

# Kanser hastalarında kemoterapinin C-reaktif protein düzeyine ve yaşam kalitesine olan etkileri

The effects of chemotherapy on C-reactive protein and quality of life in cancer patients

Mehmet Yavuz GÜRLER,<sup>1</sup> Gökhan DEMİR,<sup>1</sup> Fergial MOUEMİNOGLOU,<sup>2</sup>  
Süheyla APAYDIN,<sup>1</sup> Nuray LÜY<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul*

<sup>2</sup>*Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, İstanbul*

## AMAÇ

Biz çalışmamızda, önceden kemoterapi görmemiş hastalarda C-reaktif protein (CRP) düzeyi ile yaşam kalitesi ve metastaz ilişkisini, kemoterapinin CRP ve yaşam kalitesine olan etkilerini araştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza katılan hastalar T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Avrupa Florence Nightingale Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğine 2009 ve 2010 yıllarında başvuran, daha önce kemoterapi görmemiş gönüllülerden seçildi. Hastalara kemoterapi öncesi, akut enfeksiyon tablosu olmadığı fizik muayene ile ekarte edildikten sonra, bazal serum CRP düzeyi bakıldı ve EORTC hayat kalitesi formu QLQ-C30 (versiyon 3.0) dolduruldu. Aynı işlem hastalar üçüncü doz kemoterapi için başvurduklarında tekrarlandı. CRP ölçümü Cobas Integra 400/800 cihazında turbidimetrik (latex) yöntem ile yapıldı.

## BULGULAR

Elli yedi hasta üzerinde yapılan çalışmada hastalardan ikisi üçüncü kemoterapisini almadan hayatını kaybetti. 36 ileri evre, 19 erken evre, 25'i kadın 30'u erkek toplam 55 hasta çalışmayı tamamlayabildi. Hastaların altısı akciğer, dokuz tanesi kolon, 15'i meme, 12'si mide, biri karaciğer, üçü safra yolları, dört tanesi pankreas, biri kemik, üçü testis kanseri hastası ve biri nöro-endokrin tümörlü hastaydı. İleri evre gurubun yaş ortalaması 55.7±11.7 iken, erken evre gurubun yaş ortalaması 52.6±13 olarak bulundu. Her iki gurubun arasında yaş ortalaması bakımından anlamlı bir fark yoktu (p=0.370). İleri evre ve erken evre olgularda CRP düzeylerinin, gerek kemoterapi öncesi (p=0.359) gerek kemoterapi sonrası (p=0.344) aralarında anlamlı bir fark bulunmadı. İleri evre (p=0.907) ve erken evre (p=0.113) hastaların kemoterapiye başlamadan önceki ortalama CRP değeri ile üçüncü kür kemote-

## OBJECTIVES

We investigated the relationship between serum C- reactive protein (CRP), quality of life and stage of the disease and also the effect of chemotherapy on quality of life and serum CRP level.

## METHODS

Chemo-naive patients who applied to the T.C. İstanbul Bilim University Avrupa Florence Nightingale Hospital Medical Oncology Clinic in the years 2009-2010 were taken into the study. After physical examination, patients who did not have any evidence of infection were eligible, they had a CRP test and were given the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) questionnaire. The same procedure was repeated at the third chemotherapy cure. Measurement of CRP was done by the Cobas Integra 400/800 machine with the turbidimetric (latex) method.

## RESULTS

Study began with 57 patients, but 2 of them died before taking the third chemotherapy dose. 36 advanced, 19 early stage, 25 female, 30 male, a total of 55 patient could complete the study. 6 patients had lung cancer, 9 patients had colon cancer, 15 patients had breast cancer, 12 patients had stomach cancer, 1 patient had liver cancer, 3 patients had bile duct cancer, 4 patients had pancreatic cancer, 1 patient had bone cancer, 3 patients had testicular cancer and 1 patient had neuro-endocrine tumor. The average age of the advanced disease group was 55.7±11.7 while the average of the early-stage group was 52.6±13. Between two groups there wasn't any significant difference (p=0.370). The CRP levels of progressed and non-progressed cases were compared. Before chemotherapy (p=0.359) and after chemotherapy (p=0.344) no significant difference was found. Also we could not

rapı sonrası anlamlı bir düşüş tespit edilememiştir. Kemoterapi gören hastalarda yaşam kalitesi kriterlerinden genel iyilik halinde ( $p=0.017$ ), rol performansında ( $p=0.010$ ), emosyonel durumunda ( $p=0.00$ ) ve sosyal durumunda ( $p=0.043$ ) anlamlı bir iyileşme söz konusu iken ağrı skorunda ( $p=0.005$ ) ise anlamlı bir düşüş söz konusu olmuştur.

## SONUÇ

Çalışmamızda kemoterapi gören hastalarda CRP düzeyinde anlamlı bir düşüş olmamasına karşın, yüksek CRP düzeyi ile düşük hayat kalitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Kanser hastalarında CRP düzeyi bir yaşam kalitesi işaretcisi olarak değerlendirilebilir. Ancak, daha fazla sayıda hasta ve CRP'nin bağımsız bir değişken olarak yaşam kalitesi belirteci olduğunu gösteren istatistiksel çalışma ve örneklemenin büyüklüğüne gereksinim vardır. Kemoterapi ile CRP düzeyi ile yaşam kalitesi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilirken, kemoterapi gören hastaların ortalama yaşam kalitesinde anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir. Kemoterapinin sanıldığı gibi yaşam kalitesini düşüren bir tedavi yöntemi olmadığı, özellikle ilk üç kürde yaşam kalitesini artırdığı düşünülebilir.

