



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İÇ HASTALIKLARI HEMŞİRELİĞİ ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABET VE KANSER RİSKİ

Gürkan ERDOĞAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Doç. Dr. Sevilay HİNTİSTAN

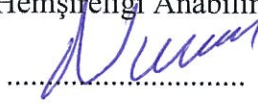
TRABZON-2019

ONAY

Bu tez Yüksek Lisans Standartlarına Uygun Bulunmuştur

Prof. Dr. Nesrin NURAL

İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Başkanı



Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Gürkan ERDOĞAN'nın hazırladığı "Tip 2 Diyabet ve Kanseri Riski" başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman Doç. Dr. Sevilay HİNTİSTAN



Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Sevilay HİNTİSTAN



Prof. Dr. Nesrin NURAL



Prof. Dr. Mukadder MOLLAOĞLU



Tarih: / / 2019

Bu tez KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun / / tarih ve ... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ersan KALAY

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

20/06/2019

Gürkan ERDOĞAN



İthaf

Yüksek lisans tezimi, Türkiye Cumhuriyeti'nin kurucusu Ulu Önder Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK ve silah arkadaşlarına ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Yüksek lisansa başladığım günden itibaren deneyimlerini ve birikimlerini benimle paylaşan, akademik olarak kendimi geliştirmemde büyük katkıları olan, değerli fikirleriyle çalışmanın ortaya çıkmasını sağlayan, desteğini her zaman hissettiğim, koruyan, kollayan, ilgilenen, pek çok konuda bilgi sahibi olmamda çok büyük emeği olan sayın tez danışmanım KTÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Sevilay HİNTİSTAN'a,

Eğitimim ve çalışmalarım ile ilgili değerli katkıları için KTÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nesrin NURAL'a, Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Ayla GÜR SOY'a, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Dilek ÇİLİNGİR'e,

Bilim insanı olma yolunda eğitimimde emeği geçen ve desteklerini esirgemeyen tüm öğretim elemanlarına,

İstatistiksel analizlerde katkıları nedeni ile Araştırma Görevlisi Alper BURMABİYİK'a,

Çalışmamın yürütülmesine izin ve katkı veren KTÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Farabi Hastanesi Başhekimliği'ne ve Bilgi İşlem Merkezi'ne,

Yaşamımın bu en zorlu yıllarını paylaştığım sevgili arkadaşlarıma ve tüm hemşirelik bölümü ailesine,

Beni iyi, ahlaklı ve dürüst bir insan olarak yetiştirmek için gece gündüz çabalayan, haklarını asla ödeyemeyeceğim, canım annem ve babama, desteğini hiç esirgemeyen eşime ve teze başladığım ilk günümde yanımda olmayan ancak sonrasında yanımdan ayrılmayan, bu süreçte aramıza katılan biricik oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Gürkan ERDOĞAN

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY

BEYAN

İTHAF

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

vi

TABLolar DİZİNİ

ix

ŞEKİLLER DİZİNİ

x

KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ

xii

1. ÖZET

1

2. SUMMARY

2

3. GİRİŞ ve AMAÇ

3

4. GENEL BİLGİLER

7

4.1. Tip 2 Diyabet

7

4.1.1. Tip 2 Diyabet Tanımı

7

4.1.2. Tip 2 Diyabet Epidemiyolojisi

7

4.1.3. Tip 2 Diyabet Patofizyolojisi

8

4.1.4. Tip 2 Diyabet Nedenleri

9

4.1.5. Tip 2 Diyabet Tedavisi

10

4.2. Kanser

12

4.2.1. Kanser Tanımı ve Kanserleşme

12

4.2.2. Kanser Epidemiyolojisi

14

4.2.3. Kanserde Metastaz Basamakları

14

4.2.3.1. İnvazyon ve Metastaz Aktivasyonu

14

4.2.3.2. Replikatif Ölümsüzlüğün Sağlanması

15

4.2.3.3. Büyüme Baskılayıcılarından Kaçış

16

4.2.3.4. İmmün Sistemin Yıkımından Kaçış

17

4.2.3.5. Genomik İstabilite ve Mutasyon

19

4.2.3.6. Anjiyogenezin İndüksiyonu

20

4.2.3.7. Enerji Metabolizmasının Yeniden Programlanması

21

4.2.3.8. Hücrel Ölümünden Kaçış

22

4.2.3.9. Proliferasyon Sinyalinin Sürdürülmesi

22

4.2.3.10. Tümör Destekleyici Enflamasyon	23
4.3. Tip 2 Diyabet ile Kanser Arasındaki İlişki	24
4.4. Diyabet ve Kanserin Benzer Biyolojik Mekanizmaları	25
4.4.1. İnsülin Direnci, Hiperinsülinemi ve Kanser Gelişimi	25
4.4.2. Hiperglisemi ve Kanser gelişimi	26
4.4.3. Kronik Enflamasyon ve Kanser Gelişimi	28
4.4.4. Diğer Faktörler	29
4.5. Antidiyabetik Tedavinin Kanser İle İlişkisi	34
4.5.1. Sülfonilüreler	34
4.5.2. Metformin	35
4.5.3. İnsülin	35
4.5.4. Diğer Ajanlar	36
4.6. Tip 2 Diyabet, Kanser ve Hemşirelik	37
5. GEREÇ ve YÖNTEM	39
5.1. Araştırmanın Tipi	39
5.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	39
5.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	39
5.4. Veri Toplama Araçları	39
5.5. Veri Toplama Yöntemi	40
5.6. Araştırmanın Sınırlılıkları	40
5.7. Yasal İzin ve Etik Kurul Onayı	41
5.8. Verilerin Değerlendirilmesi	41
6. BULGULAR	42
7. TARTIŞMA	50
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	60
8.1. Sonuçlar	60
8.2. Öneriler	61
9. KAYNAKLAR	63
10. EKLER	82
10.1 EK 1. Hasta Bilgi Formu	82
10.2 EK 2. Hasta Bilgi Ekranı	83
10.3 EK 3. Kurum İzni	84

11. ETİK KURUL ONAYI

85

12. ÖZGEÇMİŞ

88



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Vaka ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet özellikleri	42
Tablo 2. Vaka grubundaki olguların kanser tanıları	43
Tablo 3. Vaka ve kontrol gruplarının diyabet özellikleri	44
Tablo 4. Vaka grubundaki olguların kanser süresi ile diyabet süresinin korelasyon değerlendirmesi	45
Tablo 5. Vaka grubunda diyabet varlığına göre en çok görülen kanser tanıları	47
Tablo 6. Vaka grubunda diyabet sürelerine göre en çok görülen kanser tanıları	48
Tablo 7. Kanseri etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Kanser işaretlerinin terapötik hedeflemesi.	13
Şekil 2. Tümör hücresi migrasyonu makrofajlar ve tümör hücresi arasında kısmen parakrin yolla gerçekleşen, koloni stimüle edici faktör-1, epidermal growth faktör ve onların eş reseptörlerinin katıldığı bir olaydır	15
Şekil 3. Normal hücrelerde telomer uzunluğu her mitoz bölünmeden sonra kısalmır ve hücreler yaşlanmaya (senescence) başlar (Hayflick's Limit). Fakat, kanser hücreleri telomer uzunluğunu koruyan telomeraz enzimini aşırı eksprese ederek bu sınırlı bölünme engelini aşarlar	16
Şekil 4. Rb ve p53, tümör hücrelerinde inaktive olan ve kontrolsüz büyüme ve proliferasyona yol açan iki ortak tümör süpresördür	17
Şekil 5. Kanser immüno-düzenleme, üç ana aşamadan oluşur - eliminasyon, denge ve kaçış. Bu aşamalarda kanser hücreleri başarıyla dolaşır, bağışıklık sistemi yıkımından kaçma yeteneği elde eder.	18
Şekil 6. Programmed cell death-ligand 1'in upregülasyonu, tümör mikro ortamında sitotoksik T hücrelerini deaktive ederek kanser bağışıklık döngüsünün son aşamalarını inhibe edebilir	19
Şekil 7. Kanser hücreleri DNA onarım mekanizmasında rol alan yollarda gelişen mutasyonlardan yararlanırlar. Bu mutasyonlar, hücreleri genetik istikrarsızlığa teşvik eder	20
Şekil 8. Anjiyogenez, tümörün mikroçevresindeki hücrelerden gelen çoklu sinyallerin bir sonucu olarak gelişmektedir	20
Şekil 9. Kanser hücreleri oksijenin varlığına bakmaksızın mevcut glikozu laktata dönüştürür (Warburg etkisi) ve böylece glikoz metabolitlerini hücre proliferasyonunu hızlandıran anabolik süreçlere yönlendirir	21
Şekil 10. Tümör hücreleri, onkojenik RAS sinyal yolunda negatif geri bildirim döngülerini bozarak tümör hücrelerinde sürekli proliferatif sinyal vermeye neden olur	23

Şekil 11. Tümör ile ilişkili enflamasyon, mikroçevreyi büyüme faktörleri, hayatta kalma faktörleri ve anjiyogenezi teşvik eden faktörlerle tedarik ederek tümör büyümesini teşvik edebilir	23
Şekil 12. Büyüme hormonu-IGF-1 aksının büyüme prosesindeki roller	30
Şekil 13. İnsülin ve IGF-1 reseptörü	32
Şekil 14. Vaka ve kontrol gruplarında diyabet görülme oranları	44
Şekil 15. Vaka ve kontrol gruplarında diyabet süreleri	45
Şekil 16. Vaka grubunun diyabet süresi ve kanser süresi ilişkisi saçılım grafiği	46



KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ATP	Adenozin trifosfat
BH	Büyüme hormonu
BKİ	Beden kütle indeksi
BOH	Bulaşıcı olmayan hastalıklar
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
DNA	Deoksiribo nükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EGF	Epidermal büyüme faktörü
GA	Güven aralığı
GLUT	Glukoz transport proteinleri
HbA1c	Hemoglobin A1c
ICD	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
IGF	İnsülin bezeri büyüme föktörü
IL-6	İnterlökin-6
IR-A	İnsülin reseptörü-A
IR-B	İnsülin reseptörü -B
kDa	Kilodalton
KTÜ	Karadeniz Teknik Üniversitesi
KVH	Kardiyovasküler hastalıklar
PSA	Prostat spesifik antijen
RAS	Rat sarcoma virus
Rb	Retinoblastoma
RNA	Ribonükleik asit
SH	Standart hata
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TNF-α	Tümör nekroz faktör-alfa
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
TURDEP	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalansı

TÜİK Türkiye İstatistik Kurumu

Semboller

Min-Max Minimum-maximum

SS Standart sapma

t: Student-t testi

χ^2 : Pearson Ki-kare testi

r: Pearson korelasyon analizi



1. ÖZET

Tip 2 Diyabet ve Kanser Riski

Araştırma, Tip 2 diyabetin kanser gelişimi üzerine etkisini belirlemek amacıyla vaka kontrol tipte yapıldı. Araştırmanın evrenini ve örneklemini Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Farabi Hastanesi'nde 1 Ocak 2015-31 Aralık 2015 tarihleri arasında kanser tanısı olan 11 570 vaka grubu ile akut üst/alt solunum yolu enfeksiyonu, akut üst/alt üriner sistem enfeksiyonu, akut enfeksiyonlar, taş, travma problemleri ile ilgili tanısı olan 17 973 kontrol grubu olmak üzere toplam 29 543 hasta oluşturdu. Veriler, Hasta Bilgi Formu ile Bilgi İşlem Merkezi'nden elektronik ortamdan toplandı. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama, student-t testi, pearson korelasyon analizi, pearson ki-kare testi ve lojistik regresyon analizi kullanıldı.

Vaka grubunun %8.68'inin meme malign neoplazm tanısına sahip olduğu saptandı. Vaka grubunda diyabet görülme oranı kontrol grubundan; kontrol grubunun diyabet süre ortalaması vaka grubundan daha yüksek bulundu. Vaka grubundaki olguların diyabet süreleri ile kanser süreleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki vardır. Vaka grubunda diyabeti olmayanlarda meme malign neoplazm, diyabeti olanlarda tiroid bez malign neoplazm daha yüksek bulundu. Vaka grubunda diyabet süresi ile meme malign neoplazm gelişimi arasında anlamlı farklılık belirlendi ($p<0.05$).

Anahtar Sözcükler: Hemşirelik, hiperglisemi, hiperinsülinemi, kanser, Tip 2 diyabet

2. SUMMARY

Type 2 Diabetes and Cancer Risk

The study was conducted with the case-control method to determine the effect of type 2 diabetes on cancer development. The population and sample of the study were composed of total 29 543 patients who were treated 1 January to 31 December in 2015 at Farabi Hospital within Karadeniz Technical University Health Application and Research Center. 11 570 of patients with cancer diagnosis constitute the case group. Remaining 17 973 patients constitute the control group. The control group consisted of patients with acute upper / lower respiratory tract infection, acute upper / lower urinary tract infection, acute infections stone, trauma problems. Research data were collected from Patient Information Form and Data Processing Center. To evaluate the data; counting, percentage taking, fair average methods and student-t-test, Pearson correlation analysis, Pearson chi-square test and logistic regression analysis were used.

It was determined that 8.68% of patients had malignant neoplasm of the breast in the case group. Incidence rate of diabetes in the case group was higher than the control group. On the contrary, average duration of diabetes for the control group was significantly higher than the case group. There is a positive correlation between duration of diabetes and duration of cancer in the case group. Case group patients with no diabetes usually have malignant neoplasm of breast. On the other hand patients with diabetes usually have thyroid gland malignant neoplasm. In addition to that finding, significant differences were determined between duration of diabetes and development of malignant neoplasm in the breast ($p<0.05$).

Key Words: Cancer, hyperinsulinemia, hypoglycemia, nursing, Type 2 diabetes

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabet ve kanser yaygın görülen kronik hastalıklardır. Diyabet, kanserle ortak gelişim mekanizmalarına sahip olması nedeni ile kanser gelişim riskini artırmakta, mortalite ve morbidite açısından en riskli kronik hastalıklar arasında yer almaktadır (1). Dünyada 2014 yılında 422 milyon diyabet hastası olduğu tespit edilmiş ve son 30 yıldır prevalansın sürekli arttığı belirtilmiştir. Dünya çapında 2012 yılında diyabet nedeniyle 1.5 milyon kişi, yüksek glukoz kaynaklı hastalıklardan da 2.2 milyon kişi yaşamını kaybetmiştir (2). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2018 kanser raporunda, 2018 yılı içerisinde yeni tanılanmış kanser vakası tahmini 18.1 milyon ve kansere bağlı ölüm sayısı ise 9.6 milyon olarak ifade edilmiştir (3). Türkiye'de ise Tip 2 diyabet hasta sayısının Avrupa'nın en yüksek sayılarına ulaştığı ve hızla arttığı bildirilmektedir (1). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2017 yılı ölüm nedeni istatistiklerine göre endokrin, beslenme ve metabolizmayla ilgili hastalıklar, toplam ölümlerin %4.8'ini oluşturarak dördüncü sırada, kansere bağlı ölümler ise %19.6 ile ikinci sıradadır (4). Ayrıca, Tip 2 diyabet popülasyonunda bazı kanser tiplerinin gelişim riskinin üç kata kadar arttığı ve diyabet mortalitesine kanser mortalitesi de eklendiğinde komorbid tablolardaki mortalitenin ciddi oranlarda artacağı ifade edilmektedir (5). Yine TÜİK istatistiklerine göre genel ölümlerin çeyreğini diyabet ve kanser oluşturmaktadır (4).

Kanser ve diyabet; fizyolojik, psikolojik ve sosyal özellikleri ile ülke ekonomisini de ciddi düzeyde etkilemektedir. Türkiye'de 2012 yılında kanser ilaçları için ülke ekonomisinden harcanan paranın 457.897.805 TL, tedavi için özel hastanelere ödenen paranın ise 10.370.784 TL olduğu ve ikincil maliyet değerleri olarak da verimlilik kaybının bu maliyeti misli ile arttırdığı, önlem alınmazsa 2030'lu yıllarda kanser tedavi giderlerinin karşılanamayacak büyüklüğe ulaşacağı öngörülmüştür (6). Ayrıca, tahmini değer olarak gayri safi yurt içi hasıla içerisinde kanser tedavi payının yaklaşık %3 olduğu ifade edilmiştir. Türkiye'de "Hastaların Kanser İlaçlarına Erişimi" raporunda; kanser tedavi maliyetinin yaklaşık 1.8 milyar Euro olduğu ve toplam harcamaların 2.3 milyar Euro olarak Türkiye'nin Avrupa Birliği içerisinde kanser maliyeti açısından ilk altı ülke arasında yer aldığı belirtilmiştir (7). Yine Türkiye'de "Tip 2 Diyabet Tedavisinde Uyum ve Sürekliliğin Geliştirilmesi" (2017) raporunda; 6.3 milyon Tip 2 diyabet hastasının bulunduğu ve diyabet için yapılan toplam harcamanın önümüzdeki 10 yıl süresince yıllık 17 milyar TL'yi bulacağı öngörülmüştür (8).

Literatürde, Tip 2 diyabet ile kanserin ortak gelişim mekanizmalarına sahip olduğu ve bu nedenle diyabetin kanser gelişim riskini artırdığı belirtilmektedir (9). Kanser hücresinin glukoz kullanarak fermentasyon yapmasıyla enerji elde ettiğinin fark edilmesi, diyabet ve kanser arasındaki ilişkiye dair ilk bulgudur. Başka bir ifadeyle; normal sağlıklı hücreler sadece anaerobik şartlarda glikolizis yolağını kullanarak laktat üretirken, tümör hücreleri oksijen varlığından bağımsız temel besin olarak glukozu kullanıp, bundan aerobik şartlar altında glikolizis yaparak laktat üretmektedir (10). Diyabet, kronik enflamasyonla seyreden hastalıkların prototipidir ve diyabete bağlı komplikasyonların tümünde enflamasyon rol oynamaktadır. Kronik enflamasyon, genetik instabiliteye yol açarak kanser progresyonunu tetiklemekte, malign transformasyona eğilimi ve kanser gelişme riskini arttırmaktadır. Yine Tip 2 diyabette gelişen oksidatif stres de kanser uyarıcı etkiye sahip olan enflamasyonun tetikleyicisi olarak görev yapmakta, reaktif oksijen radikalleri protein-lipid yapılara ve DNA'ya zarar vererek karsinogenezi başlatmaktadır (11). Hücrede DNA hasarı oluştuğunda ya da DNA onarım aktivitesi bozulduğunda, replikasyon, transkripsiyon ve protein sentezi inhibe olarak mutasyona ve kromozom anomalilerine neden olmaktadır. Ayrıca, diyabette sıklıkla gelişen insülin direnci, hiperinsülinemiye yol açmaktadır (9). Hiperinsülinemi, seks hormon-bağlayıcı proteinin hepatik yapımı üzerinde negatif etki ile dolaşımdaki biyoaktif östrojen düzeyini artırarak kanser gelişimine eğilimi arttırmaktadır. Yine hiperinsülinemi, insülin direnci ile birlikte proenflamatuvar süreci başlatarak uzun sürede bazı kanser tiplerinin oluşumuna zemin hazırlamaktadır (9, 11). Diyabetin karakteristik bulgusu olan hiperglisemi de tümöral hücreler için adeta bir yakıt pompası görevi yaparak kanser proliferasyonunu hızlandırmaktadır. Yapılan bir çalışmada, hipergliseminin tümöral büyümeyi ve proliferasyonu arttırdığı belirlenmiştir (12). Tip 2 diyabette karsinogeneze katkısı olduğu düşünülen diğer faktörler arasında yağ dokusu, sitokinler, rezistin, tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa), interlökin-6 (IL-6), serbest yağ asitleri ve anjiogenetik büyüme faktörleri yer almaktadır (9).

