kesinlikle doğru
2) Çoğunlukla doğru
3) Emin değilim
4) Çoğunlukla yanlış
5) Kesinlikle yanlış

36) Sağlığım mükemmeldir.
1) Kesinlikle doğru
2) Çoğunlukla doğru
3) Emin değilim

4) Çoğunlukla yanlış
5) Kesinlikle yanlış