**Anahtar sözcükler:** EORTC QLQ-C30; C-reaktif protein; kanser; kemoterapi; yaşam kalitesi.

determine a significant decrease in the CRP level of ( $p=0.907$ ) and ( $p=0.113$ ) patients when we compared the crp levels before and after chemotherapy. After the chemotherapy, there is a significant improvement in the global health status ( $p=0.017$ ), role functioning ( $p=0.010$ ), emotional functioning ( $p=0.00$ ), social functioning ( $p=0.043$ ), and a significant decrease in the pain score ( $p=0.005$ ).

## CONCLUSION

Although we could not find significant decrease in the serum CRP levels with chemotherapy, we found out a correlation between high serum CRP levels and low quality of life. With this result, we propose to evaluate the serum CRP level as a marker of quality of life. But we need more patients and statistics to prove that CRP is an independent variable as a marker of quality of life. We found out a correlation between chemotherapy and quality of life. The average QOL scores of the patients receiving chemotherapy was increased. In contrast to popular belief, we can say that, chemotherapy is not a factor that decreases quality of life, especially within the first three cures.

**Key words:** EORTC QLQ-C30; C-reactive protein; cancer; chemotherapy; life quality.

C-reaktif protein (CRP) iltihabi reaksiyonlar sırasında kanda miktarı artan ve karaciğer ile yağ hücreleri tarafından üretilen akut faz reaktanları adı verilen proteinlerden bir tanesidir.<sup>[1]</sup>

Antikor olmayan bu beta globulin, normal serumda 10 mg/L'den daha az miktarda bulunur ve hemen her akut enflamatuvar reaksiyona (virüs ya da bakteri enfeksiyonu, romatizmal ateş) yanıt olarak gelişir. Hamile kadınlarda, hafif enflamasyon ve viral enfeksiyonlarda 10-40 mg/L, aktif enflamasyon ve bakteriyel enfeksiyonda 40-200 mg/L, ciddi bakteriyel enfeksiyonda ve yanıklarda is 200 mg/L'nin üzerinde değerler görülebilir.<sup>[2]</sup>

Herhangi bir akut enflamatuvar veya nekroz olayında CRP, ilk 4-6 saatte yükselir ve 48 saatte tepe yapar. İyileşme ile CRP saatler içinde düşer. CRP enflamatuvar olay steroid veya salisilatla basıldıgı zaman kaybolur.

Kanda CRP seviyesi pek çok durumda yükselbildiğinden, tek hastalığa özgü bir laboratuvar bulgusu değildir ve tanı koyma amaçlı kullanılmaz. Bu tahlilin sonuçları klinik şüpheleri destekleyici olarak veya tanısı konulmuş çeşitli hastalıkların

seyrini takipte kullanılır. CRP özellikle romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi bağ dokusu hastalıklarında hastalığın alevlenmelerinin takibi açısından oldukça faydalıdır.<sup>[3]</sup>

Akut miyokart enfarktüsünde CRP 24-48 saatte ortaya çıkar, üçüncü gün düşmeye başlar ve 1-2 hafta sonra negatifleşir. CRP düzeyinin normale dönmemesi kalp ya da başka bir yerde doku hasarı olduğunu gösterir.

Cerrahiye takiben, CRP 4-6 saatte yükselir. 48-72 saatte tepe yapar. Ameliyat sonrası üçüncü günden sonra azalmaya başlar. Komplikasyonları izlemekte lökosit, sedimantasyon, ateş ve kalp hızından daha duyarlı olduğu belirtilmektedir. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, romatizmal hastalıklar, miyokart enfarktüsünde ve yanıklarda hastalık aktivitesini düzenlemekte yararlı olabilir. Lösemide ateş, blast krizi ve sitotoksik ilaçlar CRP de yalnızca orta derecede artma yaparlar, ancak eşzamanlı enfeksiyon CRP'de belirgin artışa yol açar ve antibiyotik tedavisine cevabı izlemekte yararlıdır. CRP, Crohn hastalığında ülseratif kolitten daha fazla yükselir ve Crohn hastalığında nüks, remis-

yon ve tedaviye cevap ile uyumludur.

Günümüzde kanser hastalarında CRP yükselmesi ile ilgili iki hipotez öne sürülmüştür. İlk hipotez yüksek CRP seviyelerinin kanser ve premalign bir durumdan kaynaklanacağı yönünde iken diğer hipotez ise kronik enflamasyonun ve buna bağlı CRP yüksekliğinin kanser oluşumunda rol aldığıdır.<sup>[4]</sup>

Olgu kontrol çalışmaları, kanser hastalarında kontrol gurubuna göre karşılaştırıldığında daha yüksek CRP düzeyleri tespit etmiştir. İleriye yönelik çalışmalardan edinilen bilgiler göstermektedir ki yüksek CRP sadece yaygın kanserin belirteci değil, aynı zamanda kanser oluşumu ile de ilişkilidir.<sup>[5,6]</sup> Çalışmalardaki önemli bir eksik, CRP düzeyinin sadece bir kez bakılması ve dolayısı ile tedaviyle ilişkilendirilmemesidir.