Tip 2 diyabet hastalarında çeşitli solid ve hematolojik malignite gelişme riskinde artış olduğu tespit edilmiştir. Bu risk artışı başta pankreas, karaciğer ve endometriyum kanseri olmakla birlikte kolorektal, meme, jinekolojik, böbrek ve mesane kanserlerinde en yüksektir (13). Diyabeti olmayan 383.799 kişi ve diyabeti olan 23.358 kişi ile yapılan bir kohort çalışmasında; diyabet hastalarında karaciğer kanseri, pankreas

kanseri ve safra yolları ile ilgili kanserler en sık görülen kanserler olarak belirlenmiş ve bu grupta ölüm dört kat daha fazla görülmüştür. Yine aynı çalışmada, Tip 2 diyabet popülasyonunda %15-30 arasında bir kanser risk artışı belirlenmiştir (5).

Tip 2 diyabet ve kanser arasındaki bulgular ve tedavi protokolleri, mevcut maliyet hesaplamaları ile ilişkili değerlendirildiğinde ortaya vahim bir sonuç çıkmaktadır. Diyabet ve kanserle ilgili yapılan hastalık, tedavi, bakım ve maliyet hesaplamaları ile ilgili çalışmalarda ortak sonuç, koruyucu tedavinin önemi ve koruyucu önlemler ile toplam maliyetin ciddi oranda düşürülebileceği ve verimlilik kaybının da en aza indirilebileceği şeklindedir (8). Dünya tıbbında sağlık hizmetleri hastalıkları tedavi edici mantıktan hastalıklardan koruyucu mantığa dönmüş ve bu süreçte hemşirelik tartışmasız koruyucu sağlık hizmetlerinin ilk ayağını oluşturmuştur. Diyabet ve kanserin maliyeti, mortalite ve morbidite oranları, fiziksel ve psikososyal etkileri nedeni ile koruyucu sağlık hizmetlerinde hemşirelik hizmetlerinin geliştirilmesi gerekliliği ön plana çıkmaktadır (14, 15).

Multidisipliner yaklaşıma göre; hemşirenin ekip içerisinde gerek primer gerekse sekonder koruma açısından, özellikle de kronik hastalıkların önlenmesinde, risk grubunda yer alan kişilerde hastalık gelişiminin geciktirilmesinde, komplikasyon kontrolünde danışmanlık rolü ile farkındalık yaratma, eğiticilik rolü ile sağlıklı yaşam alışkanlığı kazandırma ve hastalık gelişen grupta tedaviye uyumu sağlama ve sekonder komplikasyon kontrolü açısından takip, eğitim ve danışmanlık gibi önemli rol ve sorumlulukları bulunmaktadır. (16, 17). Hemşire liderliğinde yürütülen çalışmalarda, hemşirelik uygulamalarının sağlıklı birey ya da hastalarda kardiyovasküler hastalıkları önleme ve tedavi girişimlerine uyumu artırdığını ve hasta sonuçlarında iyileşmeler olduğunu gösteren “A düzey” kanıtlar vardır (18-21).

Tip 2 diyabet ve kanser ile ilgili çalışma alanlarında, hemşirelerin hastaların tedavisinde, bakımında, tıbbi kontrolünde, eğitiminde ve koruyucu hizmetlerinde rol alması sekonder korunma açısından birincil öneme sahiptir (14, 15, 22). Ancak, diyabet ve kanser arasındaki ilişki açısından değerlendirildiğinde, bu takip ve eğitimlerin mevcut sağlık sisteminde yeterli olmadığı görülmektedir. Diyabet ve kanser arasındaki ilişkinin hemşirelere öğretilmesi hemşireliğin hem danışmanlık hem de hasta bakım ve takip rolü açısından oldukça önemli olacaktır.

Ülkemizde Tip 2 diyabet hastalarında kanser gelişimini araştıran sınırlı sayıda çalışmalara ulaşılabilmektedir. Bu çalışmadan elde edilen veriler kullanılarak Tip 2 diyabet hastalarının kanser açısından değerlendirilmesi yapılabilecek, konu ile ilgili farkındalık oluşturulmasına ve hemşireliğin bakım, danışmanlık ve eğitim rollerine olumlu katkı sağlanabilecektir. Bu nedenle bu çalışma, Tip 2 diyabetin kanser gelişimi üzerine etkisini belirlemek amacı ile yapılmıştır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tip 2 Diyabet

4.1.1. Tip 2 Diyabet Tanımı

Tip 2 diyabet; kan glukoz yüksekliği, insülin direnci ve görece insülin eksikliği ile karakterize uzun süreli metabolik bir hastalıktır (9). Yetersiz insülin sekresyonu ile birlikte bozulmuş insülin duyarlılığından kaynaklanmaktadır. İnsülin salgılayan pankreas beta hücrelerinin işlevsizliği nedeniyle yetersiz insülin salınımı sözkonusudur. Tipik olarak, enerji tüketiminden daha fazla kalori alımı mevcuttur. Kalori fazlalığı, enerji taşıyan substratın kas, yağ doku ve karaciğer içine daha fazla alımının baskılanmasına neden olur ve insülin direncine yol açar. Bu, enerji metabolizmasıyla ilişkilidir, çünkü insülin, yalnızca glukoz metabolizması için değil, aynı zamanda yağ ve protein metabolizması için de birincil düzenleyici hormondur (23).

4.1.2. Tip 2 Diyabet Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü raporuna ve TÜİK 2017 verilerine göre kardiyovasküler hastalıklar (KVH), kanserler, kronik solunum yolu hastalıkları ve Tip 2 diyabet başta olmak üzere bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH), günümüzde insan sağlığını en fazla tehdit eden hastalıklardır. Bu dört hastalık dünyada her yıl tahminen 35 milyon ölüme neden olmakta ve 2017 yılı için Türkiye’de genel ölüm nedenlerinin %77.1’ini oluşturmaktadır (3, 4). Oysaki bu hastalıklar önlenabilir hastalıklardır. Türkiye’nin de dahil edildiği hesaplamalarda, BOH’a bağlı erken ölümlerin, bu yüzyıldaki global gelişmeyi engelleyen nedenler arasında kalmaya devam edeceği bildirilmektedir. Bu dört ana BOH’a atfedilen erken ölüm hızı 2016 yılında 100 000’de 303’tür (24). Türkiye’de BOH’a bağlı ölümler, BOH Süreç Değerlendirmesi 2017’ye göre %88’dir (78.271.000 nüfusla). Türkiye’de, BOH nedeniyle erken ölüm riski %17, toplam BOH ölümü ise 392.000’dir (25).

Bulaşıcı olmayan hastalıkların dört ana ölüm nedenlerinden biri olan Tip 2 diyabet, 21. yüzyılın en dikkat çeken sağlık problemlerinden biridir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmaların çoğu Tip 2 diyabetin hızlı artışına dikkat çekmekte ve DSÖ tarafından “ana problemler” arasında sıklıkla dile getirilmektedir. Tip 2 diyabet, gelişmekte olan ülkelerde yarattığı sağlık yükü nedeni ile de bu ülkelerin gelişimini olumsuz etkilemektedir (1). Kronik hastalıkların gelişmekte olan ülkelerde

yarattığı ekonomik yük en son 2004 yılında yapılan hastalık yükü istatistiklerine göre 1994 – 2004 yılları arasında ikiye katlanmış ve enfeksiyon hastalıkları yükünü aşmıştır (26).

Diyabet Atlası verilerine göre 2010 yılı yaşa standardize Tip 2 diyabet prevalansı %6.4'dür. Tip 2 diyabetli hasta sayısının 2030 yılında yaklaşık %20 artış ile prevalansının %7.7'ye ulaşacağı öngörülmüş ancak daha 2017 yılı güncel versiyonunda bu oranın %8.8'e ulaştığı ifade edilmiştir. Yine Diyabet Atlası eski versiyonunda 2010 yılında 285 milyon olan Tip 2 diyabet nüfusunun 2030 yılında 438 milyona ulaşması öngörülmüş ancak 2017 yılı güncel versiyonunda Tip 2 diyabet nüfusunun 425 milyona ulaştığı belirlenmiştir. Bu beklenen ve gözlenen prevalans farkları değerlendirildiğinde, 2010 yılındaki verilere göre, 2030 yılında beklenen verilere 2017 yılında ulaşıldığı görülmektedir. Bu beklenmeyen prevalans artışı ciddi bir tehlikeyi ortaya koymaktadır (1). Bin dokuz yüz doksan yedi -1998 yıllarında 20 yaş üstü 24 788 kişiyi kapsayan 'Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Çalışması-I'de (TURDEP-I), Tip 2 diyabet prevalansı %7.2 olarak hesaplanmıştır. İki bin on yılında 20 yaş ve üzerinde 26 499 kişiyi kapsayan TURDEP-II'de ise Türk erişkin toplumunda Tip 2 diyabet sıklığı %13.7'ye ulaşmıştır (27). Uluslararası Diyabet Federasyonu Tip 2 Diyabet Atlası 2010 versiyonunda, 2010 yılında Türkiye erişkin nüfusta (20-79 yaş) Tip 2 diyabet prevalansı %7.4'dür. İki bin on yedi yılında yayımlanan Dünya Atlası güncel verilerinde ise Türkiye'de Tip 2 diyabetin yaşa standardize karşılaştırmalı prevalansının %12.1 ile Avrupanın en yükseği olduğu belirtilmiştir. Uluslararası Diyabet Federasyonu, 2045 yılında Türkiye'nin Tip 2 diyabetli hasta sayısı açısından dünyada onuncu sırada yer alacağını öngörmektedir (1).

4.1.3. Tip 2 Diyabet Patofizyolojisi

Tip 2 diyabetin gelişiminde önemli üç mekanizma vardır.

a. Pankreas beta hücre sayı ve salgı işlevlerinde azalma. Bu azalmanın gelişiminde genetik faktörler, hiperglisemi ve artmış yağ asitlerinin toksik etkisi yer almaktadır. Zira her üç faktör de beta hücre fonksiyonlarını bozabilmektedir (4). Sonuçta, insülin direncinin ayarlanmasında pankreatik beta hücrelerinden yetersiz insülin üretimi nedeni ile Tip 2 diyabet gelişmektedir (28).

b. Karaciğer glukoz üretiminin artması. Bu durum aslında bozulmuş glukoz toleransı döneminde genellikle normaldir (4). Karaciğerde insülin normalde glukoz salınımını baskılar. Bununla birlikte, insülin direncinin ayarlanmasında karaciğer, uygun olmayan bir şekilde kana glikoz salgılar (28).

c. Periferik insülin direncinin giderek artması (4). Hücrelerin normal insülin seviyelerine yeterince tepki verememesi olarak adlandırılan insülin direnci, öncelikle kaslarda, karaciğerde ve yağ dokusunda gelişir. İnsülin direncine karşı beta hücre disfonksiyonu oranı bireyler arasında farklılıklar gösterir, bazıları birincil olarak insülin direncine ve insülin sekresyonunda sadece küçük bir kusura sahipken diğerleri hafif insülin direncine ve temel olarak insülin sekresyonu eksikliğine sahiptir (28). Tip 2 diyabet ve insülin direnciyle ilişkili diğer potansiyel önemli mekanizmalar ise; yağ hücrelerinde lipidlerin daha fazla parçalanması, inkretin direnci ve eksikliği, kanda yüksek glukagon seviyeleri, böbreklerde tuz ve suyun tutulması ve merkezi sinir sisteminin metabolizmadaki uygun olmayan düzenlemelerini kapsar. Bununla birlikte, insülin direncine sahip tüm kişilerde diyabet gelişmez, çünkü pankreas beta hücrelerinin insülin sekresyonunda da bir bozulma gereklidir (29).

4.1.4. Tip 2 Diyabet Nedenleri

Diyabet, insülin hormonu ile ilgili problemleri içeren kronik bir hastalıktır. Tip 2 diyabet gelişimine, yaşam tarzı ile genetik faktörlerin kombinasyonu neden olmaktadır (30). Tip 2 diyabet gelişiminde; sigara, fiziksel aktivite azlığı, diyet, stres, kalıcı organik kirleticiler, uyku eksikliği, kentleşme ve obezite gibi faktörler önemlidir (31). Egzersiz eksikliği diyabet vakalarının %7'sinde rol oynamaktadır (32). Vücut yağı fazlalığı, Çin ve Japon kökenli kadın diyabet vakalarının %30'u, Avrupa ve Afrika kökenli diyabet vakalarının %60-80'i ile ilişkilidir. Diyabet olup obez olmayanlar arasında ise yüksek bel kalça oranı sıklıkla mevcuttur (31).

Diyette aşırı şekerli tatlandırılmış içeceklerin tüketimi, artan Tip 2 diyabet riski ile ilişkilidir. Diyetteki yağların türü önemlidir. Doymuş yağlar ve trans yağ asitleri Tip 2 diyabet riskini arttırırken, çoklu doymamış ve tekli doymamış yağ asitleri Tip 2 diyabet riskini azaltır. Çok fazla beyaz pirinç tüketimi de diyabet riskini arttırmada rol oynuyor gibi görünmektedir (31). Ayrıca, bağırsak bakterileri olan *prevotella copri* ve *bacteroides vulgatus* da Tip 2 diyabet ile ilişkili bulunmuştur (32).

Beslenme ve obezite gibi faktörler, kişisel olarak kontrol altına alınabilirken, ilerleyen yaş, kadın cinsiyet ve genetik faktörler kontrol altına alınamamaktadır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'ne göre, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) diyabet vakalarının yaklaşık %90-95'inden sorumludur (30).

İki bin on bir yılı itibarıyla, Tip 2 diyabet riskine katkıda bulunan 36'dan fazla gen bulunmuştur. Bu genlerin hepsi bir arada, hastalığın toplam kalıtsal bileşeninin sadece %10'unu oluşturmaktadır. Örneğin, yaygın genetik varyantların en büyük riski olan Transkripsiyon Faktör 7 benzeri 2 aleli (TCF7L2) diyabet geliştirme riskini 1.5 kat arttırmaktadır. Diyabete bağlı genlerin çoğu beta hücre fonksiyonlarında rol oynamaktadır. Tek bir gendeki anormallik nedeniyle ortaya çıkan bir dizi nadir diyabet vakası vardır (monojenik diyabet formları veya diğer spesifik diyabet tipleri). Bunlar arasında gençlerde başlayan diyabet, Donohue sendromu ve Rabson-Mendenhall sendromu bulunmaktadır (31).

Glukokortikoidler, tiazidler, beta blokerler, atipik antipsikotikler ve statin gibi ilaçlar diyabete yatkınlığı artırabilmektedir. Yine daha önce gestasyonel diyabeti olan kişilerin Tip 2 diyabet geliştirme riski daha yüksektir. Akromegali, cushing sendromu, hipertiroidizm, feokromasitoma ve glukagonomaz gibi bazı kanserler de diyabetle ilişkili bulunmuştur. Testosteron eksikliği de Tip 2 diyabetle ilişkilidir (29).

4.1.5. Tip 2 Diyabet Tedavisi

Tip 2 diyabet ilk tanı konulma anından çok daha geriye dayanan, 5-15 yıllık asemptomatik sürece sahip bir hastalıktır. Özellikle erken dönemde bozulmuş açlık glukozuna sahip prediyabetik hastaların tespiti bu açıdan çok önemlidir. Prediyabetik hastalar, bozulmuş açlık glukozunun 100-125 mg/dl olması, tanılanması ise açlık plazma glukozunun 126 mg/dl ve üzeri olması, oral glukoz tolerans testinin ikinci saat glukozunun 200 mg/dl ve üzeri olması ile mümkündür (33).

Tip 2 diyabet tedavisi; glisemik kontrol, diyet, egzersiz, stres yönetimi, komorbid hastalıklara etkinlik gibi basamakları içermektedir. Bu ilkelerin tümünün birlikte uygulanması etkin metabolik kontrol için gereklidir (34).

Glisemik kontrol: Diyabet tedavisinde, insülin direncine etkili oral antidiyabetik tedavi (metformin/pioglitazon), insülin salgılatıcı tedavi (glinidler, sülfonilüreler,

inkretin etkililer), sodium glukoz transporter 2 inhibitör ile glikozüri sağlayan tedavi ve analog bazal insulin (glarjin gibi) tedavisi kontrendikasyon olmadığı sürece kullanılması son derece önemlidir. Bu tedavi biçimleri yeni tanı alan diyabet hastaları ve eski diyabet hastaları için HbA1c düzeylerine göre monoterapi veya kombinasyon tedavi şeklinde uygulanır (33).

Diyet: Glisemik kontrol için en önemli yaşam tarzı değişikliklerinden birisi olan diyet, literatürde tıbbi beslenme tedavisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastaların tercihen bir diyabet diyetisyeni kontrolü ile hastanın bireysel değerlendirilmesi sonucu diyetin belirlenmesi gerekmektedir. Hastanın beden kütle indeksi (BKİ), aktivite düzeyi, mevcut tıbbi tedavisi, laboratuvar bulguları ve kişinin yaşam tarzı değişikliğine istekliliği göz önünde bulundurularak diyeti oluşturulur (33).

Egzersiz: Glisemik kontrol için en önemli yaşam tarzı değişikliklerinden bir diğeri olan egzersiz hem hastanın BKİ'ne göre hesaplanmış hedef BKİ için hem de egezersizle kas kütlelerinin artırılması ile glisemik kontrol sağlaması açısından önemlidir. Egzersiz ile Tip 2 diyabete bağlı komorbid gelişebilecek kalp damar hastalıkları üzerinde koruyucu etki sağlamaktadır (35).

Stres yönetimi: Stres, stres hormonları olan adrenalin, noradrenalin ve özellikle kortizol ile kan glukozunu yükseltici etkiye sahip olduğu için özellikle uzun süreli streslerde diyabete eğilimi artırdığı gibi var olan diyabet tablosunu da olumsuz etkileyebilmektedir. Fiziksel veya psikolojik stres etkisi ile ortaya çıkan hiperglisemi literatürde stres hiperglisemisi olarak adlandırılmaktadır ve Tip 2 diyabet ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle hastalarda stres yönetimi sağlanmalıdır (33).

Komorbid hastalıklara etkinlik: Diyabet hastalarında sıklıkla kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Bu durum tedavide kullanılacak ilaçların kardiyovasküler ve serebrovasküler açıdan da olumlu etkilerinin olması komorbid hastalıklardan koruyucu etki sağlaması açısından yararlı olabilir (34). Tip 2 diyabette en önemli ölüm nedeninin kardiyovasküler hastalıklar olması açısından tedavide bu açıdan hassasiyetle dikkat edilmesi gereklidir. Tedavi yaklaşımında renin anjiotensin sistem blokerleri ve asetil salisilik asit önemli yer tutmakla birlikte kalp yetmezliği hastalarında metformin tedavisinden kaçınmak yer almaktadır (33).