Yüksek plazma CRP düzeyleri kanser hastalarında kötü prognoza işaret etmektedir.<sup>[7-9]</sup> Allin ve ark.<sup>[10]</sup> tarafından 10.408 kişi üzerinde yapılan, geniş kapsamlı ileriye yönelik çalışma, yüksek serum CRP düzeyleri sıradan insanlarda kanser riskinin arttığını göstermiştir. Ayrıca yüksek bazal serum CRP düzeyleri kanser teşhisi almış hastalarda, özellikle metastaz yapmamış kanserlerde, erken ölüme işaret etmektedir.

Bu çalışmanın amacı, daha önce kemoterapi görmemiş kanser hastalarında, bir enflamasyon belirteci olan CRP ile metastaz ve hayat kalitesinin ilişkisini ayrıca kemoterapinin CRP ve hayat kalitesi üzerine etkisini araştırmaktır. Böylece kanserin yaygınlığı ile yüksek CRP düzeyinin birlikteliğini, hayat kalitesi ile ilişkilendirmek ve kemoterapinin CRP üzerine ve hayat kalitesi üzerine etkilerini araştırmak çalışmanın başlıca hedefidir.

## HASTALAR VE YÖNTEM

T.C. Sağlık Bakanlığı ŞEEAH İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Danışma Kurulu'ndan onay alındıktan sonra, T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Avrupa Florance Nightingale Hastanesi Onkoloji Tıbbi Kliniği'ne 2010 yılında başvuran, daha önce kemoterapi görmemiş hastalarda, dışlanma kriterleri göz önünde bulundurularak hasta seçimi yapıldı. Bilgilendirilmiş olur formu doldurulduktan

sonra, bazal CRP düzeyleri ölçüldü, EORTC hayat kalitesi formu QLQ-C30 (versiyon 3.0) dolduruldu. 0.5 mg/dl'nin altında çıkan CRP değerlerinin hassaslığı düşük olacağından, yüksek hassasiyetli yöntem bu hastalarda uygulanarak daha net verilere ulaşıldı. Hastalar üçüncü kür kemoterapilerini aldıktan sonra bu işlemler her bir hasta için tekrarlandı. İstatistik analiz SPSS 16.0 programı kullanılarak yapıldı.

### Dışlanma Kriterleri

1. Daha önce kemoterapi almış hastalar,
2. Beyin tümörleri (yaşam beklentisi kısa olacağı için),
3. Hematolojik kanserler,
4. Tanı sırasında enfeksiyon hastalığı olanlar,
5. Son üç ayda tromboembolik olay geçirenler,
6. Son üç ayda geçirilmiş kardiyak olay,
7. Son üç hafta içinde cerrahi operasyon geçiren hastalar,
8. Romatizmal hastalığı olanlar.

### Kabul Kriterleri

1. Daha önce kemoterapi almamış hastalar,
2. Çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyen hastalar,
3. Yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyecek morbiditesi olmayan hastalar.

### EORTC Yaşam Kalitesi Değerlendirme Modülü

Araştırma verileri, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life (EORTC QLQ C-30) (Versiyon 3.0) yaşam kalitesi ölçeği kullanılarak toplanmıştır.

Anket formunda 30 soruda EORTC QLQ C-30 yaşam kalitesi ölçeği kullanılmıştır. Dörtlü Likert tipi ölçek olup, soruların cevapları; Hiç: 1, Biraz: 2, Oldukça: 3, Çok: 4 puan olarak değerlendirilmiştir. Ölçeğin 29. sorusunda, hastadan 1'den 7'ye kadar olan skala ile sağlığını ve 30. soruda genel yaşam kalitesini değerlendirmesi istenmiştir. 29. ve 30. sorular genel iyilik hali alanını oluşturan

sorulardır. Bu bölümden alınan yüksek puanlar yaşam kalitesinin yükseldiğini, düşük puanlar ise kalitenin düştüğünü ifade etmektedir. Diğer sorular ise fonksiyonel alan ve semptomlar bölümüne ait sorulardır. Bu bölümlerde alınan puanların düşük olması yaşam kalitesinin yükseldiğini, yüksek olması ise yaşam kalitesinin düştüğünü ifade etmektedir.

Veriler, hastalara araştırmacının amacı açıklanarak ve hastalardan sözel izin alındıktan sonra bire bir görüşme yöntemi ile toplanmıştır. Her bir uygulama ortalama 20 dakika sürmüştür. EORTC yaşam kalitesi skoru hesaplaması EORTC QLQ-C30 Scoring Manual Third edition, 2001 baskısında yayımlanan özel formülasyon kullanılarak hesaplanmış olup değer aralığı 0-100 birim arasındadır.<sup>[11]</sup>

### C-reaktif Protein Ölçümü

C-reaktif protein ölçümü Cobas Integra 400/800 cihazında turbidimetrik yöntem ile yapıldı. Bu yöntemde insan CRP'si, monoklonal anti-CRP antikorları ile kaplı lateks partikülleri ile birleşmekte ve çökelti turbidimetrik yöntemle hesaplandı. Sonuçlar genellikle 24 saat sonra verildi. İstanbul Bilim Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda normal CRP düzeyleri 0-1 mg/dL arasındadır.

### İstatistiksel Analiz

Vücutunda tümör yükü olmayan ameliyat edil-

miş hastalar ve tümör yükü olup metastaz yapmamış hastalar erken evre olarak değerlendirilirken, metastazı olan hastalar ileri evre olarak kabul edildi. Erken evre ve ileri evre olarak iki gruba ayrılan hastalarda demografik veriler ortalama±SD olarak hesaplandı. Sürekli değişkenler (parametrik) eşlenmemiş student t-testi, süreksiz değişkenler (non-parametrik) ve dağılımın geniş olduğu (Ort.<SD) sürekli değişkenler ise ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Kemoterapinin yaşam kalitesine etkisi her iki grupta ayrı ayrı Wilcoxon eşlenmiş gruplar testi ile karşılaştırıldı. CRP ile yaşam kalitesi değerleri ilişkisi gruplarda kemoterapi öncesi ve sonrası olarak ayrı ayrı Pearson korelasyon testi ile hesaplandı.  $p<0.05$  ise sonuçlar anlamlı kabul edildi.

Değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken,  $r$  değeri +1'e yaklaştıkça  $p<0.05$  iken pozitif yönde anlamlı korelasyon, -1'e yaklaştıkça  $p<0.05$  iken negatif yönde anlamlı korelasyon varlığı kabul edildi.

## BULGULAR

Önceden kemoterapi görmemiş 26'sı kadın 31'i erkek 57 hasta üzerinde yapılan çalışmada hastalardan ikisi üçüncü kemoterapisini almadan hayatını kaybetti. Otuz altı ileri evre, 19 erken evre, 25'i kadın 30'u erkek toplam 55 hasta çalışmayı tamamlayabildi. İleri evre gurubun yaş ortalaması  $55.7\pm 11.7$  iken, erken evre gurubun yaş ortalaması

**Tablo 1**

İleri evre ve erken evre kanser olgularında demografik veriler

Parametreler	İleri evre (n=36)	Erken evre (n=19)	p
Yaş (ortalama±1SD)	55.7±11.7	52.6±13	0.370
Cins (Erkek/Kadın)	24/12	6/13	0.022
Kanser türü			
Akciğer	5	1	
Kolon	7	2	
Mide	10	2	
Meme	2	13	
Karaciğer	1	0	
Safra yolları	2	1	
Pankreas	4	0	
Kemik	1	0	
Testis	3	0	
Nöroendokrin	1	0	

52.6±13 olarak bulundu. Her iki grubun arasında yaş ortalaması bakımından anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.370). İleri evre hastaların 24'ü erkek iken 12 tanesi kadındı. Buna karşın erken evre hastaların ise altısı erkek, 13'ü kadın cinsiyetine sahipti. İleri evre hastaların çoğu erkek iken, erken evre hastalarda kadınların çoğunluğu söz konusuydu (p=0.022). Akciğer kanseri hastalarının beşi ileri evre iken yalnızca bir tanesi erken evredir. Kolon kanseri hastalarından yedisi ileri evre, ikisi erken evre iken, meme kanserli hastaların ikisi ileri evre, 13'ü ise erken evredir. Mide kanseri hastalarının 10'u ileri evre, ikisi erken evre idi. Çalışmaya katılan bir karaciğer kanseri hastası ileri evre iken, üç safra yolları kanseri hastasının ikisi ileri evre, biri

ise erken evredir. Çalışmaya katılan dört pankreas kanseri hastası, bir kemik kanseri hastası, üç testis kanseri hastası ve bir nöro-endokrin kanserli hastanın hepsi ileri evre idi (Tablo 1).

İleri evre olgularda birinci kemoterapi öncesi CRP düzeyi ortalama 2.6±3.5 iken, erken evre olgularda 1.3±1.4 olarak tespit edilmiş ve aralarında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.359).

İleri evre olgularda üçüncü kemoterapi öncesi CRP düzeyi ortalama 2.3±3.8 iken, erken evre olgularda 0.8±0.8 olarak tespit edildi ve yine aralarında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.344) (Tablo 2).

**Tablo 2**

İleri evre ve erken evre olgularda kemoterapi 1. kür öncesi ve 3. kür öncesi CRP düzeyleri

Parametreler (Ortalama±1SD)	İleri evre (n=36)	Erken evre (n=19)	p
CRP 1 (mg/dl)	2.4±3.5	1.3±1.4	0.359
CRP 2 (mg/dl)	2.3±3.8	0.8±0.8	0.344

**Tablo 3**

Kemoterapi öncesi ve sonrası CRP değişimi

Parametreler (Ortalama±1SD)	CRP 1 (mg/dl)	CRP 2 (mg/dl)	p
İleri evre (n=36)	2.4±3.5	2.3±3.8	0.907
Erken Evre (n=19)	1.3±1.4	0.8±0.8	0.113

**Tablo 4**

İleri evre hastalarda kemoterapi öncesi CRP değerleri ile Yaşam Kalitesi Ölçümü İlişkisi (r)