4.2. Kanser

4.2.1. Kanser Tanımı ve Kanserleşme

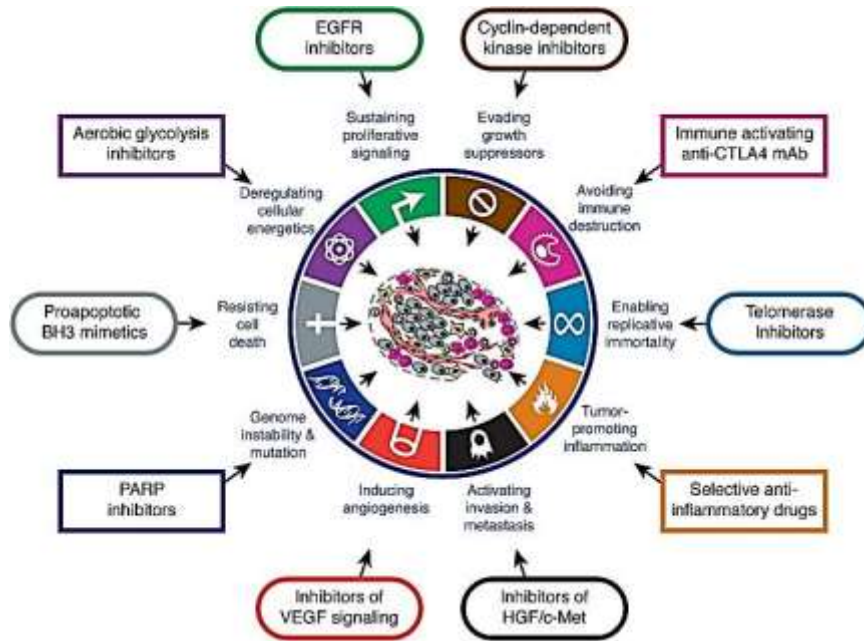
Kanserler, istila etme veya vücudun diğer bölgelerine yayılma potansiyeli ile anormal hücre büyümesini içeren geniş bir hastalık ailesidir. Neoplazmların bir alt kümesini oluştururlar. Bir neoplazm veya tümör, düzensiz büyüme geçirmiş ve sıklıkla kitle veya yumru oluşturacak bir hücre grubudur, ancak dağınık olarak dağılabilir. Bu özellikleri malign bir tümör oluşturmak için gereklidir. Kanser ilk başlangıç aşamasında belirti ve semptom vermez. Ancak kitle büyüdükçe veya ülserleşirken belirti ve semptomlar ortaya çıkar. Ortaya çıkan bulgular, kanserin türüne ve konumuna bağlıdır. Bazı semptomlar spesifik olabilirken, çoğu semptomlar farklı özelliklere (ileri yaş, kronik hastalık, çoklu ilaç kullanımı) sahip olmayı gerektirir. Genel semptomlar, kanserin metastatik veya doğrudan yayılması ile ilgili olmayan etkilere bağlı olarak gelişir. Bu etkiler “kasıtsız kilo kaybı, aşırı yorgunluk, cilt değişiklikleri ve ateşi” kapsar. Hodgkin hastalığı, lösemiler, karaciğer veya böbrek kanserleri kronik ateşe yol açabilir. Bazı kanser türleri paraneoplastik sendrom olarak isimlendirilen spesifik sistemik semptom kümelerine neden olabilir (36).

Bir genom hastalığı olan kanserde öncelikle DNA’da yapı değişikliğiyle başlayan bir süreç söz konusudur ve bu süreçte temel sorun, kontrolsüz çoğalmadır. Kökeni epitel doku olan malign tümörler kanser (karsinoma), kökeni bağ doku olan malign tümörler ise sarkom (sarkoma) olarak adlandırılır. Kanseri hastalarında ölümlerin çoğunlukla nedeni kansere bağlı sekonder gelişen metabolik değişimlerdir, yalnızca tümöral dokunun kendisi değildir (37).

Yetişkin bir kişide yaklaşık 100 trilyon hücre bulunmaktadır. Normal bir hücrenin zigottan başlayan gelişim sürecinde “proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptozis” şeklinde üç süreci mevcuttur (38). Proliferasyon, apoptozis yoluyla dengelenmektedir. Belirli bir işlevi yerine getirmek için farklılaşan hücreler, diferansiye hücrelerdir. Prolifere olan hücre grubu içinde malign transformasyon ortaya çıkmaktadır. Sonuçta belirli bir zamanda hücre genomunda ard arda mutasyonlar (ya da epigenetik değişiklikler) olmakta ve bu mutasyonlar birikerek kanser geliştirmektedir. Kanseri, çok basamaklı (multi-step) bir olaydır ve kanserde klinik tablonun ortaya çıkması uzun yıllar süren latent bir periyod gerektirir. Kanserileşme sürecinde esas olarak öncü

(driver) mutasyonlar rol oynamaktadır (37). Çalışmalarda, kanser gelişiminde rol oynayan tekrarlayıcı öncü somatik mutasyonların insan genomunda protein kodlayan yaklaşık 22 000 genin 350'sinde (%1.6) olduğu gösterilmiştir (38). Kanser, ortaya çıktıktan sonra türüne göre yeni mutasyonlar da gelişebilmektedir. Bu mutasyonların bazıları kemoterapiye direnç kazanan nükslerin nedenidir (37).

Kanser hastalığına büyük bir karmaşanın hakim olmasının yanı sıra kanser hücreleri, büyümelerini ve uzak organlara metastaz yapmalarını sağlayan tümör türleri arasında farklı özellikler göstermektedir. Yıllardır süren klinik öncesi bilgi ve kanıtlara dayalı analizlerde, bilim insanları 2000 yılında kanser hücrelerini normal bir hücreden ayıran “invazyon ve metastaz aktivasyonu, replikatif ölümsüzlüğün sağlanması, büyüme baskılayıcılarından kaçış, angiogenez indüksiyonu, hücre ölümünden kaçış ve proliferasyon sinyalinin sürdürülmesi” olarak altı özellik belirlemişlerdir. Bununla birlikte son çalışmalar, kanserleşme sürecine neden olan “immün sistemin yıkımından kaçış, genomik instabilite ve mutasyon, enerji metabolizmasının yeniden programlanması ve tümör destekleyici enflamasyon” olarak dört ilave özellik daha ortaya koymuştur (Şekil 1). Sonuç olarak, bu belirgin özellikler, premalign bir hücrenin öldürücü metastatik hale nasıl geçtiğini anlatan geniş bir perspektif sunmaktadır (39).



Şekil 1. Kanser işaretlerinin terapötik hedeflemesi (Hannahan'dan, 39)

4.2.2. Kanser Epidemiyolojisi

Dünya’da kanser epidemiyolojisi alanında DSÖ’ye bağlı olarak 1965 yılında kurulmuş Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu ve 1966 yılında kurulmuş Uluslararası Kanser Kayıtçılar Birliği çalışmaktadır. Türkiye’de de İzmir, Kanser İzlem ve Denetleme Merkezi ilk nüfus temelli aktif veri toplamaya dayalı kanser kayıt merkezi olarak 1992 yılında kurulmuştur. Kanser, BOH’dan Tip 2 diyabet gibi dünya çapında artmakta olan yaygın hastalıklardan biridir. Dünyada 2008 yılında tahmini 12.4 milyon yeni kanser vakasının olduğu belirtilirken, 2018 yılında 18.1 milyon yeni kanser tanısının olduğu belirlenmiştir (3, 40).

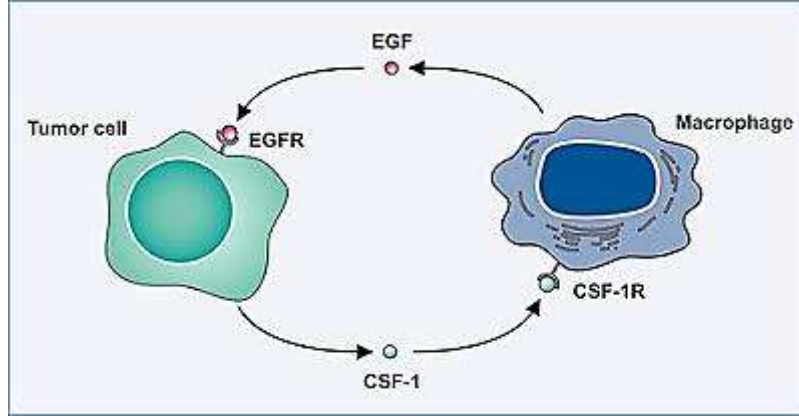
Dünya çapında her yıl yeni vakaların eklenmesiyle birlikte 2012 yılında kanser yükünün 14.1 milyon olduğu hesaplanmıştır. Bu oran 2018 yılında beş yıldan uzun kanser tanısı olanları kapsayacak şekilde hesaplanarak beş yıllık prevelansı 43.8 milyon olarak belirlenmiştir. En sık tanılanan kanserler; akciğer/bronş, meme ve kolorektal kanserlerdir (3, 40). İki bin on sekiz yılında en sık görülen kanser türleri; akciğer, meme (her biri için 2.1 milyon, %11.6) ve kolorektal kanserdir (1.8 milyon, %10.2). Erkeklerde en sık görülen kanser türleri, 2018 yılında akciğer, prostat, kolorektum, karaciğer ve mide kanseri; kadınlarda ise meme, akciğer, kolorektal ve serviks kanseridir. İki bin on iki yılında kadınlarda ikinci en sık görülen kanser kolorektal kanser iken 2018’de akciğer kanseri olarak değişiklik göstermiştir (3, 40). Kansere insidansı ve mortalitesi gelişmekte olan diğer ülkelerde olduğu gibi Türkiye’de de ciddi oranda artmaktadır. Türkiye Sağlık Bakanlığı Kansere Kontrol Dairesi verilerine göre, 2002 ve 2005 yılları arasında kanser insidansı yüzbinde 133.78’ten, yüzbinde 173.85’e yükselmiştir (41). İki bin on yedide yayımlanan 2014 yılı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Kansere İstatistikleri verilerine göre kanser insidansı yüzbinde 210.2’ye yükselmiştir (42). İki bin iki-2005 yılları arasında erkeklerde kanserin ortalama artış hızı yaklaşık %9.7 iken, kadınlarda %8.6 olarak saptanmış ancak 2010-2015 yılları arasında istatistiksel olarak kanser artış sıklığında bir değişiklik olmamıştır (43).

4.2.3. Kanserde Metastaz Basamakları

4.2.3.1. İnvazyon ve Metastaz Aktivasyonu

Doku invazyonu ve metastaz, kanser hücrelerinin primer bölgeden nasıl kaçtığı ve uzak dokulara nasıl göç ettiği konusunda iki temel bileşendir. Bu iki süreç hala iyi

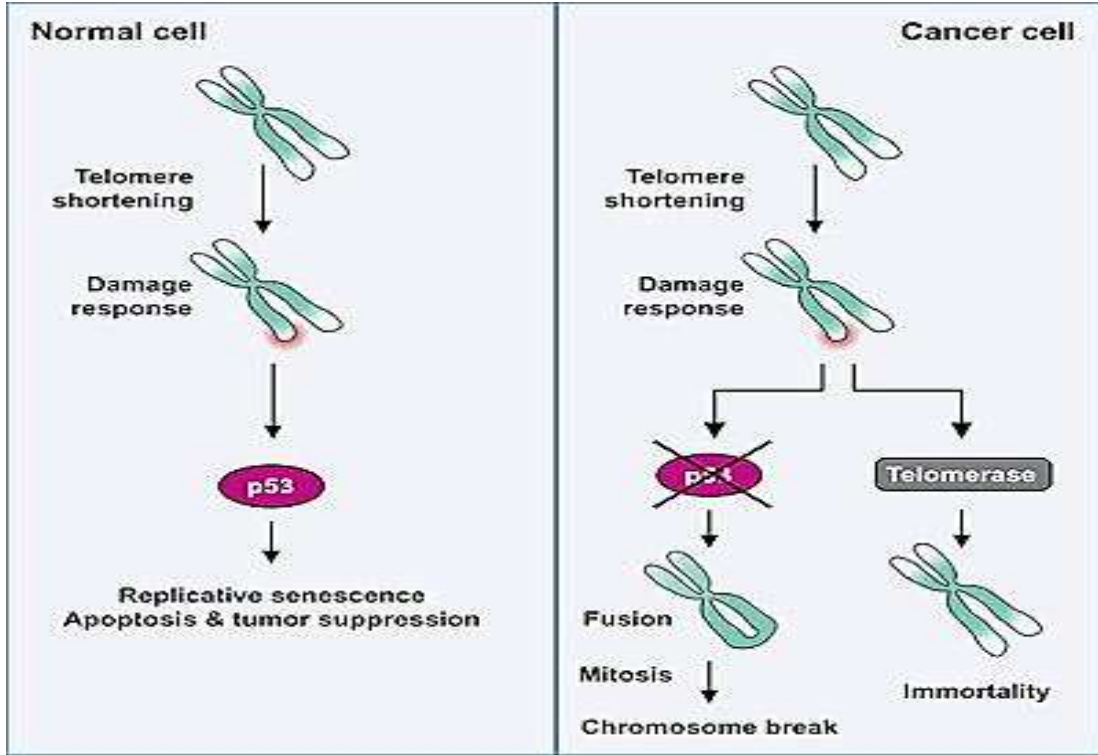
anlaşılamamıştır, fakat genel olarak incelendiğinde, hücrelerin diğer hücelere ve ekstraselüler matrikse tutunma şeklinde meydana gelen değişikliklerin bu sürece neden olduğu belirtilmektedir. Bu işlemin yerel doku istilası, intravazasyon, kan ve lenfatik sisteme geçiş ve yabancı dokuların kolonizasyonu şeklinde birkaç basamağı vardır (39, 44) (Şekil 2).



Şekil 2. Tümör hücresi migrasyonu makrofajlar ve tümör hücresi arasında kısmen parakrin yolla gerçekleşen, koloni stimüle edici faktör-1, epidermal growth faktör ve onların eş reseptörlerinin katıldığı bir olaydır (Joyce'dan, 44)

4.2.3.2. Replikatif Ölümsüzlüğün Sağlanması

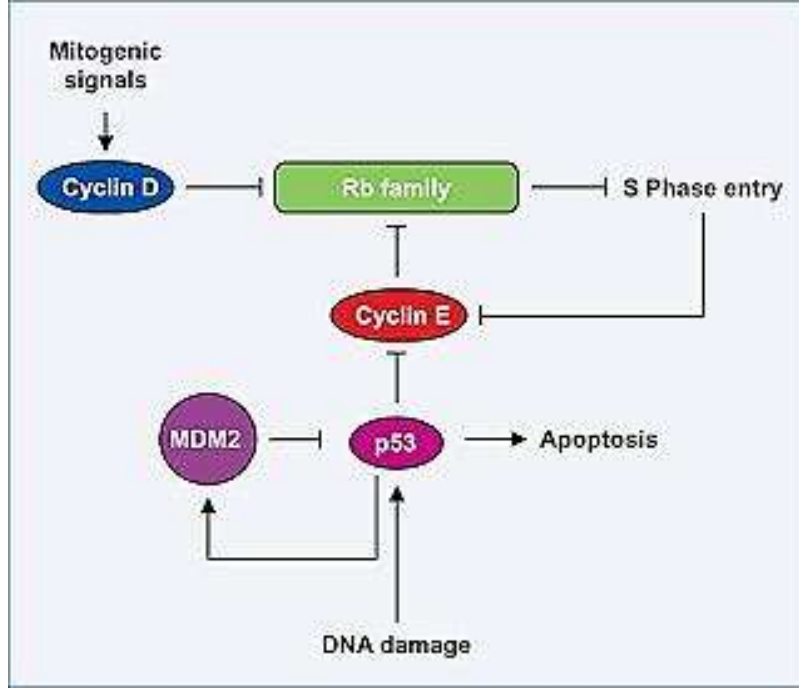
Normal hücrelerin çoğalması hücresel bir mekanizma sayesinde belirli bir sürede gerçekleşir ve bu sürenin aşılması engellenir. Kanser hücreleri ise telomer uzunluğunu ve kromozomların uçlarını koruyan, hücrenin çoğalmaya devam etmesini sağlayan telomeraz enzimi sayesinde bu süreyi aşar. Ayrıca bu sürece, kısmen p53 gibi tümör baskılayıcı genlerin regülasyon bozukluğu da neden olmaktadır. Telomeraz enziminin kanserleşme sürecinde; hücre çoğalmasının ve / veya apoptoz direncinin artırılması, DNA hasar onarımı, RNA'ya bağlı RNA polimeraz fonksiyonu ve kromatin ile ilişki şeklinde muhtemel rolleri vardır (39, 45) (Şekil 3).



Şekil 3. Normal hücrelerde telomer uzunluğu her mitoz bölünmeden sonra kısılır ve hücreler yaşlanmaya (senescence) başlar (Hayflick's Limit). Fakat, kanser hücreleri telomer uzunluğunu koruyan telomerez enzimini aşırı eksprese ederek bu sınırlı bölünme engelini aşarlar (Hanahan'dan, 39)

4.2.3.3. Büyüme Baskılayıcılarından Kaçış

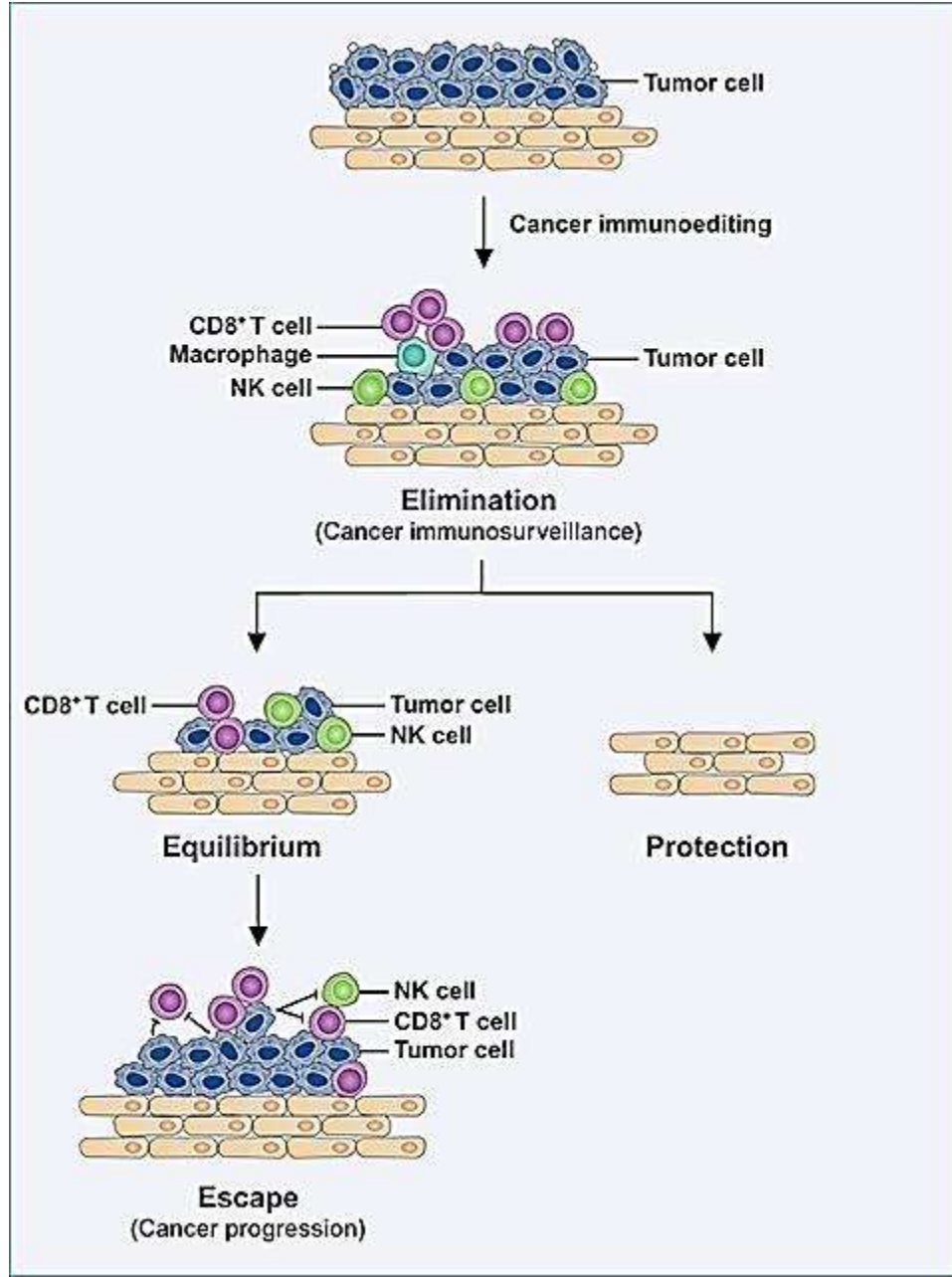
Normal hücrelerdeki hücre proliferasyonu, hücre döngüsü seviyesinde kontrol edilmektedir. Özellikle, hücre döngüsünün G1 fazı, büyüme karşıtı sinyallerinin hücre çoğalmasını engellemek için etki gösterdiği yaşamsal bir kontrol noktasıdır (39). Bununla birlikte, normal büyüme baskılayıcıları, çoğu kanser hücresinin proliferere olabilmesi için atlanır. Retinoblastoma (Rb) proteini G1 hücre döngüsü fazında hücre geçişini aktif olarak baskılar. Retinoblastoma proteinine sahip mutasyona uğramış kanser hücreleri proliferere olmaya devam eder. Apoptozun asıl düzenleyicisi olarak fonksiyon gören p53'tür. p53, DNA hasarı gelişen hücrelerdeki hücre döngüsünü durdurur. p53'ün kaybı, DNA hasarına ve hücresel streslere karşı hücre döngüsünün devam etmesine olanak verir (40, 46) (Şekil 4).