	Yorgunluk	Bulantı, kusma	Ağrı	Diyare
CRP	0.464	0.376	0.455	0.335
P	0.004	0.024	0.005	0.046

**Tablo 5**

İleri evre hastalarda kemoterapi sonrası CRP değerleri ile Yaşam Kalitesi Ölçümü İlişkisi (r)

	Genel iyilik hali	Emosyonel durum	Yorgunluk	Ağrı r	Uykusuzluk
CRP	-0.497	-0.351	0.365	0.653	0.533
p	0.003	0.042	0.034	0.001	0.001



İleri evre 36 hastanın kemoterapiye başlamadan önceki ortalama CRP değeri  $2.4 \pm 3.5$  mg/dl iken üçüncü kür kemoterapi sonrası bu değer ortalama  $2.3 \pm 3.8$  mg/dl ye geriledi. Bu düşüş anlamlı olarak kabul edilmedi ( $p=0.907$ ).

Erken evre 19 hastanın kemoterapiye başlamadan önceki ortalama CRP değeri  $1.3 \pm 1.4$  mg/dl iken üçüncü kür kemoterapi sonrası bu değer ortalama  $0.8 \pm 0.8$  mg/dl ye geriledi. Numerik olarak bir düşüş kaydedilmesine rağmen SD'lerin ortalama değerlerden yüksek olması nedeniyle bu düşüş anlamlı olarak kabul edilmedi ( $p=0.113$ ) (Tablo 3).

İleri evre hastalarda kemoterapi öncesi CRP değeri ile yaşam kalitesi parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde CRP değerini yüksekliği ile yorgunluk arasında anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı ( $r=0.464$ ,  $p=0.004$ ). Aynı hasta gurubunda bulantı ve kusma semptomu ile CRP yüksekliği ile anlamlı bir ilişki bulundu ( $r=0.376$ ,  $p=0.024$ ).

Yine aynı hasta gurubunda CRP yüksekliği ile ağrı arasında kuvvetli bir ilişki tespit edilirken ( $r=0.455$ ,  $p=0.005$ ), ishal semptomu arasında da anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $r=0.335$ ,  $p=0.046$ ) (Tablo 4).

İleri evre hastalarda kemoterapi sonrası CRP değeri ile yaşam kalitesi parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde CRP değerini yüksekliği ile genel iyilik hali ( $r=-0.497$ ,  $p=0.003$ ) ve emosyonel durum ( $r=-0.351$ ,  $p=0.042$ ) arasında anlamlı ters bir korelasyon olduğu tespit edildi. Aynı hasta gurubunda yorgunluk ( $r=0.365$ ,  $p=0.034$ ), ağrı ( $r=0.653$ ,  $p=0.001$ ) ve uykusuzluk ( $r=0.533$ ,  $p=0.001$ ) semptomları ile CRP yüksekliği ile arasında anlamlı bir ilişki bulundu (Tablo 5).

Erken evre hastalarda kemoterapi öncesi CRP değerleri ile yaşam kalitesi ölçümü ilişkisine bakıldığında genel iyilik hali ( $r=-0.606$ ,  $p=0.006$ ) ve rol

performans ( $r=-0.573$ ,  $p=0.010$ ) arasında anlamlı ters bir korelasyon olduğu tespit edildi.

Aynı hasta gurubunda yorgunluk ile CRP yüksekliği ile anlamlı bir ilişki bulundu ( $r=0.489$ ,  $p=0.034$ ) (Tablo 6).

Erken evre hastalarda kemoterapi sonrası CRP değerleri ile yaşam kalitesi ölçümü ilişkisine bakıldığında ise sadece iştah değişikliği ( $r=0.665$ ,  $p=0.007$ ) ile anlamlı ve güçlü ilişki bulundu.

Kemoterapi ile hayat kalitesi arasındaki ilişki incelenecek olursa, kemoterapi öncesi hastaların ortalama Genel İyilik Hali skoru  $54.9 \pm 26.7$  iken, iki kür kemoterapi sonrası ortalama değer  $62.9 \pm 23.4$  olarak bulundu. Genel iyilik halinde anlamlı bir yükseliş kaydedildi ( $p=0.017$ ).

Kemoterapi öncesi hastaların ortalama Fiziksel Fonksiyon skoru  $74.6 \pm 22.8$  iken, iki kür kemoterapi sonrası ortalama değer  $73.58 \pm 20.4$  olarak bulundu. Ortalama fiziksel fonksiyon değerinde bir düşüş söz konusu olmasına karşın bu anlamlı olarak değerlendirilmedi ( $p=0.676$ ).

Kemoterapi öncesi hastaların ortalama Rol Performans skoru  $73.3 \pm 31.6$  iken, iki kür kemoterapi sonrası ortalama değer  $83.0 \pm 24.1$  olarak bulundu. Kemoterapi ile hastaların rol performansında anlamlı bir yükseliş kaydedildi ( $p=0.010$ ).

Ortalama Emosyonel Durum skoru kemoterapi öncesi  $70.4 \pm 27.0$  iken, kemoterapi sonrası bu değer  $82.9 \pm 21.3$ 'e yükseldi. Yani kemoterapi gören hastaların emosyonel durumunda anlamlı derecede bir iyileşme söz konusu oldu ( $p=0.00$ ).

Kemoterapi öncesi hastaların ortalama Bilişsel Durum skoru  $87.4 \pm 18.2$  iken, iki kür kemoterapi sonrası ortalama değer  $88.6 \pm 18.1$  olarak bulundu. Kemoterapi ile hastaların bilişsel durumunda anlamlı bir değişiklik tespit edilemedi ( $p=0.591$ ).

**Tablo 6**

Erken evre hastalarda kemoterapi öncesi CRP değerleri ile Yaşam Kalitesi Ölçümü ilişkisi

	Genel iyilik hali	Rol performans	Yorgunluk
CRP	-0.606	-0.573	0.489
P	0.006	0.010	0.034

**Tablo 7**

Kemoterapi öncesi ve sonrası yaşam kalitesi değişim

Parametreler	Önceki skor (ortalama ±1SD)	Sonraki Skor (ortalama ±1SD)	p
Genel iyilik hali	54.9±26.7	62.9±23.4	0.017*
Fiziksel fonksiyonu	74.6±22.8	73.58±20.4	0.676
Rol performans	73.3±31.6	83.0±24.1	0.010*
Emosyonel durum	70.4±27.0	82.9±21.3	0.00*
Bilişsel durum	87.4±18.2	88.6±18.1	0.591
Sosyal durum	74.2±25.2	81.4±24.6	0.043*
Yorgunluk	38.9±26.4	35.0±25.2	0.254
Bulantı, kusma	13.5±21.4	13.8±20.3	0.918
Ağrı	29.2±31.3	18.5±23.7	0.005*
Solunum güçlüğü	16.3±25.8	13.2±25.6	0.322
Uykusuzluk	28.9±32.0	21.4±24.5	0.057*
İştah kaybı	28.3±34.8	20.1±29.5	0.068
Konstipasyon	17.6±23.2	16.9±24.9	0.864
Diyare	13.2±21.0	13.8±23.0	0.859
Ekonomik güçlük	33.9±31.7	33.3±27.7	0.871

Kemoterapi öncesi hastaların ortalama Sosyal Durum skoru 74.2±25.2 iken, iki kür kemoterapi sonrası ortalama değer 81.4±24.6 olarak bulundu. Kemoterapi ile hastaların sosyal durumunda anlamlı yükselme tespit edildi (p=0.043).

Yorgunluk derecesi karşılaştırılacak olursa, kemoterapi öncesi 38.9±26.4 olan ortalama skor kemoterapi sonrası 35.0±25.2 olarak tespit edildi. Bu fark anlamlı bulunmadı (p=0.254).

Kemoterapi öncesi ortalama Bulantı hissi ve kusma skorları 13.5±21.4 iken, kemoterapi ile bu değer 13.8±20.3 oldu ve anlamlı bir değişiklik izlenmedi (p=0.918).

Tedavi öncesi ortalama ağrı skoru 29.2±31.3 iken, kemoterapi gören hastalarda bu değer anlamlı olarak 18.5±23.7'ye düştü (p=0.005).

Solunum güçlüğü ortalama skoru kemoterapi öncesi 16.3±25.8 iken, kemoterapi ile bu değer 13.2±25.6 oldu ve anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.322).

Uykusuzluk ortalama skoru kemoterapi öncesi 28.9±32.0 iken, kemoterapi sonrası bu değer 21.4±24.5'e düştü ve bu düşüş anlamlı bulunmadı (p=0.057).

Kemoterapi öncesi iştah kaybı ortalama skoru 28.3±34.8 iken, bu değer kemoterapi ile 20.1±29.5'e düştü. Bu düşüş anlamlı bulunmadı (p=0.068).

Kabızlık ve ishal semptomlarında kemoterapi ile bir değişiklik görülmedi.

Ekonomik güçlük ile de kemoterapi arasında bir ilişki saptanmadı (Tablo 7).

## TARTIŞMA

Önceden kemoterapi almamış toplam 55 hasta çalışmayı tamamlayabildi.

İleri evre hastaların çoğu erkek iken, erken evre hastalarda kadınların çoğunluğu söz konusuydu (p=0.022). Bunun nedeni hastaların dağılımına bağlanmıştır. Erken evre hastaların çoğunu meme kanseri olguları oluşturmuştur.

Kemoterapi öncesi ve sonrası ileri evre olgularla erken evre olguların CRP düzeyi karşılaştırıldığına numerik olarak aralarında fark bulunmasına karşın anlamlı çıkmamasının, muhtemelen hasta sayısının az olması ve SD değerlerinin verilerden yüksek olması olarak düşünülebilir (Tablo 1, 2).