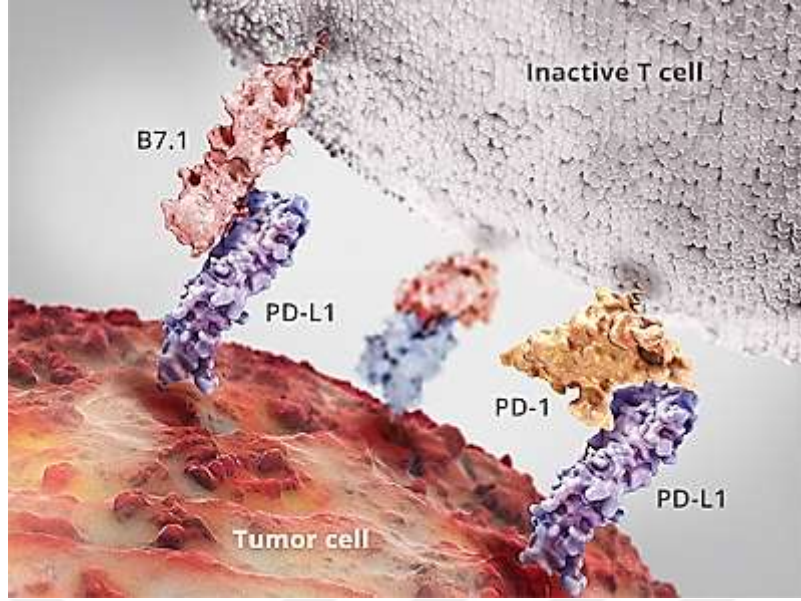
Şekil 4. Rb ve p53, tümör hücrelerinde inaktif olan ve kontrolsüz büyüme ve proliferasyona yol açan iki ortak tümör süpresördür (Sherr'den, 46)

4.2.3.4. İmmün Sistemin Yıkımından Kaçış

Bağıışıklık sistemi, insan vücudundaki tümör oluşumunu proaktif olarak önleyen önemli bir hücresel prosestir. Bağışıklık sistemi, kanser hücrelerini başarıyla tanır ve ortadan kaldırır, bu süreç genellikle “eliminasyon aşaması” olarak tanımlanır. Bağışıklık sistemi tarafından elimine edilmeyen tümör hücreleri, bağışıklık sisteminin kanser hücresi büyümesini kontrol ettiğı, ancak dönüştürülen hücreleri tamamen ortadan kaldırmayan “denge evresine” geçerler. Bağışıklık tahribatına duyarlı olmayan tümör hücreleri “kaçış evresine” doğru ilerler. Bu aşamada, "kaçan" tümör hücreleri (bağıışıklık sistemi tarafından etkin şekilde tespit edilip yok edilmez) bölünmeye ve büyümeye devam eder (47) (Şekil 5-6).



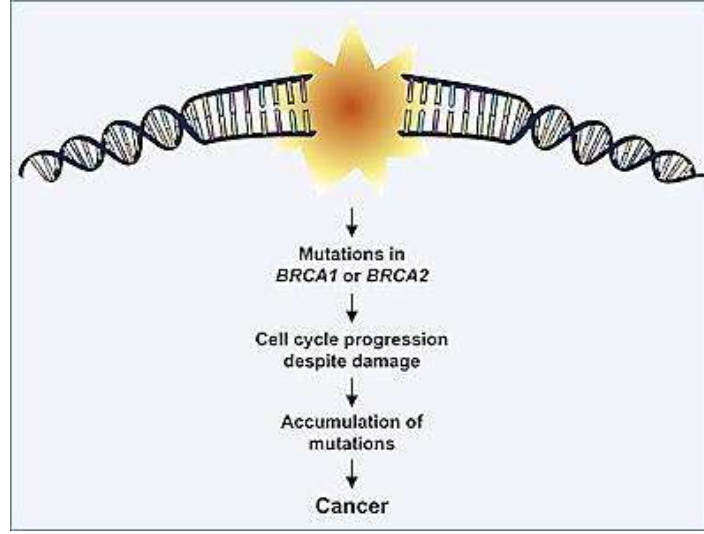
Şekil 5. Kanser immüno-düzenleme, üç ana aşamadan oluşur - eliminasyon, denge ve kaçış. Bu aşamalarda kanser hücreleri başarıyla dolaşır, bağışıklık sistemi yıkımından kaçma yeteneği elde eder (Prendergast'dan, 47)



Şekil 6. Programmed cell death-ligand 1'in upregülasyonu, tümör mikro ortamında sitotoksik T hücrelerini deaktive ederek kanser bağışıklık döngüsünün son aşamalarını inhibe edebilir (Chen'den, 48)

4.2.3.5. Genomik İnstabilite ve Mutasyon

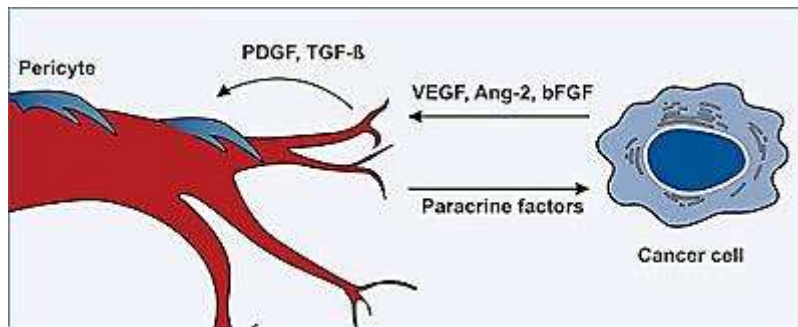
Kanser hücrelerinin genomlarında çok sayıdaki değişiklik, kanserleşme süreci için temel oluşturmaktadır. Kanser hücreleri, tümörleşmenin teşvik edilmesi için yapısında mutasyonları biriktirmektedir. Ayrıca tümör süpresör genlerini inaktive ederek veya bastırarak, tümör hücreleri mutasyon oranını ve daha sonra tümör gelişimini artırabilir (39, 49) (Şekil 7).



Şekil 7. Kanser hücreleri DNA onarım mekanizmasında rol alan yollarda gelişen mutasyonlardan yararlanırlar. Bu mutasyonlar, hücreleri genetik istikrarsızlığa teşvik eder. Yukarıda da, hatalı breast cancer gene sinyal yolağından kaynaklanan benzer bir mekanizma gösterilmiştir (Venkitaraman’dan, 50)

4.2.3.6. Anjiyogenezin İndüksiyonu

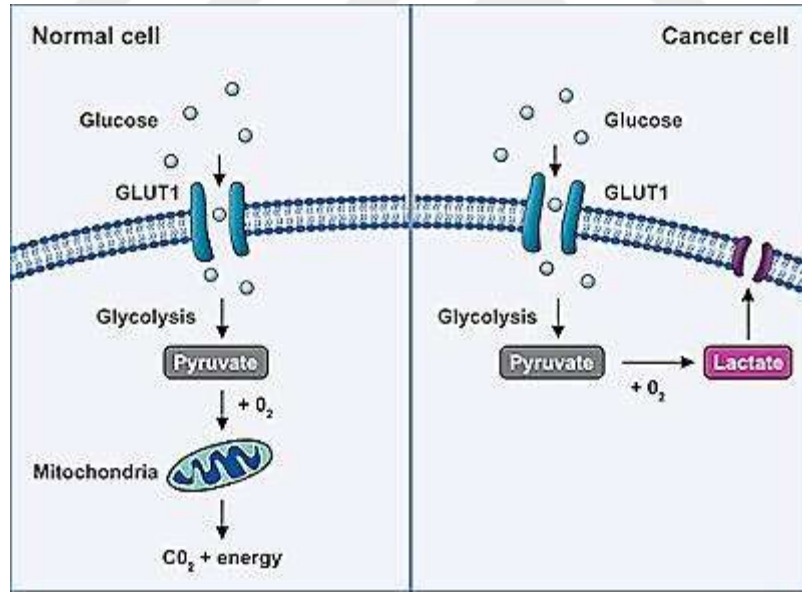
Tümör hücrelerinde, anjiyogenez süreci veya yeni kan damarları oluşumu, sürekli tümör büyümesi ve metastaz için kritik bir öneme sahiptir. Anjiyogenezin son basamağında rol alan perisitlerin (adventisiya hücresi) uzun zamandır normal doku damarlarıyla ilişkili hücreleri destekledikleri bilinmektedir; bununla birlikte son çalışmalar, perisit kaplamanın tümör anjiyogenezinde de önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Moleküler kanser araştırmaları aynı zamanda, makrofajlar ve nötrofiller gibi kemik iliği kaynaklı hücrelerin lezyonlara alındığını ve anjiyojenik geçiş başlatmaya yardımcı olabileceğini göstermektedir (39, 51) (Şekil 8)



Şekil 8. Anjiyogenez, tümörün mikroçevresindeki hücrelerden gelen çoklu sinyallerin bir sonucu olarak gelişmektedir (Hicklin’den, 51)

4.2.3.7. Enerji Metabolizmasının Yeniden Programlanması

Kontrolsüz çoğalmayı sürdürmek, tümör mikroçevresinin metabolik koşullarını koruyabilmek için kanser hücreleri enerji üretiminde bazı değişiklikler yapmaktadır. Kanser hücreleri, glukoz metabolizmasını tekrardan programlarlar, glukoz transportlarının sayısını artırırılar (glukoz transport 1 (GLUT1) gibi) ve alternatif metabolik yolları devreye sokarlar. Bu olay Warburg etkisi olarak adlandırılır. Sonuçta, birçok normal hücreden farklı olarak, transformasyonlara sahip olan kanser hücresi, aerobik glikolizden enerjilerinin önemli bir miktarını üretir ve çoğu glikozu, oksidatif fosforilasyon yoluyla mitokondride metabolize etmek yerine, laktata dönüştürür. Glikoliz yoluyla ATP üretimi daha fazla olabilir ancak oksidatif fosforilasyondan daha hızlıdır, Bu nedenle, bu değişim tümör hücrelerinin artırılmış enerji, biyosentez ve redoks gereksinimlerini karşılamak için anormal yüksek bir glikoz alımına neden olur (10) (Şekil 9).



Şekil 9. Kanser hücreleri oksijenin varlığına bakmaksızın mevcut glikozu laktata dönüştürür (Warburg etkisi) ve böylece glikoz metabolitlerini hücre proliferasyonunu hızlandıran anabolik süreçlere yönlendirir (Marie'den, 52)

4.2.3.8. Hücresel Ölümden Kaçış

Normal hücreler, diğer hücresel streslerin yanı sıra DNA hasarına tepki olarak apoptoz başlatabilir. Aksine, kanser hücreleri benzer streslere karşı daha az hassastır ve apoptozu önleme eğilimindedir. Apoptoz iki yolla oluşur:

1. İntraselüler stresler tarafından başlatılan intrinsik veya mitokondriyal yol.
2. Hücre yüzey reseptörlerinin spesifik ligandlarla ilişkiye girerek başlatılan ekstrinsik, ölüm-reseptör yolağı.

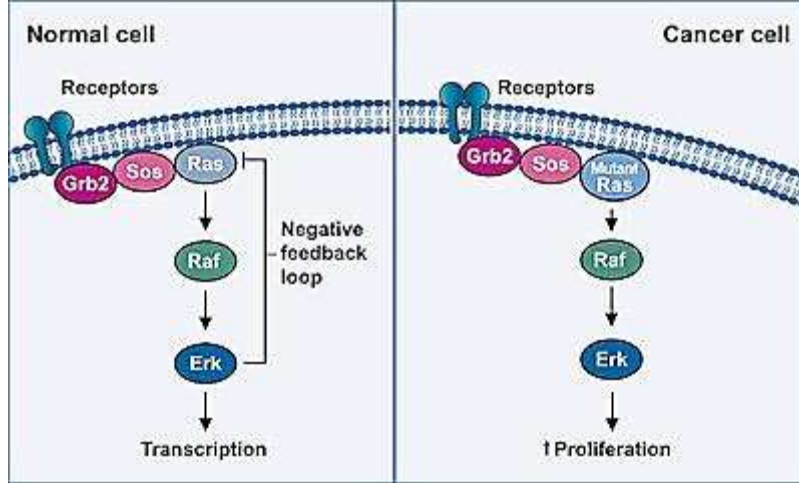
Birçok kanser, apoptozun düzenlenmesinde rolü olan apoptoz engelleyici faktörlerin disregülasyonu dolayısıyla apoptotik yola dirençlidir. Kanser hücrelerinin bunu iki ana mekanizma ile başardığı düşünülmektedir: pro-apoptotik proteinlerin regülasyonunun azalması veya apoptoz engelleyici faktörlerin salınımında artış (53).

4.2.3.9. Proliferasyon Sinyalinin Sürdürülmesi

Kanser hücrelerinin temel özelliklerinden biri de kontrollü bir sinyal girişi olmadan proliferasyon yeteneğidir. Bunu çeşitli şekillerde gerçekleştirirler;

- Artan büyüme faktörü üretimi
- Hücre yüzeyindeki reseptör sayısını artırma
- Kanser hücresinin sinyalizasyonunu kolaylaştırmak için yapısal olarak reseptörlerin değiştirilmesi
- Downstream (DNA alt bölge transkripsiyonu) sinyal yolundaki proteinlerin aktive edilmesi.

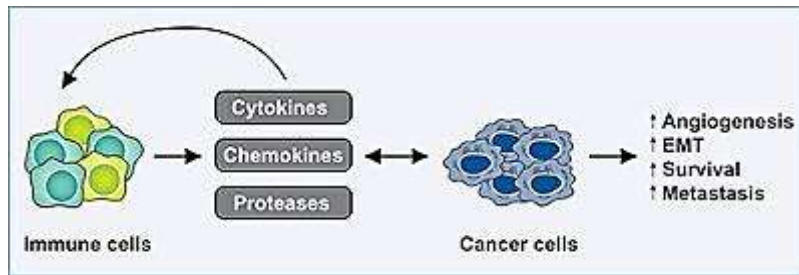
Ayrıca kanser hücreleri normal hücreleri stimüle ederek kendileri için büyüme faktörleri (EGF) salgılatırlar. Epidermal Growth Faktör, EGF reseptörlerine bağlanarak onkoprotein olan rat sarcoma virus (RAS) proteinini (proto onkogen) aktive eder. Rat sarcoma virus proteini pozitif olarak kanser hücrelerinin proliferasyonunu kanser gelişimini uyarıcı etkisi olan PI3-kinaz sinyal yolunu uyararak destekler (39, 54) (Şekil 10).



Şekil 10. Tümör hücreleri, onkojenik RAS sinyal yolunda negatif geri bildirim döngülerini bozarak tümör hücrelerinde sürekli proliferatif sinyal vermeye neden olur (Bardeesy'den, 54)

4.2.3.10. Tümör Destekleyici Enflamasyon

İmmün hücreleri tümör hücrelerine hayatta kalma, hareket etme, proliferasyon, başka dokuları istila etme ve epitelyal-mezenkimal dönüşüm sağlayan yaşamsal faktörler sağlayabilir (39). Bu faktörler; büyüme faktörlerini, hayatta kalma faktörlerini, pro-anjiyogenik faktörleri, anjiyogenezis, istila ve metastazı teşvik eden ekstrasellüler matriks modifiye eden enzimleri, epitelyal-mezenkimal dönüşüm ve diğer kolaylaştırıcı mekanizmaları aktive eden sinyalleri içerir (55) (Şekil 11).



Şekil 11. Tümör ile ilişkili enflamasyon, mikroçevreyi büyüme faktörleri, hayatta kalma faktörleri ve anjiyogenezi teşvik eden faktörlerle tedarik ederek tümör büyümesini teşvik edebilir (Colotta'dan, 56)

4.3. Tip 2 Diyabet ile Kanser Arasındaki İlişki

Tip 2 diyabet ile bazı kanser türleri arasında bir ilişki varlığından bahsedilmektedir. Kanser ve diyabet arasındaki ilişkiye dair ilk bulgu, 1931 yılında konuyla ilgili Nobel ödülü alan Otto Warburg'un 1920'li yıllarda kanser hücresinin glukoz kullanarak fermentasyon yapmasıyla enerji elde ettiğini fark etmesidir. Normal sağlıklı hücreler, yalnızca anaerobik koşullarda glikolizis yolağını kullanarak laktat üretmektedir. Tümör hücreleri ise temel besin olarak glukozu oksijen varlığından bağımsız olarak kullanmakta ve aerobik koşullarda glikolizis yaparak laktat üretmektedir. Normal hücreler ile kanser hücreleri arasında bu şekilde bir metabolizma farkı gelişmektedir. Bu durum daha sonra "Warburg fenomeni" olarak adlandırılmıştır (13, 57).

Tip 2 diyabet hastalarında, insülin direnci, hiperinsülinemi, hiperglisemi, diyabete bağlı kronik enflamasyon ve diğer moleküler ve enzimatik ilişkili etmenlerle kanser gelişimi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca çeşitli hematolojik ve solid malignite gelişme riskinde artış olduğu belirlenmiştir. Bu risk artışı en yüksek pankreas, karaciğer ve endometriyum kanserinde olmakla birlikte kolorektal, meme, jinekolojik, böbrek ve mesane kanserlerinde de yüksektir. Ancak Tip 2 diyabet hastalarında prostat kanseri riskinin daha düşük olduğu belirtilmektedir (58).

Milan'da 1983-1992 yılları arasında 75 yaş altı 9 991 kanser tanısı almış vaka grubu ile 7 834 metabolik, neoplastik ve hormonal olmayan akut nedenlerle hastaneye başvurmuş kontrol grubundan oluşan bir örnekleme yapılan araştırmada; Tip 2 diyabet hastalarında karaciğer kanseri (rölatif risk 2.8), pankreas kanseri (rölatif risk 2.1) ve endometriyum kanseri (rölatif riski 3.4) en sık görülen kanserler olarak belirtilmiştir. Aynı çalışmada, Tip 2 diyabetin süresi ve kanser varlığı birlikte değerlendirildiğinde; 10 yıl ve üzeri Tip 2 diyabete sahip olmanın endometriyum ve karaciğer kanseri gelişme riskini yüksek oranda devam ettirdiği belirtilmektedir. Ayrıca, 1-5 yıldır Tip 2 diyabeti olan hastalarda pankreas kanseri rölatif riski 3.2 iken, 5-9 yıldır Tip 2 diyabeti olan hastalarda rölatif risk 2.3, 10 yıl ve üzeri Tip 2 diyabeti olan hastalarda ise rölatif risk 1.3 olarak belirlenmiş ve Tip 2 diyabete sahip olma süresinin uzaması ile pankreas kanseri gelişme riskinin azaldığı belirtilmiştir (59).

İtalya'nın reggio emilia bölgesinde 2009-2013 yılları arasında, şehir sakinleri diyabet tanısı olanlar (tanıları hekim tarafından onaylanan) ve olmayanlar şeklinde ikiye ayrılarak bir kohort çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada kadın hastalardan, metformin kullanan polikistik over kanseri bulunan veya gestasyonel diyabeti olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Diyabeti olmayan 383 799 ve diyabeti olan 23 358 kişi üzerinde yapılan çalışmada, araştırma süresince ölüm sayısı diyabeti olan grupta dört kat daha fazla görülmüş, Tip 2 diyabet hastalarında karaciğer kanseri (rölatif risk 3.37), pankreas kanseri (rölatif risk 2) ve safra yolları ile ilgili kanserler (rölatif risk 1.41) en sık görülen kanserler olarak tespit edilmiştir. Tip 2 diyabet süresi ve kanser arasındaki ilişki incelendiğinde, 6-10 yıl arasındaki diyabet süresinin en yüksek riske sahip olduğu (rölatif risk 1.44), tedavi türleri ile kanser riski değerlendirildiğinde, risk sıralaması düşükten yükseğe olacak şekilde diyet ile tedavi (rölatif risk 1.1), oral hipoglisemik ajanlar ile tedavi (rölatif risk 1.22) insülin ile tedavi (rölatif risk 1.32), oral hipoglisemik ajanlar ve insülinle birlikte tedavi (rölatif risk 1.37) şeklinde yapılabilir. Bu araştırmada Tip 2 diyabetli popülasyonda %15-30 arasında bir risk artışı tespit edilmiştir (5).

4.4. Diyabet ve Kanser Benzer Biyolojik Mekanizmaları

4.4.1. İnsülin Direnci, Hiperinsülinemi ve Kanser Gelişimi

Tip 2 diyabette insülin direnci sıktır ve bunun sonucu olarak hiperinsülinemi gelişir. Glukoz, birçok doku için birincil enerji kaynağıdır. Glukoz transport proteinleri (Glut), glukozun hücre içine girişini sağlar. İnsüline duyarlı dokularda Glut4 asıl taşıyıcıdır. Glut1, Glut2 ve Glut3 ise kanser hücreleri de dahil insüline duyarlı olmayan dokularda hücre içine glukoz taşınmasını sağlar (60). İnsülin, sinyal iletimini sağlayan iki reseptöre sahiptir: İnsülin reseptörü-A (IR-A) ve insülin reseptörü -B (IR-B). İnsülin reseptörü-A'nın insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) -1 ve IGF-2'ye afinitesi daha yüksektir; IR-B ise esas olarak glukoz dengesinin düzenlenmesini sağlamaktadır. İnsülin, IR-B'ye bağlanarak hücre büyümesi ve çoğalması üzerindeki etkilerini gerçekleştirmektedir. Yine insülin, kandaki serbest aktif IGF-1 düzeyini yükseltir. Bunu da IGF-1 reseptörünün hepatik ekspresyonunu ve IGF-bağlayıcı proteinin hepatik klirensini yükselterek yapar. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1'in reseptöre bağlanmasıyla hücre büyümesi uyarılır. Gerçekte insülin, IGF-1 reseptörüne bağlanarak da etki gösterir ancak insülinin IR-A'ya afinitesi, IGF-1 reseptöründen 1000 kat daha

fazladır. Tümör hücrelerinde sıklıkla IR-A ve IGF-1 eksprese edilmektedir. Her iki reseptörün down-regülasyonunun tümöral büyümeyi baskıladığı belirtilmektedir (61).

Tip 2 diyabet, obezite ve metabolik sendrom gibi insülin direnci ile karakterize tüm durumlarda hiperinsülinemi ortaya çıkmaktadır. Hiperinsülineminin ise tüm bu mekanizmalar sonucu kanser gelişimi ve progresyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Tip 2 diyabeti olan kişilerde insülinin direkt etkileri dışında “yağ dokusu, sitokinler [rezistin, tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6)], serbest yağ asitleri ve bazı vasküler faktörlerin de karsinogeneze katkısı olduğu düşünülmektedir (9). Tip 2 diyabetin en önemli karakteristiği insülin direncinin gelişmesidir. İnsülin direnci de obezite ve genetik hassasiyete bağlı perifer dokularda özellikle karaciğer ve kas dokusunda meydana gelmektedir. İnsülin direnci, karaciğer dokusunda glukoz üretimini arttırırken, insülin duyarlı dokularda glukoz kullanımını azaltmaktadır (61). Karaciğer glukoz üretimi arttığında açlık kan glukoz düzeyi yükselir, perifer dokularda ise azalmış glukoz kullanımı postprandiyal kan glukozunu yükseltir. Ancak insüline bağımlı olmayan dokulardaki glukoz metabolizmasında herhangi bir değişiklik olmaz. İnsülin direncinin gelişiminde rol oynayan moleküler mekanizmalar henüz tam açıklanabilmiş değildir. İnsülin reseptör düzeyleri ile tirozin kinaz aktivitesi kas dokularda azalmıştır ancak bu durumun hiperglisemiye sekonder geliştiği düşünülmektedir. Bu şekilde asıl rolü insülin direncinin gelişmesinde postreseptör defektlerin oynadığına inanılmaktadır (62).

Tip 2 diyabet hastalarında insülin direnci nedeniyle başlangıçta insülin sekresyonu normoglisemiyi sağlamak için artar. Yine başlangıçta insülin sekresyon defekti çok azdır ancak zaman ilerledikçe sekresyon defekti artar ve insülinin yetersiz salınmasıyla sona erer (61). Ancak Tip 2 diyabette gelişen insülin sekresyonundaki bu azalmanın nedeni henüz açıklanamamıştır. Bu konuyla ilgili insülin direncine ek olarak genetik defektin beta hücre yetersizliğine neden olduğu ileri sürülmüş ama genetik çalışmalarda böyle bir gen defekti saptanamamıştır. Beta hücrelerinden insülinle birlikte amilin salgılanmaktadır. Amilin, kronik Tip 2 diyabet hastalarının beta hücrelerinde amiloid depoziti oluşturmaktadır. Ayrıca, Tip 2 diyabetin neden olduğu glukoz toksisitesi ve lipotoksiste gibi metabolik bozukluklar da beta hücre işlevlerini olumsuz etkilemektedir (63).

4.4.2. Hiperglisemi ve Kanser Gelişimi

Dolaşımda normalin üstünde glukoz konsantrasyonu “hiperglisemi” olarak tanımlanır ve Tip 2 diyabetin karakteristik bir bulgusudur. Tip 2 diyabette pankreatik beta hücrelerinde yetersiz insülin yapımı hipergliseminin nedenidir ancak insülin direnci buna yol açan asıl nedendir (64). Malign hücrelerin iyi bilinen bir özelliği, artmış glukoz kullanımımıdır. Glukoz metabolizmasının kanser hücrelerinde artması “Warburg etkisi” olarak bilinir ve Warburg, bu durumu anaerobik glikolizin tümöral hücrelerde ileri düzeyde arttığını belirterek açıklamıştır (10). Bu yönüyle değerlendirildiğinde, tümöral hücreler için hiperglisemi, yakıt pompası görevi yapmakta ve daha hızlı bir proliferasyon sağlanmasını stimüle etmektedir. Bir çalışmada, tümöral büyümeyi ve proliferasyonu hipergliseminin arttırdığı ancak insülin tedavisinin bu artışı engellediği belirtilmektedir. Yine pankreatik beta hücre hasarı ile birlikte Tip 1 diyabet ve buna bağlı hiperglisemi geliştirilmiş bir çalışmada, tümöral büyümenin tersine azaldığı belirlenmiştir (12). Buna karşın pankreatik beta hücre harabiyeti ile Tip 1 diyabet ve buna bağlı hiperglisemi oluşturulmuş deneysel çalışmalarda tümöral büyümenin tersine azaldığı saptanmıştır (65). Sonuçta, hipergliseminin sadece kendisinin değil, ancak ortamda insülin varsa karsinogenez sürecine katkıda bulunur düşüncesi hakim olmuş ancak bu hipotez henüz kesinlik kazanmamıştır. Kanser hastalarında dolaşımda yüksek glukoz seviyesinin kötü bir prognostik faktöre işaret ettiği ve yüksek miktarda glukoz alımının hücre proliferasyonunu artırdığına dair veriler bulunmaktadır (66). Buna karşın bir meta-analiz çalışmasında, Tip 2 diyabette daha iyi glisemik kontrolün kanser riskini azaltmadığı ve tümör hücrelerinin kandaki glukoz düzeyinden bağımsız olarak yüksek düzeyde glukoz kullanımına devam ettikleri belirlenmiştir (67).

Tip 2 diyabetin başlangıç zamanlarında karaciğerin glukoz üretimi artar. Ayrıca, karaciğerdeki insülin direnci, glikoneogenezi baskılamada hiperinsülineminin yeterli olmadığını düşündürür ve bu da karaciğerde azalmış glikojen depoları ile hiperglisemiye yol açar. İnsülin direnci; insülinin başlıca etki ettiği iskelet kası ve yağ dokusunda glukoz alımının azalması, ayrıca hepatik glukoz yapımında artışla karakterize bir tablodur. İnsülin direnci Tip 2 diyabetin patogenezinde de anahtar rol oynamaktadır. İnsülin direnci ayrıca hipertansiyon, KVH ve hiperlipidemi ile de ilişkilidir. Prediyabetik bireylerin önemli bir bölümünde ilk gelişen patoloji insülin direncidir (23, 64).

Fizyolojik koşullarda büyüme hormonu (BH) glukoz metabolizmasında insülin karşıtı olarak rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada, BH infüzyonu ile hepatik ve periferik insülin duyarlılığında azalma görülmüştür (68). Artmış BH düzeyleri insülin direncine neden olmaktadır. Akromegalisi olan hastaların %25'inde Tip 2 diyabet gelişmektedir. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1'in, pankreatik beta hücrelerinin korunmasında önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Düşük IGF-1 seviyelerinin, kısa ve obez bireylerde, düşük doğum ağırlığı ve Tip 2 diyabet gelişimi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (69). İnsülin direnci olan Tip 2 diyabetli bireylerde iskelet kasında IGF-1 direnci olduğu saptanmış, IGF-1'in endojen glukoz üretimini baskılaması yetersiz bulunmuştur (70). Kontrolsüz Tip 2 diyabette IGF-1 seviyelerinde azalma, BH seviyesinde artma mevcuttur ve bu tablo BH direncini yansıtmaktadır (71).

Glukagon, glukoz metabolizmasındaki en önemli karşıt düzenleyici hormondur. Glukagonun, Tip 2 diyabet hastalarında bazal glukagon seviyelerinin yüksek olduğu ve yemekten iki saat sonrasına kadar yüksek kaldığı ve yavaş olarak bazal seviyelerine döndüğü belirtilmiştir. Tip 2 diyabette açlık insülin seviyesinin düşük ve glukagon seviyesinin uygunsuz olarak yüksek olduğu bilinmektedir. Büyüme hormonunun yüksekliği özellikle nöroendokrin tümör gelişim mekanizması ve glukagon ilişkisi hipergliseminin karsinogenezde rol oynayan anahtar yollardaki moleküler etkisi ve bu mekanizmaların kanser gelişimine olası etkileri üzerinden düşünüldüğünde, belki hipergliseminin Tip 2 diyabet ve kanseri indükleyici etkisi bir yana, bu iki hastalığın ortak mekanizmaları kullanması açısından da ilişkileri mevcuttur (66, 72).

4.4.3. Kronik Enflamasyon ve Kanser Gelişimi

Enflamasyonun kanser gelişimi ve progresyonunu uyardığına yönelik veriler mevcuttur. Kronik enflamasyon, genetik instabiliteye neden olur ve bu durum kanser gelişme riski ile malign transformasyona eğilimi artırır. Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçların bazı kanserlerin gelişme riskini azalttığına gösterilmesi bu bulguyu desteklemektedir (73). Enflamatuvar yolların elemanları olan IL-6, TNF- α , siklooksijenaz-2, C-reaktif protein ve Nükleer Faktör Kappa B onkogen ekspresyonunu arttırmakta ve tümör baskılayıcı işlevleri azaltmaktadır (74). Tip 2 diyabet, kronik enflamasyonla seyreden hastalıkların bir prototipidir ve Tip 2 diyabete bağlı komplikasyonların tümünde enflamasyonun rol oynadığı bilinmektedir. Tip 2 diyabette

enflamasyonla paralel giden bir diğerkronik faktör ise oksidatif streştir ve enflamatuvar sürecin tüm evrelerinde mevcuttur. Karsinogenez, reaktif oksijen radikallerinin DNA, protein ve lipid yapılarazarar vermesi ile başlamaktadır. Tip 2 diyabetteki insülin direnci ve hiperinsülinemi, subklinik proenflamatuvar bir sürecin başlamasına neden olmakta ve uzun dönemde kanser gelişme riskini arttırabilmektedir (11).

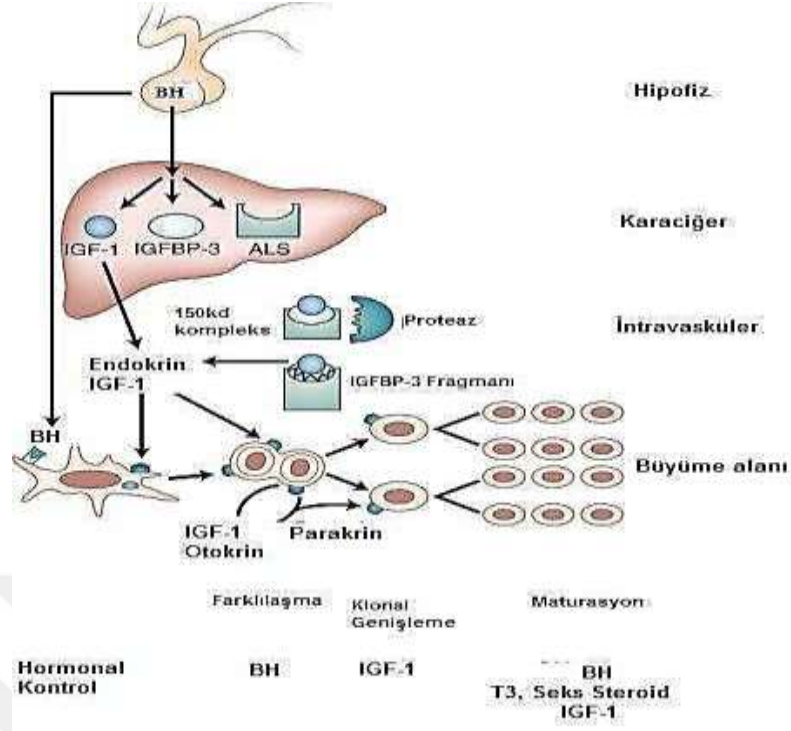
4.4.4. Diğerk Faktörler

Hiperinsülinemi, seks hormon-bağlayıcı proteinin hepatik yapımını azaltır ve böylece dolaşımdaki biyoaktif östrojen seviyesini artırabilir. Yağ dokusu postmenopozal kadınlarda östrojenin temel yapım yeridir. Vücut yağ kitlesinin artışı ile birlikte obezite ve ortaya çıkan hiperinsülinemi, östrojen seviyesini yükselterek kanser gelişme riskini artırabilir. Yine obezite durumunda artmış olan adipositlerden açığa çıkan IL-6 ve TNF- α enflamatuvar sürece katkı sağlar. Ayrıca, obezitede leptin seviyesinin artması hem hiperinsülinemiye neden olmakta hem de proliferatif, angiogenik ve antiapoptotik etki göstermektedir (75). Adiponektin, antienflamatuvar bir moleküldür ve obez kişilerde genellikle düşük düzeydedir ve kanser gelişimi ile ilişkilidir (76).

Büyüme Hormonu: Büyüme Hormonu, tek zincirli polipeptid bir hormondur ve 191 aminoasit içerir. Ön hipofizde somatotrop hücrelerde sentezlenir, depolanır ve bu hücrelerden salgılanır. Yirmi iki kd BH peptid majör fizyolojik komponenttir ve büyüme aktivitesi ile ilişkilidir, 20-kd formun diyabetojenik etkiler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (77).

Obezite, bazal ve uyarılmış BH sekresyonunu azaltır, insülin tarafından indüklenen hipoglisemi BH sekresyonunu uyarır ve hiperglisemi BH sekresyonunu baskılar. Kronik hiperglisemi ise düşük BH düzeyi ile ilişkili değildir. Tam tersine kötü kontrollü Tip 2 diyabet, bazal ve egzersiz ile uyarılmış BH seviyelerinde artış ile ilişkili görünmektedir (78).

Büyüme Hormonu, büyüme, gelişme ve metabolik fonksiyonlarla ilişkilidir (Şekil 12). Büyüme Hormonu, IGF-1 salınımını uyarır ve IGF-1 büyüme alanına etki eder, karaciğerde IGF bağlayıcı protein-3 ve asit-labil subunitinin yapımını düzenler böylece IGF-1; IGF bağlayıcı protein-3 ve asit-labil subuniti ile birleşir ve son olarak BH lokal olarak IGF-1 yapımını arttırır (77) (Şekil 12).



Şekil 12. Büyüme hormonu-IGF-1 aksının büyüme prosesindeki rolleri (Melmed'den, 28)

Büyüme hormonu, büyüme sona erdikten sonra da salgılanmaya devam eder. Ancak yetişkin yaşamda metabolik işlevleri daha önemlidir. Büyüme hormonu anaboliktir ve idrar azot retansiyonuna, plazma üre seviyelerinde azalmaya ve kas kitlesinde artmaya neden olur. Genel olarak BH'nin protein metabolizması üzerine etkileri IGF-1 tarafından gerçekleştirilir. (79). Büyüme hormone, trigliseridin gliserol ve serbest yağ asidine hidrolizine hormona duyarlı lipazı aktive ederek neden olur, yağ depolanmasını azaltır ve yağ mobilizasyonunu artırır. Sonuç olarak, adipoz dokudan serbest yağ asidi salınımı ve kas dokusuna alımı artar (68). Serbest yağ asidi ve gliserol salınımı karaciğerin insülin yanıtını azaltır, insülin direncine neden olur. Serbest yağ asitlerinin değişik dokulara dağılımı IR substratları gibi sinyal proteinlerinin fosforilasyon tiplerinden biri olan serin aminoasit fosforilasyonuna neden olmasına ve insülin tarafından uyarılmış tirozin fosforilasyonunun bloke olmasına neden olur.

Büyüme hormonunun glukoz metabolizması üzerine etkileri şöyle sıralanabilir:

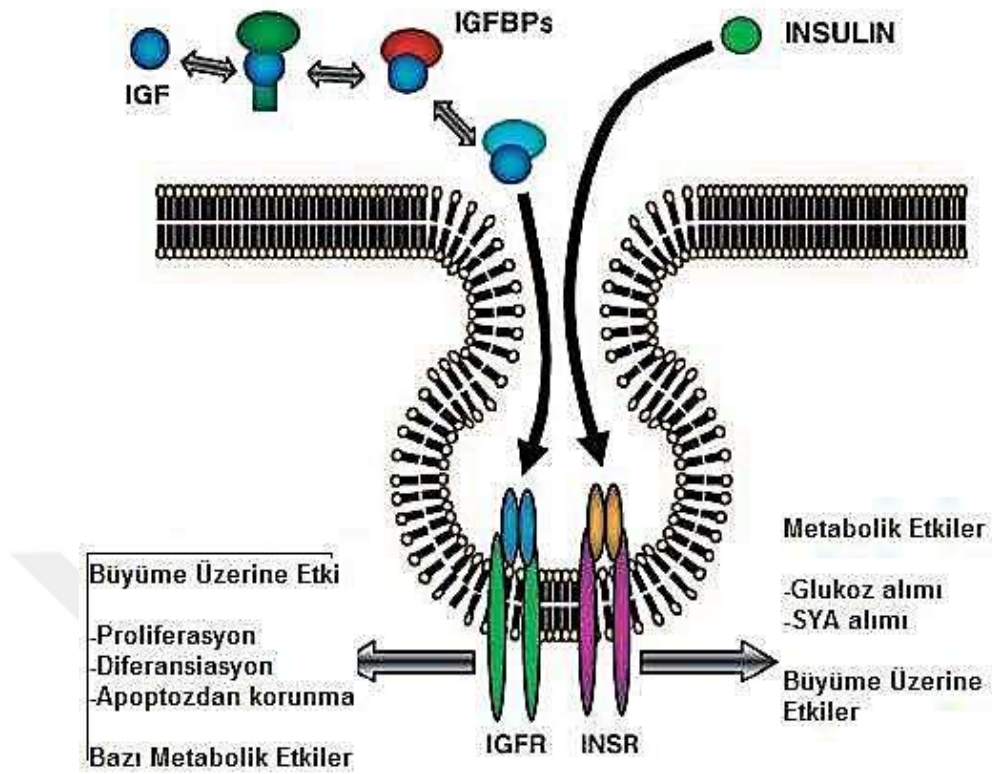
- Yağ dokusu ve iskelet kasına glukoz alımının azalması,

- Karaciğerde glukoz yapımının glukoneogenez ve glikojenolizle indüklenerek arttırılması
- İnsülin salınımının arttırılması (80).