Weinstein ve ark.nın<sup>[12]</sup> 270 kanserli hasta üze-

rinde yaptıkları bir araştırmada ileri evre hastalarda bakılan CRP düzeyi erken evre hastalarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Yamashita ve ark.nın<sup>[13]</sup> 649 mide kanseri olgusunda bakılan ameliyat öncesi CRP değerleri incelendiğinde, yüksek CRP değeri ile ameliyat sonrası tespit edilen nodal metastaz arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Lee ve ark.nın<sup>[14]</sup> opere olmuş küçük hücre dışı akciğer kanserli hastada yapmış olduğu geriye dönük incelemede, ameliyat öncesi yüksek CRP düzeyi ile lenfovasküler invazyon ve tümör büyüklüğü arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

Johnson ve ark.nın<sup>[15]</sup> yayınladıkları olgu sunumunda, ameliyat edilen non-metastatik bir renal hücreli kanser hastasının ameliyat sonrası CRP düzeyinin düştüğü fakat takibinin altıncı ayında ani olarak 13 kat arttığı ve eş zamanlı birden çok akciğer metastazlarının ortaya çıktığı bildirilmiştir.

İleri evre 36 hastanın kemoterapiye başlamadan önceki ortalama CRP değeri ile üçüncü kür kemoterapi sonrası anlamlı bir düşüş tespit edilememiştir (p=0.907).

Erken evre 19 hastanın kemoterapiye başlamadan önceki ortalama CRP değeri ile üçüncü kür kemoterapi sonrası CRP değeri arasında bariz numerik olarak bir düşüş kaydedilmesine rağmen SD'lerin ortalama değerlerden yüksek olması ve muhtemelen hasta sayısının azlığı nedeniyle bu düşüş anlamlı olarak kabul edilmemiştir (p=0.113) (Tablo 3).

Kawasaki ve ark.nın<sup>[16]</sup> yayınladıkları bir olgu raporunda 74 yaşında bir erkek küçük hücre dışı kanser hastasında haftalık vinorelbin and gemsitabin tedavisi verilmiş ve CRP düzeyi anlamlı olarak düşmüştür.

Staal-van den Brekel ve ark.nın<sup>[17]</sup> yeni tanı almış 12 akciğer kanseri hastasının kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası birinci ayda bakılan CRP düzeyi arasında anlamlı bir düşüş bulunmuştur.

Kemoterapi gören, CRP düzeyi yüksekliği olan hastalarda yorgunluk, ağrı, ishal, uykusuzluk, bulantı ve kusma da artma olurken genel iyilik hali, emosyonel durum, rol performansında ve iştahın-

da azalma olmuştur. Kısaca belirtmek gerekirse 15 yaşam kalitesi kriterinden dokuz tanesi CRP ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir.

Sonuç olarak CRP yüksekliği kemoterapi gören kanser hastalarda yaşam kalitesinin düşük olmasının bir göstergesidir denebilir.

O'Gorman ve ark.nın<sup>[18]</sup> ileri evre 119 gastrointestinal kanserli hastada yapmış olduğu çalışmada yüksek CRP düzeylerinin iştah kaybı, kilo kaybı ve düşük EORTC QLQ-C30 skorları ile anlamlı bir ilişkisi bulunmuştur.

Scott ve ark.nın<sup>[9]</sup> 106 ameliyat edilemez, evre 3-4 küçük hücre dışı akciğer kanseri hastasında yapmış olduğu bir incelemede, CRP yüksekliği ile, kilo kaybı, performans düşüklüğü ve halsizlik arasında anlamlı bir korrelasyon tespit edilmiştir.

Kemoterapi gören hastalarda yaşam kalitesi kriterlerinden genel iyilik halinde, rol performansında, emosyonel durumunda ve sosyal durumunda anlamlı bir iyileşme söz konusu iken ağrı skorunda ise anlamlı bir düşüş söz konusudur. Fiziksel fonksiyonda numerik olarak azalma, diyare, bulantı ve kusmada ise artma olmuş ve kemoterapinin yan etkisi olarak düşünülmüş ancak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Kemoterapi gören hastalarda 15 yaşam kalitesi kriterinden beşinde anlamlı iyileşme söz konusu iken, sadece üç kriterde ise numerik ama anlamlı sayılmayan bir kötüleşme söz konusudur.

Osoba ve ark.<sup>[19]</sup> tarafından 143 meme, 111 over, 121 akciğer kanseri, toplam 535 hasta üzerinde yapılan incelemede, hastalara kemoterapi öncesi ve kemoterapiden sekiz gün sonra QLQ-C30 doldurulmuş, fiziksel fonksiyonda, rol fonksiyonunda, sosyal durumda, genel iyilik halinde azalma olurken, halsizlik, bulantı ve kusmada artış izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer ve numerik olarak fiziksel fonksiyonda azalma, bulantı ve kusma semptomlarında artma izlenmişti. Farklı olarak bizim çalışmamızda rol performansında, sosyal durumda, genel iyilik halinde bir artış tespit edilmiştir.

Glimelius ve ark.nın<sup>[20]</sup> 61 mide kanseri hastası üzerinde yaptığı çalışmada, 31 hastaya kemoterapi verilmiş, 30 hastaya sadece destek tedavisi verilmiş. Yapılan karşılaştırmada minumun dört aylık



dönemde, kemoterapi gören mide kanseri hastalarının %45'inde yaşam kalitesinde artma olurken, kontrol grubunun %20'sinde hayat kalitesinde bir artış izlenmiştir.