Endojen BH konsantrasyonu insülinin etkisini antagonize eder, glukoz alımından 3-5 saat sonra BH sekresyonu artar. Fizyolojik BH salınımının iskelet kasında glukoz alımının azalmasına, lipolizin uyarılmasına ve iskelet kasına lipid metabolitlerinin alınmasına neden olduğu gösterilmiştir (68). Büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda açlık glukozunda azalma, azalmış insülin sekresyonu ve hepatik glukoz salınımında azalma saptanırken; erişkin BH eksikliğinde ise beklenenin aksine normo veya hiperglisemi ve artmış glukoz intolerans sıklığında artış saptanmıştır (81).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri, yapısal ve fonksiyonel olarak insüline benzeyen peptid hormonlar ailesine dahildirler. İnsülin benzeri glukoregülatuar etkileri vardır ancak hipoglisemi ile dolaşımdaki düzeyleri değişmez. Bu sistem vücutta yaygın olarak bulunur ve fizyolojik ve patolojik (Tip 2 diyabet, kanser, beslenme bozuklukları vb.) birçok durumda rol oynar. Üç ligandı (insülin, IGF-1 ve IGF-2), üç reseptörü (insülin reseptörü, IGF-1 reseptörü ve mannoz-6-fosfat IGF-2 reseptörü) ve altı bağlayıcı proteini vardır. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1, vücutta birçok dokuda eksprese edilir, 7600 kd ağırlığında 70 aminoasitli tek zincirli bir polipeptiddir (82). Dolaşımdaki IGF-1'in çoğu karaciğer parankim hücrelerinden kaynaklanır, yağ dokusu gibi diğer dokular da katkıda bulunurlar. Hepatik IGF-1 sentezinin ana belirleyicileri BH, insülin ve beslenme durumudur. IGF-1, insülin ve BH salınımını negatif geri besleme mekanizması ile inhibe eder. Endokrin etkilerinin yanı sıra lokal olarak dokularda sentez edilir ve parakrin (lokal) ve otokrin (salgının salgılandığı dokuyu etkilemesi, tümörlerin büyüme faktörleri salgılayıp bu faktörlerin yine aynı tümör üzerinde büyüme etkisi göstermesi bir örnektir) etkileri mevcuttur (71).

İnsülin, IGF-1 ve IGF-2, spesifik olarak iki yüksek afiniteli, membran ilişkili reseptöre bağlanırlar. Bu reseptörler yüksek oranda benzeşirler. İnsülin kendi reseptörünü, IGF'ler ise IGF-1 reseptörünü aktive ederler (83) (Şekil 13).



Şekil 13. İnsülin ve IGF-1 reseptörü (Heald'dan, 83)

KontROLSÜZ Tip 2 diyabette genellikle IGF-1 düzeyinde azalma, IGF bağlayıcı protein-1 düzeyinde artma ve bazen BH düzeyinde artma görülür bu da BH direncinin göstergesidir. İnsülin benzeri growth faktör-1, negatif geri besleme ile BH düzeylerini azaltamamaktadır. Bunun sonucunda artmış BH düzeyleri insülin direncini kötüleştirmektedir. Bu hastalarda mikrovasküler komplikasyonlarda da artma gösterilmiştir (84). İnsülin reseptör mutasyonuna bağlı insülin direnci olan hastalarda da IGF-1 tedavisi ile Hemogloblin A1c (HbA1c) düzeyinde anlamlı düşme saptanmıştır. İnsülin fonksiyonunun yokluğunda IGF-1, insülin benzeri sinyalizasyon sağlamakta ve glukoz metabolizmasında iyileşmeye neden olmaktadır. İnsülin benzeri growth faktör-1 ve Tip 2 diyabet arasındaki epidemiyolojik ilişkiyi açıklamak için araştırılan konulardan biri de BH-IGF-1 aksıdır. İnsülin benzeri growth faktör-1'in beta hücrelerinin korunmasında rol oynadığı düşünülmektedir (85).

İnsülin benzeri growth faktör-1 sekresyonunun düşük olduğu bireylerin daha kısa boylu olduğu ve bu bireylerin 60 yaş üstünde Tip 2 diyabet geliştirme riskinin 2.2 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu bireylerin miyokard enfarktüsü geçirme

riskleri de artmış bulunmuştur. Bu sonuçlar, bu bireylerde insülin duyarlılığında azalma olduğu hipotezini desteklemektedir (86).

Tip 2 diyabette IGF-1 düzeyleri metabolik kontrol ile ilişkilidir. İyi kontrollü Tip 2 diyabetlilerde IGF-1 düzeyleri normale yakındır. Ayrıca yaşlı bireylerde düşük IGF-1 düzeylerinin insüline bağlı glukoz alımının bozulmasına yol açtığı gösterilmiştir. Tip 2 diyabette IGF-1 düzeyinde yaşa bağlı azalma daha fazladır, fakat bunun mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Tip 2 diyabet ve yaşlanma ile beta hücre fonksiyonu ve dolayısıyla insülin düzeyi azalmaktadır. İnsülinin serum IGF bağlayıcı protein -1'i baskılaması azalır ve IGFBP-1 düzeyi artar. Bu da serbest IGF-1 düzeyinde azalmaya neden olur (85).

Glukagon: Glukagon, pankreasta alfa hücrelerinden salgılanan 29 aminoasitlik peptid yapılı bir hormondur. İlk defa 1921 yılında Banting ve Best tarafından varlığından şüphelenilmiş, ancak 1957 yılında tanımlanmıştır. Glukagon, insülinin fizyolojik antagonistidir ve bu iki hormonun etkileşimi sayesinde kan glukozu nispeten dar bir aralıkta tutulur. Glukoz, alfa hücre fonksiyonlarını düzenleyen en önemli fizyolojik regülatördür ve glukagon salınımını baskılar. Arginin, glukagon salınımını uyaran bir aminoasittir. Esterleşmemiş yağ asitleri ve keton da glukagon salınımını baskılar. İnsülin endokrin etkiyle, somatostatin parakrin etkiyle glukagon salınımını inhibe eder. Glukagon, stres ve egzersiz durumlarında ani yanıtın ana düzenleyicisidir ve bu durumlarda katekolaminler tarafından salınımı uyarılır. Glukagon reseptörü, G proteini ilişkili bir reseptördür ve adenil siklazı aktive ederek hücre içinde cAMP (siklik adenzin monofosfat) yapımını arttırırlar, böylece hücre içinde birçok proteini fosforile eden protein kinaz aktive olur (71, 87). Onkogenik transformasyonda protein kinaz sentezinin artması da tümör hücrelerinde etkilidir. Günümüzde oldukça önem kazanan hedeflenmiş tedavi yaklaşımlarında, monoklonal antikorlar (örneğin Herceptin, tümör hücresi büyüme faktörleri reseptörlerini bloke eder) ya da direk olarak tirozin kinaz aktivitesini baskılayan ilaçlarla (örneğin, Gleevec) klinik çalışmalar devam etmektedir (88).

Glukagonun başlıca fizyolojik ve farmakolojik etkileri şunlardır (89);

- Düşük konsantrasyonlarda bile beta hücreleri üzerinde direk etkiyle insülin salgılanmasını arttırır.

- Karaciğerde ve kalp hücresinde glikojenolizi uyarır. Glukoneogenezi uyarır, böylece insülinin indüklediği hipoglisemiye yanıt olarak kan glukozunu arttırır. Bu sırada glikojen yapımını inhibe eder.
- Karaciğer hücrelerinde lipolize neden olur ve keton cisimlerinin üretimine yol açar. En önemli ketojenik hormondur, fakat insülin, glukagonun bu etkisini frenler.
- Pozitif inotrop (kardiyak kontraktilite artışı) ve pozitif kronotrop (kardiyak hızda artma) etkisi vardır.
- Glukagon yüksek dozlarda mide, barsak ve safra kanallarının tonus ve motilitesini inhibe eder, mide ve pankreasın dış salgısını azaltır.
- Diğer bazı endokrin bezleri etkileyerek onların hormon salgısını (adrenalin, noradrenalin, kalsitonin, BH gibi) artırır.

4.5. Antidiyabetik Tedavinin Kansere İle İlişkisi

Sıkı glisemik kontrol, Tip 2 diyabet hastalarında temel tedavi hedeflerinden biridir ve diyabet komplikasyonlarının sıklığını, mortalitesini ve morbiditesini azaltır. İlerleyen zaman içinde farklı etki mekanizmaları olan antidiyabetik ajanlar geliştirilmiş ve son yıllarda her hasta için bireyselleştirilmiş tedavi prensipleri gözetilerek farklı tedavi yaklaşımları kullanılmaktadır. Bu nedenle antidiyabetik tedavilerin kanser gelişme riski açısından etkilerini değerlendirmek ve epidemiyolojik araştırmaların sonuçlarını yorumlamak güçtür (90, 91).

4.5.1. Sülfonilüreler

Sülfonilüreler, endojen insülin salınımını pankreatik beta hücrelerini uyarak arttırırlar ve kan glukozunu düşürürler. Kansere gelişimi açısından hiperinsülinemi bir risk faktörü olarak düşünülürse, sülfonilürelerin kanser gelişme riskini arttıracığı söylenebilir. Sülfonilürelerin çeşitli kanserlerin gelişimine ait riski arttırdığı belirtilmiştir (92). Sülfonilürelerin kullanıldığı 18 araştırmayı içeren bir meta-analiz çalışmasında, sülfonilüre kullanımının kanser gelişme riskini arttırdığı bildirilmiştir (Rölatif Risk 1.55) (93). Ancak, sülfonilürelerin tümünün kanser gelişme riskini arttırıp arttırmadığı tam olarak belirlenmemiştir. Gliklazidinin antineoplastik etkisi olduğu ve tümör gelişimini engellediği, Gliklazid ve glibenklamidin kanser gelişme riskini azalttığı, glipizidinin ise kanser gelişiminde etkisi olmadığı şeklinde farklılıklar

bildirilmiştir (94, 95). Yine sülfonilürelerin kanser gelişme riskini artırmanın yanı sıra kanser kaynaklı ölüm oranlarını da arttırdığı belirtilmektedir (96, 97).

4.5.2. Metformin

Metformin bir biguaniddir ve kanser gelişme riskini azaltmaktadır. Metforminin antitümöral etkileri olduğu bildirilmektedir (98). Metformin, antidiyabetik bir ajan olarak insülin duyarlılığını arttırmakta, insülin direncini azaltmakta ve dolaşımdaki insülin/IGF-1 düzeylerini düşürmektedir. Yine metformin, karsinogenetik süreçte rol oynayan yollarda yer alan siklin-D1, protein kinaz B, Akt, mTOR (mammalian target of rapamycin) ve p53 gibi kanser uyarıcı yollar üzerindeki etkileriyle antineoplastik bir ajan gibi davranmaktadır. Ayrıca, bir antioksidan olarak görev yapmakta, reaktif oksijen radikallerini azaltmaktadır. Yine metformin, kanser hücrelerinin metastaz yapabilme özelliğini kendilerine kazandıran epitelyal-mezenkimal mutasyonu engellemektedir (9, 61, 72, 98). Ayrıca, insülin-duyarlılaştırıcı ajanlar dışındaki diğer antidiyabetiklerle karşılaştırıldığında metforminin kanser riskini azalttığı bazı çalışmalarda da kanser riskine etkisinin olmadığı belirtilmektedir (92, 99). Kanser gelişimindeki risk azaltımı özellikle akciğer, meme, kolorektal ve karaciğer kanserinde daha barizdir. Bir meta-analiz çalışmasında, metforminin kanser gelişme riskini %31, kansere bağlı gelişen mortaliteyi %34 oranında azalttığı belirtilmiştir. Tüm bu verilere göre, metforminin kanser gelişme riskini azalttığı, en azından kanser gelişme riskini arttırmadığını belirtmek yanlış bir yorum olmayacaktır (100).

4.5.3. İnsülin

Karsinogenez sürecinde endojen hiperinsülineminin rolü ile ilgili tutarlı hipotezler mevcuttur ancak kanser gelişme riski açısından diyabette eksojen insülin kullanımının etkisi tartışmalıdır. İki bin dokuz yılında yayımlanan retrospektif bir çalışmada, insülin glarjin'in (insan insulin analogu) kanser riskini %9 arttırdığı ve doz arttıkça riskin de arttığı bildirilmiştir (101). Ancak bu çalışma sonuçları izlem süresinin kısa olması ve yöntemi nedeniyle eleştiri almış ve sonraki araştırmalarda glarjin kullanımında artan bir risk belirlenememiştir (102, 103). İki bin on iki yılında retrospektif bir başka çalışmada, diğer insülin analogları ve glarjinle standart insan insülini karşılaştırılmış ve kanser gelişme riski daha düşük bulunmuştur. Meme kanseri riskinde artış sadece glarjin insülin kullanan hastalarda görülmüştür (104). Bunun yanında yoğun antidiyabetik

tedavinin etkilerine bakıldığında yüksek doz insülin kullanımının kanser insidansını arttırmadığı belirlenmiştir (90). Sonuç olarak, uzun etkili analog insülinlerin bazı in vitro çalışmalarda kanser hücrelerinin büyümesi ve proliferasyonunu arttırdığına dair bulgular vardır. Ancak sağlam klinik ve epidemiyolojik veriler bu bulguları destekleyecek düzeyde değildir (105).

4.5.4. Diğer Ajanlar

Tiazolidinler, nukleustaki peroksizom proliferatör-aktivatör gamma reseptörlerine bağlanarak gen transkripsiyonunu düzenlerler. Tiazolidinler, bu yolla insülin duyarlılığını arttırarak (metformin gibi) insülin direncini ve endojen insülin seviyelerini azaltırlar. Ancak tiazolidinlerle kanser riskinde artış saptanmamıştır; yalnızca pioglitazon ile mesane kanseri gelişme riskinde kullanılan kümülatif doza ve kullanım süresine bağlı artış belirlenmiştir (iki yıldan uzun süre kullanımda rölatif risk 1.40 ve 28.000 mg'dan fazla kullanımda rölatif risk 1.46) (106). Ayrıca, özellikle rosiglitazone gibi diğer tiazolidinlerle kanser gelişme riskinde artış görülmemiş, akciğer ve meme kanseri riskinde azalma saptanmıştır (107, 108).

Sülfonilüreler gibi endojen insülin salınımını stimüle eden insülin salgılatıcı ajan olan meglitinidlere ait veriler sınırlıdır, ancak kanser gelişme riski sülfonilürelerle kıyaslandığında daha az görünmektedir (109). Akarboz ve miglitol gibi alfa glukozidaz inhibitörlerine ait veriler yeterli olmamasına rağmen, kanser gelişme riskini arttırdığına dair herhangi bir bulgu mevcut değildir (95, 110). İncretinler, (en önemlisi glukagon benzeri peptid-1) bağırsaktan salgılanan hormonlardır ve oral glukoz alımına cevap olarak salgılanan, kısa yarı-ömürlü ve hızlı etkili moleküllerdir. Bu nedenle inkretin-mimetik ajanlar hipoglisemi gibi yan etkilere sahip değildir, kilo alımına neden olmazlar ve muhtemelen olumlu kardiyovasküler etkileri vardır (98). Ancak bu olumlu etkilere karşın, inkretin-temelli tedavilerle pankreas ve tiroid kanseri riskinde artış belirlenmiştir (111). Bunun aksine, günümüzdeki veriler bazı kanser türlerinde inkretinlerin terapötik ve koruyucu etkileri olduğunu da bildirmektedir (112). İncretinlerin olumlu etkileri göz önüne alındığında risk/yarar durumu tartışma konusu olmaya uzun süre devam edecek gibi görünmektedir. Ancak inkretinleri uzun süre kullanan hastaların özellikle pankreas ve medüller tiroid kanseri açısından dikkatli takip

edilmeleri önerilmekle birlikte bu tümörler açısından aile öyküsü pozitif olan hastalarda inkretinlerin kullanılmaması önerilmektedir (113).

4.6. Tip 2 Diyabet, Kanser ve Hemşirelik

Tip 2 diyabet ve kanser, tedavi ve bakım süreci güç olan kronik hastalıklardandır. Her iki hastalık da bireyin beden ve yaşam algısını bozmakta, aile ve sosyal yaşamını olumsuz etkilemektedir. Tek başlarına bile hemşirelik bakımı için oldukça önemli olan bu hastalıklar, komorbid bulunduklarında bireyin yaşam kalitesini şiddetli ve sarsıcı bir şekilde etkilemektedir (114). Tip 2 diyabetin, sadece hastalığın kliniğine göre ortaya çıkartabileceği problemlerinin olması bir yana neden olabileceği sekonder hastalıkların da var olması diyabetle yaşamayı daha da güç hale getirmektedir (115).

Diyabet, sistemik olarak damar hastalıkları, organ hasarları, sinir harabiyeti gelişiminin yanı sıra karakteristiği tam olarak belirlenememiş bir şekilde kanser gelişimi üzerine etkisi ile de hassasiyetle yaklaşılması, klinik takibinin olduğu kadar bakımının ve hasta eğitiminin de oldukça önemli olduğu kronik bir hastalıktır (115, 116). Diyabetin kanser gelişimine yatkınlığı arttırması ya da diyabet ve kanserde ortak mekanizmaların iki hastalığa da neden olduğunu ortaya çıkaran çalışmaların varlığı bu hasta grubunun, hasta bakımı ve gereksinimlerinin belirlenmesi açısından özellikle önemlidir (5, 117, 118).

Gerek Tip 2 diyabetin kanser gelişimi üzerine etkisi açısından gerekse komorbid bulundukları durumda bu hasta grubunun hemşirelik bakımı açısından klasik yaklaşım modellerinden öte güncel bakım ve yaklaşım modellerine ihtiyaç duyulmaktadır. Klasik modellerde yalnızca tek bir hastalığa özgü belirlenmiş riskler, belirtiler ve önlemler bulunmakta iken güncel bakım ve yaklaşım modellerinde koruyucu ve eğitici hizmetler ön plana çıkmaktadır (119). Eğitim, diyabeti olan hastalarda hastalığın seyri, kontrolü, tedavinin etkinliği ve komplikasyonların önlenmesi açısından önemli ve gereklidir. (120). Hasta eğitimi, danışmanlık, var olan ve olası problemler için gerekli desteğin sağlanması hemşirelerden beklenmektedir (121). Bu nedenle diyabet ve kanser arasındaki ilişki ile ilgili hem potansiyel kanser hastaları olarak kanser gelişmemiş Tip 2 diyabet hastaları hem de kanser gelişmiş Tip 2 diyabet hastaları planlı ve düzenli olarak eğitilmeli ve takip edilmelidir (64). Karaca Sivrikaya ve Ergüney'in çalışmasında, Tip 2 diyabet hastalarına verilen planlı eğitimin hastaların tutum, iyilik hali ve metabolik

kontrol değişkenlerinde (HbA1c, kan yağları, BKİ ve kan basıncı) anlamlı düzeyde iyileşme sağladığı ortaya çıkmıştır. (122). Diyabet tedavisinin en önemli basamağı hastanın tedavisini ve takibini kişisel ortamında yapabilecek düzeye gelmesi ve riskler konusunda yeterli düzeyde bilgi sahibi olması ve gerekli önlemleri alabilmesidir. (123). Böylece kanser tedavisi alan Tip 2 diyabet hastalarının diyabet açısından takipleri, kanser tedavisine de özellikle ortak mekanizmalara sahip olmaları nedeni ile katkı sağlanacaktır (64). Halen iki hastalığın ortak bulunma nedenleri tam olarak anlaşılamamış olsa da Tip 2 diyabete neden olan etmenlerin kansere de neden olabileceğı, risk gruplarının örtüşmesi açısından bakım kılavuzlarının geliştirilmesi, hastalık riski bulunan grupların bakım ve takibine yarar sağlayacağı ve ayrıca olası hastalık risklerinin önceden gözlenebilmesi açısından da önemli olacaktır (64).