Glimelius ve ark.nın<sup>[21]</sup> yapmış olduğu 90 pankreas ve safra yolu kanseri mide kanseri hastası üzerinde yaptığı diğer bir çalışmada, 49 hastaya kemoterapi verilmiş, 41 hastaya sadece destek tedavisi verilmiş. Yapılan karşılaştırmada görülmüş ki kemoterapi gören pankreas ve safra yolu kanseri hastalarının %36'sında yaşam kalitesinde artma olurken, kontrol grubunun %10'unda hayat kalitesinde bir artış izlenmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda kemoterapi gören hastalarda CRP düzeyinde anlamlı bir düşüş olmamasına karşın, çalışmadan elde ettiğimiz veriler sonucunda, yüksek CRP düzeyi ile düşük hayat kalitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu veriler sonucunda, kanser hastalarında CRP düzeyi bir yaşam kalitesi işaretcisi olarak değerlendirilebilir. Ancak, daha fazla sayıda hasta ve CRP'nin bağımsız bir değişken olarak yaşam kalitesi belirteci olduğunu gösteren farklı istatistiksel çalışma ve örneklem büyüklüğüne gereksinim vardır.

Çalışmayı gerçekleştirdiğimiz kemoterapi gören kanser hastalarında CRP düzeyi ile yaşam kalitesi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilirken, kemoterapi gören hastaların ortalama yaşam kalitesinde anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir. Kemoterapinin sanıldığı gibi yaşam kalitesini düşüren bir tedavi yöntemi olmadığı, özellikle ilk üç kürde yaşam kalitesini artırdığı düşünülebilir.

## KAYNAKLAR

1. Yeh ET. CRP as a mediator of disease. *Circulation* 2004;109(21 Suppl 1):II11-4.
2. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999;17(6):1019-25. [CrossRef](#)
3. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100(1):96-102. [CrossRef](#)
4. Heikkilä K, Ebrahim S, Lawlor DA. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *J Epidemiol Community Health* 2007;61(9):824-33. [CrossRef](#)
5. Erlinger TP, Platz EA, Rifai N, Helzlsouer KJ. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *JAMA* 2004;291(5):585-90. [CrossRef](#)

6. Zhang SM, Lin J, Cook NR, Lee IM, Manson JE, Buring JE, et al. C-reactive protein and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(11):890-4. [CrossRef](#)
7. Il'yasova D, Colbert LH, Harris TB, Newman AB, Bauer DC, Satterfield S, et al. Circulating levels of inflammatory markers and cancer risk in the health aging and body composition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(10):2413-8. [CrossRef](#)
8. Al Murri AM, Bartlett JM, Canney PA, Doughty JC, Wilson C, McMillan DC. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006;94(2):227-30.
9. Scott HR, McMillan DC, Forrest LM, Brown DJ, McArdle CS, Milroy R. The systemic inflammatory response, weight loss, performance status and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2002;87(3):264-7. [CrossRef](#)
10. Allin KH, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Baseline C-reactive protein is associated with incident cancer and survival in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(13):2217-24. [CrossRef](#)
11. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 1995, 1999, 2001 EORTC, Brussels. 3rd ed. D/2001/6136/001 ISBN 2-930064-22-6, 2001.
12. Weinstein PS, Skinner M, Sipe JD, Lokich JJ, Zanchek N, Cohen AS. Acute-phase proteins or tumour markers: the role of SAA, SAP, CRP and CEA as indicators of metastasis in a broad spectrum of neoplastic diseases. *Scand J Immunol* 1984;19(3):193-8. [CrossRef](#)
13. Yamashita H, Kitayama J, Nagawa H. Hyperfibrinogenemia is a useful predictor for lymphatic metastasis in human gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35(10):595-600. [CrossRef](#)
14. Lee JG, Cho BC, Bae MK, Lee CY, Park IK, Kim DJ, et al. Preoperative C-reactive protein levels are associated with tumor size and lymphovascular invasion in resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009;63(1):106-10. [CrossRef](#)
15. Johnson TV, Young AN, Osunkoya AO, Master VA. C-reactive protein as a clinically useful biomarker of metastasis of renal cell carcinoma. *Mol Diagn Ther* 2010;14(3):191-3. [CrossRef](#)
16. Kawasaki Y, Koshohbu T, Nakatani S, Izawa M, Kikawa N, Ishikura K, et al. Successful treatment with chemotherapy of vinorelbine and gemcitabine for an elderly patient with advanced non-small cell lung cancer. [Article in Japanese] *Gan To Kagaku Ryoho* 2003;30(4):515-7. [Abstract]
17. Staal-van den Brekel AJ, Schols AM, Dentener MA, ten Velde GP, Buurman WA, Wouters EF. The effects

- of treatment with chemotherapy on energy metabolism and inflammatory mediators in small-cell lung carcinoma. *Br J Cancer* 1997;76(12):1630-5. [CrossRef](#)
18. O’Gorman P, McMillan DC, McArdle CS. Impact of weight loss, appetite, and the inflammatory response on quality of life in gastrointestinal cancer patients. *Nutr Cancer* 1998;32(2):76-80. [CrossRef](#)
19. Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Kaizer L, Latreille J. Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. *Qual Life Res* 1994;3(5):353-64. [CrossRef](#)
20. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, Graf W, Sjöden PO, Haglund U, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997;8(2):163-8. [CrossRef](#)
21. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, Jacobsson G, Sellström H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996;7(6):593-600. [CrossRef](#)