Diyabet ve kanserin bireyin yaşam kalitesine olan olumsuz etkilerini en aza indirebilmek için sadece tıbbi tedavinin yeterli olmadığı aynı zamanda psikososyal açıdan da hastaların desteklenmesi ve hasta yaşamının hastalığa göre yeniden düzenlenmesi gerektiğı belirtilmektedir (124). Hastaların yaşam tarzlarının belli prensiplere ve belli kılavuzlara bağılı kalınarak düzenlenmesi, hastaların hastalıkları ile ilgili profesyonel ve güncel destek almalarının sağlanmasında önemli olduğu kadar hemşireliğin danışmanlık rolü ve bilimsel kimliği açısından da oldukça önemlidir (125).

Ülkemizde sağlık sistemi içerisinde “diyabet hemşireliğı”, “onkoloji hemşireliğı” ve “eğitim hemşireliğı” kapsamında diyabet ve kanser hastalıklarına yönelik bakım, takip, danışmanlık ve eğitim hizmetleri verilmektedir. Ancak, endokrin ve onkolojik hastalıklarda ilişkisi yeni keşfedilmiş hastalıkların eğitim ve takibinde sadece bir alanda branşlaşmış uzman hemşireler geri kalabilmektedir. Kanser ve diyabet ilişkisi ve altta yatan mekanizmalar açısından hastanelerde hizmet içi eğitimler düzenlenmeli, üniversitelerde eğitim müfredat programları güncellenmeli ve bu hastalara bakım veren hemşireler özellikle eğitilmelidir. Hatta “kanser ve diyabet hemşireliğı” gibi yeni bir branş oluşturularak hastanelerde diyabet hastalarının kanser konusunda eğitim ve takipleri sağlanmalıdır (126, 127).

Hızla gelişen ve odağını koruyucu sağlık hizmetlerine çeviren tıp bilimine aynı hızda entegre olabilmek ve modern tıbbın hemşirelik ayağı olarak tıp bilimini daha da ileriye taşıyabilmek adına Tip 2 diyabet ve kanserle ilgili hemşirelik rolleri açısından ileri çalışmaların yapılması gerekli ve önemlidir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma, Tip 2 diyabetin kanser gelişimi üzerine etkisinin belirlenmesi amacıyla vaka kontrol tipte gerçekleştirildi.

5.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Trabzon İli Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Farabi Hastanesi'nde 13 Aralık 2016 - 31 Mart 2017 tarihleri arasında yapıldı.

5.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini ve örneklemi KTÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Farabi Hastanesi'nde 1 Ocak 2015 - 31 Aralık 2015 tarihleri arasında kanser tanısı olan 11.570 vaka grubu ile akut üst/alt solunum yolu enfeksiyonu, akut üst/alt üriner sistem enfeksiyonu, akut enfeksiyonlar, taş, travma problemleri ile ilgili tanısı olan 17.973 kontrol grubu olmak üzere toplam 29.543 hasta oluşturdu. Tüm olguların %39.3'ü (n=11.570) kanser tanısı almış hastalardan, %60.7'si (n=17.973) ise akut üst/alt solunum yolu enfeksiyonu, akut üst/alt üriner sistem enfeksiyonu, akut enfeksiyonlar, taş, travma problemleri ile ilgili tanısı olan hastalardan oluştu.

Araştırmaya kabul edilme ölçütleri;

Vaka grubu

- 45-99 yaş arası olan hastalar
- Kanser tanısı olan hastalar

Kontrol grubu

- 45-99 yaş arası olan hastalar
- Akut üst/alt solunum yolu enfeksiyonu, akut üst/alt üriner sistem enfeksiyonu, akut enfeksiyonlar, taş, travma problemleri)

5.4. Veri Toplama Araçları

Araştırma verileri "Hasta Bilgi Formu" (EK 1) ile toplandı.

Hasta Bilgi Formu: Araştırmacı tarafından oluşturulan bu formda hastaların sosyodemografik özelliklerine ilişkin yaş ve cinsiyet; kanser özelliklerine ilişkin kanser türü ve kanser süresi; diyabet özelliklerine ilişkin diyabet süresi olmak üzere beş soru yer aldı.

5.5. Veri Toplama Yöntemi

Araştırmacı, öncelikle vaka grubunun hastalık tanılarını belirlemek ve KTÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Farabi Hastanesi Bilgi İşlem Merkezi’den talep etmek üzere ICD-10 (International Classification of Diseases) Hastalık Sınıflandırma Kitapçığını kullanarak vaka grubu için kanser ICD kodlarını belirledi (128). Kontrol grubu için ise KTÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Farabi Hastanesi Acil Servisi’nin en sık başvurunun olduğu hastalıklara göre belirlediği ICD kodları alındı. Sonuç olarak kontrol grubu için akut üst/alt solunum yolu enfeksiyonu, akut üst/alt üriner sistem enfeksiyonu, akut enfeksiyonlar, taş, travma problemleri ICD kodları oluşturularak KTÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Farabi Hastanesi Başhekimliği’ne verildi. Başlangıçta arşivden ankete dayalı dosya taraması şeklinde planlanan çalışma, hastane bünyesinde bulunan Kanser Kayıt Birimi çalışanlarının önerisiyle dijital ortamdaki hasta bilgisi alma şeklinde yeniden planlandı. Çalışma, Başhekimliğin izni ile Bilgi İşlem Merkezi’nden 1 Ocak 2015 - 31 Aralık 2015 tarihleri arasında belirlenen ICD kodlarına ait hasta bilgileri elektronik ortamda alınarak yapıldı (EK 2 Hasta Bilgi Ekranı). Veri toplama işlemi 13 Aralık 2016 tarihinde başlamakla birlikte eksik arşiv bilgilerinin tamamlanması amacıyla 31 Mart 2017’ye kadar sürdü. Veri bankasındaki bilgi kısıtlılığı nedeni ile Hasta Bilgi Formu’nda belirlenen soruların tamamına ulaşamadı.

5.6. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma verilerinin toplanmasında kullanılan Hasta Bilgi Formu’nda yer alan sosyodemografik özelliklere ilişkin medeni durum, eğitim düzeyi, sürekli ikamet edilen yer, meslek, aylık gelir düzeyi, aile yapısı, çocuk sayısı, sigara, alkol, madde kullanımı; kansere ilişkin özelliklerde ek kronik hastalık, kanser evresi, kanser tedavi şekli; diyabete ilişkin özelliklerde HbA1c, beden kitle indeksi, diyabet tedavisi, komplikasyonlar, diyet ve egzersiz durumuna ait sorulara vaka ve kontrol grubunun veri bankasından ulaşamaması araştırmanın önemli bir sınırlılığıdır.

5.7. Yasal İzin ve Etik Kurul Onayı

Araştırmanın yapılabilmesi için gerekli kurum izni Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Farabi Hastanesi Başhekimliği'nden (EK 3), etik kurul onayı KTÜ Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı.

5.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Elde edilen sonuçlar istatistiksel yazılım paketi SPSS 22 (Statistical Package for the Social Sciences – IBM®) kullanılarak yapıldı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi, Q-Q grafikler ve histogramlar ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, frekans, yüzde) yanı sıra niceliksel verilerin iki grup arası değerlendirmelerinde student-t testi; niceliksel veriler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde pearson korelasyon analizi; niteliksel verilerin değerlendirilmesinde pearson ki-kare testi; kanser gelişme durumuna etki eden faktörlerin değerlendirilmesinde lojistik regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi %95 güven aralığında ve $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

Bu bölümde araştırma kapsamına alınan 11 570 vaka grubu ve 17 873 kontrol grubu olmak üzere toplam 29 443 hastaya ilişkin bilgiler yer almaktadır.

Tablo 1. Vaka ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet özellikleri (n=29 443)

Genel Özellikler		Vaka (n=11.570)	Kontrol (n=17.873)	Toplam (n=29.443)	Test Değeri	p
Yaş	Min-Maks	45-99	45-99	45-99	t=14.369	p=0.001**
	Ort±SS	62.38±10.94	60.45±11.41	61.21±11.27		
Yaş grubu n (%)	40-49 yaş	1.462 (12.6)	3.300 (18.5)	4.762 (16.2)	χ ² =327.470	p=0.001**
	50-59 yaş	3.707 (32.0)	6.480 (36.3)	10.187 (34.6)		
	60 yaş ve üzeri	6.401 (55.3)	8.903 (45.3)	14.494 (49.2)		
Cinsiyet n (%)	Kadın	6.100 (52.7)	9.938 (55.6)	16.038 (54.5)	χ ² =23.504	p=0.001**
	Erkek	5470 (47.3)	7935 (44.4)	13.405 (45.5)		
t: Student-t Testi		χ ² : Pearson Ki-Kare Testi		**p<0.01		

Tablo 1’de vaka ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet özellikleri yer almaktadır. Vaka ve kontrol gruplarının yaşları 45 ile 99 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 61.21±11.27 yıldır. Vaka grubunun yaş ortalaması (62.38±10.94), kontrol grubundan (60.45±11.41) istatistiksel olarak ileri düzeyde yüksek saptandı (**p=0.001**). Yine vaka grubundaki olguların 60 yaş ve üzerinde olma oranı (%55.3), kontrol grubundan (%45.3) istatistiksel olarak ileri düzeyde yüksektir (**p=0.001**). Vaka grubunun %54.5’i kadın, kontrol grubunun %45.5’i erkektir. Vaka grubunda olguların erkek olma oranı (%47.3), kontrol grubundan (%44.4) istatistiksel olarak ileri düzeyde yüksek saptandı (**p=0.001**).

Tablo 2. Vaka grubundaki olguların kanser tanıları (n=11.570)

ICD Kodu	Kanser Tanısı	n	%
C50	Meme malign neoplazm	1004	8.68
C73	Tiroid bez malign neoplazm	927	8.01
C34	Bronş ve akciğer malign neoplazm	894	7.73
C18	Kolon malign neoplazm	543	4.69
C61	Prostat malign neoplazm	448	3.87
C80	Bölge belirtilmemiş malign neoplazm	406	3.51
D43	Beyin ve merkezi sinir sisteminin belirsiz veya bilinmeyen davranışlı neoplazmı	401	3.47
C16	Mide malign neoplazm	365	3.15
C67	Mesane malign neoplazm	355	3.07
C54	Korpus uteri malign neoplazm	314	2.71
C44	Derinin diğer malign neoplazm	284	2.45
D46	Myelodisplastik sendromlar	264	2.28
C79	Sekonder malign neoplazmı, diğer yerler	245	2.12
C57	Kadın genital organları malign neoplazmı, diğer ve tanımlanmamış	240	2.07
C64	Renal pelvis hariç böbrek malign neoplazm	240	2.07
D09	Karsinoma in situ, diğer ve tanımlanmamış yerlerinin	235	2.03
C90	Multipl miyelom ve malign plazma hücreli neoplazmlar	233	2.01
C56	Over malign neoplazm	216	1.87
C20	Rektum malign neoplazm	202	1.75
C83	Yaygın non-hodgkin lenfoma	196	1.69
C22	Karaciğer ve intrahepatik safra yolları malign neoplazm	192	1.66
C91	Lenfoid lösemi	192	1.66
C26	Sindirim organları malign neoplazmı, diğer ve sınırları belirsiz bölgelerin	185	1.60
D25	Uterusun leiomyomasi	185	1.60
C25	Pankreas malign neoplazm	168	1.45
C92	Myeloid lösemi	168	1.45

Tablo 2’de vaka grubundaki olguların kanser tanılarının dağılımı verilmiştir. Vaka grubunun %8.68’i meme malign neoplazm, %8.01’i tiroid bez malign neoplazm, %7.73’ü bronş ve akciğer malign neoplazm, %4.69’u kolon malign neoplazm ve %3.87’si prostat malign neoplazm tanısına sahiptir.

Tablo 3. Vaka ve kontrol gruplarının diyabet özellikleri (n=29 443)

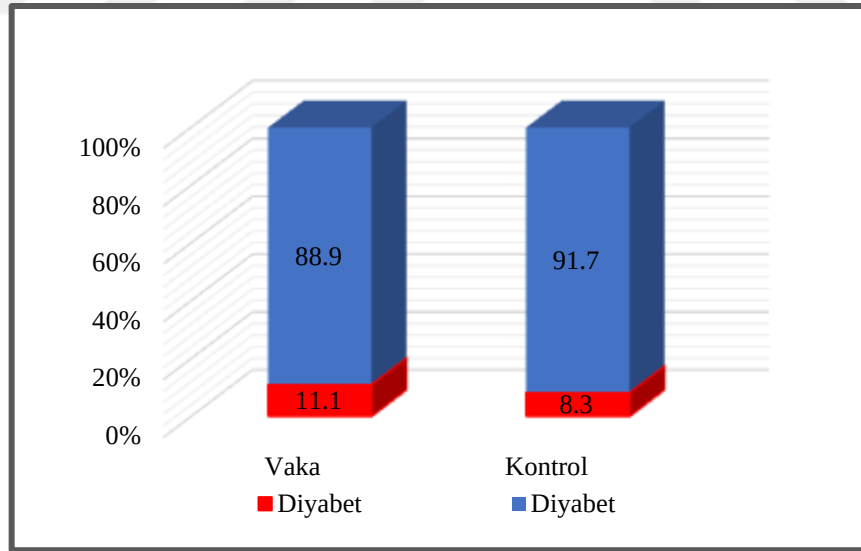
Diyabet Özellikleri		Vaka (n=11.570)	Kontrol (n=17.873)	Toplam (n=29.443)	Test Değeri	P
Diyabet, n (%)	Var	1.285 (11.1)	1.484 (8.3)	2.769 (9.4)	$\chi^2=64.779$	p=0.001**
	Yok	10.285 (88.9)	16.389 (91.7)	26.674 (90.6)		
Diyabet süresi (yıl) (n=2.769)	Min-Maks	0.01-10.26	0.01-10.27	0.01-10.27	t=-3.526	p=0.001**
	Ort±SS	2.83±2.58	3.19±2.82	3.02±2.71		
Diyabet süresi, n (%) (n=2.769)	≤ 2 yıl	665 (51.8)	694 (46.8)	1.359 (49.1)	$\chi^2=12.222$	p=0.007**
	> 2-5 yıl	375 (29.2)	430 (29.0)	805 (29.1)		
	>5-10 yıl	235 (18.3)	348 (23.5)	583 (21.1)		
	>10 yıl	10 (0.8)	12 (0.8)	22 (0.8)		

χ^2 : Pearson Ki-Kare Testi

t: Student-t Testi

**p<0.01

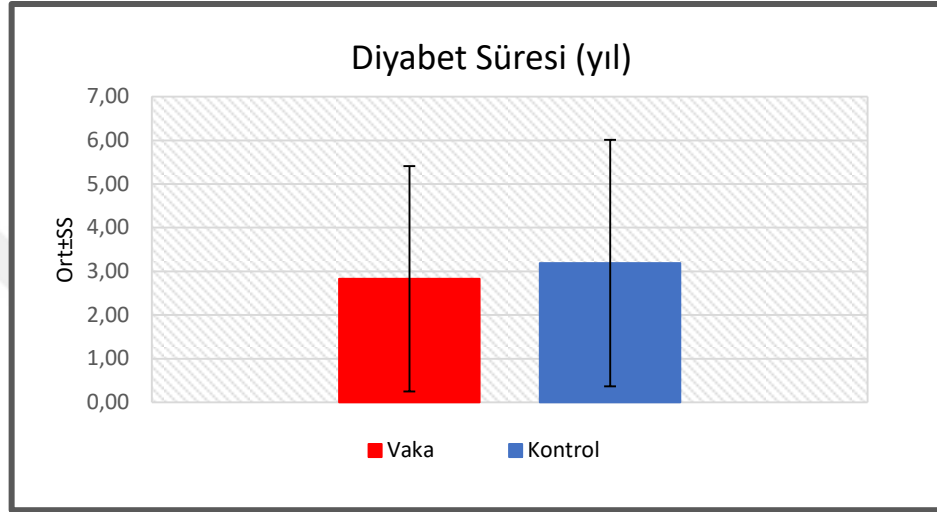
Vaka ve kontrol gruplarının diyabet özellikleri Tablo 3'te verilmiştir. Vaka grubunda diyabet görülme oranı (%11.1), kontrol grubundan (%8.3) istatistiksel olarak ileri düzeyde yüksek saptandı (**p=0.001**).



Şekil 14. Vaka ve kontrol gruplarında diyabet görülme oranları

Sadece diyabeti olan olgular göz önünde bulundurulduğunda vaka grubunun diyabet süresi 0.01 ile 10.26 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 2.83±2.58 yıl;

kontrol grubunun diyabet süresi ise 0.01 ile 10.27 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 3.19 ± 2.82 yıldır. Kontrol grubunun diyabet süresi ortalaması, vaka grubundan istatistiksel olarak ileri düzeyde yüksek saptandı ($p=0.001$). Kontrol grubunda diyabet süresinin 5-10 yıl arasında olma oranı (%23.5), vaka grubundan (%18.3) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.007$).



Şekil 15. Vaka ve kontrol gruplarında diyabet süreleri

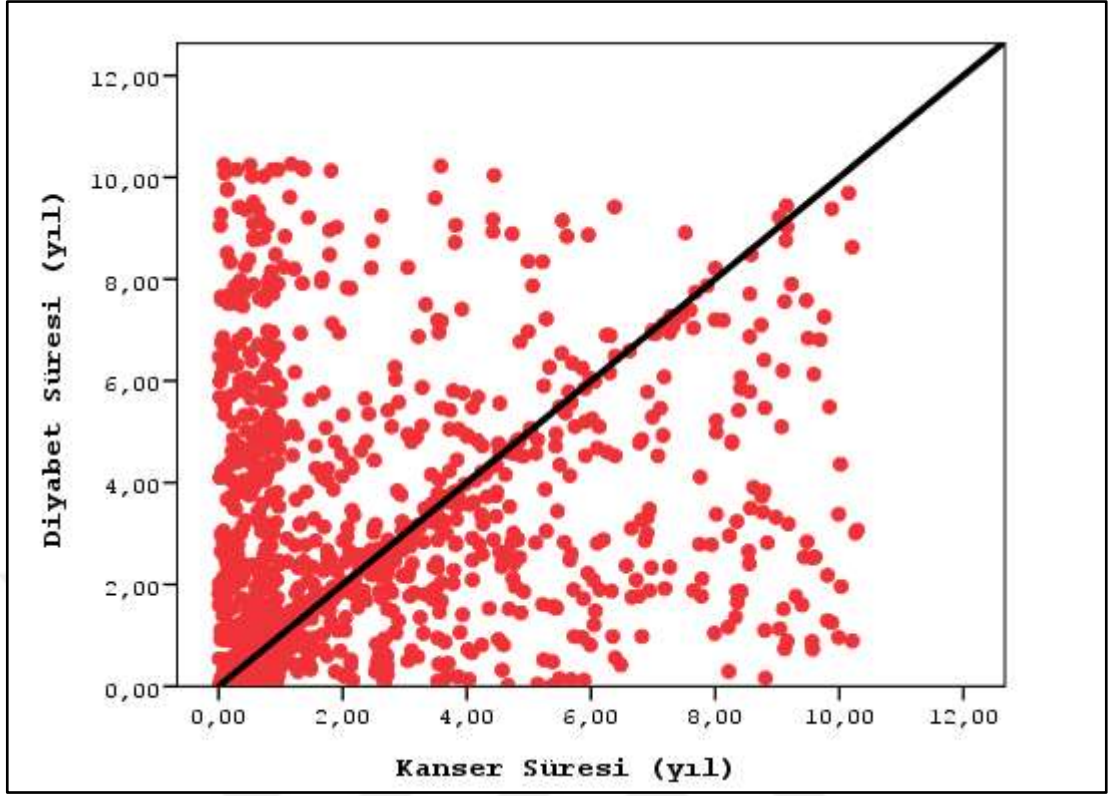
Tablo 4. Vaka grubundaki olguların kanser süresi ile diyabet süresinin korelasyon değerlendirmesi

Vaka Grubu	Kanser Süresi (yıl)	
Diyabet süresi (n=2.769)	r	0.275
	p	0.001**

r: Pearson Korelasyon Analizi

**p<0.01

Tablo 4'te vaka grubundaki olguların kanser süresi ile diyabet süresinin korelasyon değerlendirmesi görülmektedir. Vaka grubundaki olguların kanser süresi 0.01 ile 10.30 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 2.09 ± 2.40 yıldır. Ayrıca kansere göre diyabet süresi ise -9.32 ile 10.16 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 0.51 ± 3.08 yıldır. Vaka grubundaki olguların diyabet süresi ile kanser süresi arasında pozitif yönde, %27.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r=0.275$, $p=0.001$).



Şekil 16. Vaka grubunun diyabet süresi ve kanser süresi ilişkisi saçılım grafiği

Tablo 5. Vaka grubunda diyabet varlığına göre en çok görülen kanser tanıları (n=11.570)

ICD Kodu	Kanser Tanısı	Diyabet		Test Değeri	P
		Var (n=1.285)	Yok (n=10.285)		
		n (%)	n (%)		
C73	Tiroid bez malign neoplazmı	157 (12.2)	770 (7.5)	$\chi^2=34.694$	p=0.001**
C50	Meme malign neoplazm	91 (7.1)	913 (8.9)	$\chi^2=4.646$	p=0.031*
C80	Bölge belirtilmemiş malign neoplazm	74 (5.8)	332 (3.2)	$\chi^2=21.607$	p=0.001**
C18	Kolon malign neoplazm	69 (5.4)	474 (4.6)	$\chi^2=1.479$	p=0.224
C34	Bronş ve akciğer malign neoplazm	65 (5.1)	829 (8.1)	$\chi^2=14.437$	p=0.001**
C61	Prostat malign neoplazm	50 (3.9)	398 (3.9)	$\chi^2=0.001$	p=0.970
D43	Beyin ve merkezi sinir sisteminin belirsiz veya bilinmeyen davranışlı neoplazmı	46 (3.6)	355 (3.5)	$\chi^2=0.056$	p=0.813
C54	Korpus uteri malign neoplazm	40 (3.1)	274 (2.7)	$\chi^2=0.710$	p=0.400
C22	Karaciğer ve intrahepatik safra yolları malign neoplazm	33 (2.6)	159 (1.5)	$\chi^2=6.700$	p=0.011*
C64	Renal pelvis hariç böbrek malign neoplazm	32 (2.5)	208 (2.0)	$\chi^2=1.012$	p=0.315
C67	Mesane malign neoplazm	30 (2.3)	325 (3.2)	$\chi^2=2.616$	p=0.106
C16	Mide malign neoplazm	26 (2.0)	339 (3.3)	$\chi^2=6.056$	p=0.014*
C25	Pankreas malign neoplazm	23 (1.8)	145 (1.4)	$\chi^2=0.903$	p=0.342

χ^2 : Pearson Ki-Kare Testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi *p<0.05 **p<0.01

Vaka grubunda diyabet varlığına göre en çok görülen kanser tanıları Tablo 5'te yer almaktadır. Diyabeti olmayanlarda meme malign neoplazm görülme oranı (%8.9), diyabeti olanlardan (%7.1) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (**p=0.031**). Yine diyabeti olanlarda tiroid bez malign neoplazm görülme oranı (%12.2), diyabeti olmayanlardan (%7.5) (**p=0.001**); diyabeti olmayanlarda bronş ve akciğer malign neoplazm görülme oranı (%8.1), diyabeti olanlardan (%5.1) (**p=0.001**); diyabeti olanlarda bölge belirtilmemiş malign neoplazm görülme oranı (%5.8), diyabeti olmayanlardan (%3.2) istatistiksel olarak ileri düzeyde yüksek bulundu (**p=0.001**). Diyabeti olmayanlarda mide malign neoplazm görülme oranı (%3.3), diyabeti olanlardan (%2) (**p=0.014**), diyabeti olanlarda karaciğer ve intrahepatik safra yolları

malign neoplazm görülme oranı (%2.6), diyabeti olmayanlardan (%1.5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (**p=0.011**).

Kolon malign neoplazm (p=0.224), prostat malign neoplazm (p=0.970), beyin ve merkezi sinir sisteminin belirsiz veya bilinmeyen davranışlı neoplazmı (p=0.813), mesane malign neoplazm (p=0.106), korpus uteri malign neoplazm (p=0.400), pankreas malign neoplazm (p=0.342) ve renal pelvis hariç böbrek malign neoplazm (p=0.315) ile diyabet varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 6. Vaka grubunda diyabet sürelerine göre en çok görülen kanser tanıları (n=1285)

ICD Kodu	Tanılar	Diyabet Süresi			Test Değeri	p
		≤2 Yıl (n=665)	>2-5 Yıl (n=375)	>5 (n=245)		
		n (%)	n (%)	n (%)		
C50	Meme malign neoplazm	32 (4.8)	42 (11.2)	17 (6.9)	X ² =14.879	p=0.001**
C73	Tiroid bez malign neoplazmı	78 (11.7)	56 (14.9)	23 (9.4)	X ² =4.556	p=0.102
C34	Bronş ve akciğer malign neoplazm	40 (6.0)	17 (4.5)	8 (3.3)	X ² =3.123	p=0.210
C18	Kolon malign neoplazm	37 (5.6)	20 (5.3)	12 (4.9)	X ² =0.158	p=0.924
C61	Prostat malign neoplazm	22 (3.3)	17 (4.5)	11 (4.5)	X ² =1.252	p=0.535
C80	Bölge belirtilmemiş malign neoplazm	36 (5.4)	22 (5.9)	16 (6.5)	X ² =0.423	p=0.809
D43	Beyin ve merkezi sinir sisteminin belirsiz veya bilinmeyen davranışlı neoplazmı	29 (4.4)	13 (3.5)	4 (1.6)	X ² =3.881	p=0.144

χ²: Pearson Ki-Kare Testi

**p<0.01

Tablo 6’da vaka grubunda diyabet sürelerine göre en çok görülen kanser tanıları yer almaktadır. Diyabet süresi >2-5 yıl olanlarda meme malign neoplazm görülme oranı (%11.2), diyabet süresi ≤ 2 yıl (%4.8) ve > 5 yıl (%6.9) olanlardan istatistiksel olarak ileri düzeyde yüksek saptandı (**p=0.001**).

Tiroid bez malign neoplazmı ($p=0.102$), bronş ve akciğer malign neoplazm ($p=0.210$), kolon malign neoplazm ($p=0.924$), prostat malign neoplazm ($p=0.535$), bölge belirtilmemiş malign neoplazm ($p=0.809$), beyin ve merkezi sinir sisteminin belirsiz veya bilinmeyen davranışlı neoplazm ($p=0.144$) ile diyabet süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 7. Kanseri etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Değişkenler	B	SH	p	Odds Oranı	Odds Oranı İçin %95'lik GA	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Cinsiyet (Kadın)	-0.092	0.024	0.001**	0.912	0.870	0.956
Yaş grubu (40-49 yıl)	-0.554	0.036	0.001**	0.574	0.536	0.616
Yaş grubu (50-59 yıl)	-0.311	0.027	0.001**	0.732	0.695	0.772
Diyabet varlığı	0.271	0.040	0.001**	1.311	1.211	1.419
Sabit	-0.219	0.021	0.001**	0.803	-	-

SH: Standart Hata

GA: Güven Aralığı

** $p<0.01$

Kanser gelişimi durumuna etki eden faktörlerin değerlendirilmesi amacıyla lojistik regresyon analizi uygulanmış ve sonuçlar Tablo 7’de verilmiştir. Modele tek değişkenli analizler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren veya anlamlılık düzeyine yakın olan cinsiyet, yaş grubu ve diyabet varlığı (diyabet ve kanser süreleri çoklu-bağlantı problemine neden olduğundan modele dahil edilemedi) değişkenleri dahil edildi. Lojistik regresyon analizi sonucunda elde edilen modelin ileri derecede anlamlı olduğu saptandı ($p=0.001$). Modelin açıklayıcılık katsayısının (%60.8) iyi düzeyde olduğu görüldü. Modele dahil edilen tüm değişkenler istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.01$). Erkeklerin kadınlara nazaran kanser gelişme riskinin 0.912 kat fazla olduğu saptandı. Yaşı 60 ve üzeri olan bireylerin yaşı 40-49 yıl ve 50-59 yıl arasında olan bireylere nazaran kanser gelişme riskinin sırasıyla 0.574 ve 0.732 kat fazla olduğu belirlendi. Diyabeti olan bireylerde diyabeti olmayan bireylere göre kanser gelişme riskinin 1.311 kat fazla olduğu saptandı.

7. TARTIŞMA

Tip 2 diyabetin kanser gelişimi üzerine etkisini belirlemek amacıyla yapılan bu çalışmanın bulguları ilgili literatürle tartışılmıştır.

Çalışma sonucumuzda, diyabeti olan hastaların diyabeti olmayan hastalara göre kanser gelişme riskinin 1.311 kat daha fazla olduğu saptandı. Çalışmamıza benzer şekilde Lipscombe ve arkadaşları (2008), beş yıllık mortalite oranlarını hem meme kanseri hem de diyabeti olan hastalarda diyabeti olmayan benzer meme kanseri hastalarına göre anlamlı derecede yüksek ve kanser gelişme riskini 1.39 kat daha fazla saptamışlardır. Aynı çalışmada diyabetin kanser hastalarında mortaliteyi önemli ölçüde artırabileceği gösterilmiştir (129). Stock ve arkadaşları (2009), kan glukoz düzeyinde her 1 mmol/L (18 mg/dL) artışın kanser insidansını %10-20 oranında artırdığını saptamış; özellikle erkeklerde karaciğer, safra yolları, solunum sistemi, tiroid, rektum kanserleri ve multiple myeloma, kadınlarda ise pankreas, mesane, mide, serviks ve uterus kanserleri gelişme riskinin arttığını belirlemiştir (130).

Çalışmamızda, vaka ve kontrol grubunun yaşları 45 ile 99 yıl arasında değişmekle birlikte vaka grubunun yaş ortalaması (62.38 ± 10.94) kontrol grubunun yaş ortalamasından (60.45 ± 11.41) anlamlı olarak yüksek bulundu. Vasic (2007), önce diyabeti olan sonra küçük hücreli olmayan akciğer kanseri gelişen 87 hasta ile yaptığı çalışmasında, hastaların yaşlarını 47-86 yaş aralığında, yaş ortalamasını ise 63.7 ± 6.45 olarak vaka grubumuzun yaş ortalamasına oldukça yakın bulmuştur (131). Sperti ve arkadaşları ise (2003) İtalya'da yaptıkları kohort çalışmasında, 1996-2002 yılları arasında diyabet tanılı 118 hastada pankreas kanseri gelişme riskini incelemiş ve hastaların yaşlarını 42-82 yaş aralığında, yaş ortalamasını ise 66.3 ± 9.63 olarak vaka grubumuzun yaş ortalamasından yüksek belirlemişlerdir (132). Shonka ve arkadaşları da (2006) ABD'de yaptıkları çalışmalarında, 1986-2003 yılları arasında diyabeti olan 1853 hastayı inceleyerek hastaların 255'inde kolon kanseri geliştiğini ve hastaların yaş ortalamasını 71.2 yıl olarak vaka grubumuzun yaş ortalamasından daha yüksek saptamışlardır. (133). Yine çalışmamızda, vaka grubundaki hastaların 60 yaş ve üzerinde olma oranı (%55.3), kontrol grubundan (%45.3) anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Ayrıca 60 yaş ve üzeri olan hastaların, 40-49 ve 50-59 yaş arasında olanlara göre kanser gelişme riskinin sırasıyla 0.574 ve 0.732 kat daha fazla olduğu belirlendi.

Valery ve arkadaşları (2006), Avustralya’da yaptıkları eşleştirilmiş kohort çalışmasında, 1997-2002 yılları arasında 1625 diyabeti olan hastada tüm kanser türlerinin gelişme riskini inceleyerek hastaların 192’sinde kanser geliştiğini ve bu kanser hastalarının yaş aralıklarının 1-14 yaş (%4), 15-39 yaş (%11), 40-59 yaş (%40) ve 60 ve üzeri yaş (%45) olduğunu saptamışlar, çalışmamıza benzer olarak 60 yaş ve üzeri olanlarda kanser görülme riskinin daha fazla olduğunu belirlemişlerdir (134). Park ve arkadaşları (2006) ise Kore’de 1996-2002 yılları arasında diyabeti olan 1223 hastanın 578’inde farklı kanser türlerinin geliştiğini ve bu hastaların yaş ortalamasının 50.8 yıl olduğunu saptamışlardır (135). Tip 2 diyabet yaşla birlikte artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri’nde 20-39 yaşları arasında diyabet prevalansı %2.6, 40-59 yaşlarında %10.8, 60 yaş ve üzerinde ise %23.8’e yükselmektedir (136). Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde, yeni tanı alan kanserlerin %78’i 55 yaş ve üzerindedir. Çoğu kanser türü yaşla birlikte artmaktadır (137). Çünkü yaş ilerledikçe yıkıcı etkenlere maruziyet artmaktadır. Hücreyi oluşturan yapıların serbest radikal maruziyeti sonucunda yapısal bozulmaları ile ortaya çıkan problemler; mitokondri hasarına bağlı enerji üretiminde azalma, membran harabiyeti ve buna bağlı iyon konsantrasyon bozuklukları, protein sentez mekanizmalarında meydana gelen hasar ile enzim sistemi, DNA’yı ve transkripsiyonu da etkileyerek genetik mutasyonlara zemin hazırlamakta, vücudun bütün faaliyetlerini yıllar içerisinde bozmakta, hücresel bozulma ile başlayıp organizmanın tamamını etkileyen bir süreci oluşturarak yaşlanmaya neden olmaktadır. Özellikle genetik mutasyonların etkisiyle kanser gelişme riski de yıllar içerisinde hızla artmaktadır (138).

Vaka grubumuzun erkek olma oranı (%47.3), kontrol grubundan (%44.4) anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu bulgumuzla benzerlik gösteren ve çalışmamızı destekleyen çalışmalar incelendiğinde; Huo ve arkadaşları (2004), 1996-2001 yılları arasında diyabeti olan 567 hastanın 120’inde hepatoselüler kanser geliştiğini ve 473’ünün erkek olduğunu (139); Meyerhardt ve arkadaşları (2003), ABD’de 3549 diyabeti olan ve kolon kanseri gelişen hastaların 1937’sinin (%55) erkek olduğunu (140); Ikeda ve arkadaşları (1998) diyabeti olan ve hepatoselüler kanser gelişen 342 hastanın 275’inin erkek olduğunu (141) belirlemişlerdir. Yine Fujiwara ve arkadaşlarının (2008) diyabeti olan 94 hastada mide kanseri gelişme riskini araştırdıkları çalışmasında, hastaların 70’inin (%74) erkek olduğu (142) ve Polodnak’ın (2006), diyabeti olan ve kolorektal kanser gelişen ve 9395 hastanın dahil edildiği çalışmasında ise hastaların 4887’sinin

erkek olduğu saptanmıştır (143). Ancak erkek cinsiyetin kanser gelişimi ile tam olarak nasıl bir mekanizma ile ilişkisi bulunduğuna dair kesin kanıt elde edilememekle birlikte bazı teoriler mevcuttur. Erkek maruziyeti, en önemli nedenlerden biri olarak görölmektedir. Özellikle sigara, alkol ve madde kötüye kullanım alışkanlıklarının erkeklerde daha fazla görölmesi ve tehlikeli maddelerle çalışma gibi etkilerle fiziksel, kimyasal ve biyolojik ajanlara maruziyetin de etkisiyle kanser gelişme riskinin arttığı düşünülmektedir. Ayrıca, erkeklerde bulunan bir adet X kromozomunun bu kromozoma ait hataların düzeltilmesini engellediği, kadınlarda iki adet X kromozomu sayesinde bir kromozomdaki bozuk genlerin telafisi diğer kromozom sayesinde sağlanabildiği ve erkeklerin gen mutasyonlarına bağlı kanser riskindeki artışın bu nedenle ortaya çıktığı düşünülmektedir (144).

Çalışmamızda, vaka grubunun %8.68'i meme malign neoplazm, %8.01'i tiroid bez malign neoplazm, %7.73'ü bronş ve akciğer malign neoplazm, %4.69'u kolon malign neoplazm ve %3.87'si prostat malign neoplazm tanısına sahiptir. Çalışmamızda en çok meme malign neoplazm görölmektedir. Çalışmaya dahil olguların %54.5'inin kadın olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir. Tip 2 diyabette meme kanseri gelişme riski artmaktadır buna rağmen premenapozal diyabeti olan kadınların kanser riskinde herhangi bir artışın tespit edilememesi, meme kanseri ile Tip 2 diyabet arasındaki ilişkinin özellikle hormonal etkiyle ortaya çıktığı şeklinde yorumlanmıştır (145). Çalışmamıza benzerlik gösteren diyabet ve meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi inceleyen Liao ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında, diyabetin özellikle menopoza sonrası kadınlarda meme kanseri gelişme riskini artırdığı belirlenmiştir (146). Poll-Franse ve arkadaşları (2007), 1995-2002 yılları arasında Eindhoven Kanser Kayıt Merkezi'nde kayıtlı yeni tanı alan 58.498 kanser hastasını incelemişler ve kanser tanısı sırasında tüm kanserli hastaların %9'unda diyabet bulunduğunu ve en yüksek oranda meme kanseri geliştiğini (%20) belirlemişlerdir (147). Yine Du ve Simon (2005) ABD'de 1994-1997 yılları arasında 588 evre I-III meme kanseri olan kadınların tedavisinde ve hayatta kalmasında ırksal eşitsizlikleri incelemişler ve çalışma sonucunda 73 meme kanseri hastasında diyabet bulunduğunu ve ayrıca beyaz kadınlarda meme kanseri görölme olasılığının siyah kadınlara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (148). Çalışmamızda Tip 2 diyabeti olan hastalarda olmayanlara göre daha az meme kanserine rastlanılarak tersi bir ilişki ortaya çıkmıştır.

Vaka grubumuzda ikinci sırada yüksek bulunan kanser türü tiroid bez malign neoplazmdır. Karadeniz bölgesinde yaşanan çernobil faciasının bir sonucu olarak bu bölgede yaşayan insanlarda tiroid kanser insidansında artışlar meydana gelmiştir. Aschebrook-Kilfoy ve arkadaşları (2011) diyabeti olan hastalarda tiroid kanseri gelişme riskini incelemek amacıyla 496 548 olguyu taramış ve tiroid kanseri mutlak riskini kadın diyabet hastalarında 24.5/100.000, erkek diyabet hastalarında 9.7/100.000 olarak tespit etmişlerdir. Yine diyabeti olan kadınlarda tiroid kanseri gelişme riski diyabeti olmayan kadınlardan 1.46 kat (%95 CI:1.01-22.10) olarak erkeklerin tiroid kanseri gelişme riskine bire bir yakın bulunmuştur. Ayrıca, tiroid kanseri olan ve ek olarak diyabeti olan hastalarda daha düşük eğitim düzeyi, daha az fiziksel aktivite ve daha yüksek BKİ bildirilmiştir (149).

Çalışmamızda, vaka grubunda üçüncü sırada görülen kanser türü bronş ve akciğer malign neoplazmdır. Akciğer kanseri ile Tip 2 diyabet arasındaki ilişki tartışmalıdır. Böyle bir ilişkiye dair net bir bulgu olmamasına karşın bazı çalışmalarda bu ilişkinin ortaya konması Tip 2 diyabet ve kanser için ortak risk yaratan sigara etkeninin bu duruma neden olabileceğini düşündürmektedir. Bu ilişkinin net olarak ortaya konamamasının, hatta bazı çalışmalarda tersi bulguya rastlanması sigara kullanımının, kanser ve Tip 2 diyabet varlığında mortaliteyi artırmasına bağlı olabileceği belirtilmektedir (150). Bizim çalışmamızda da diyabeti olmayan hasta grubunda akciğer kanseri daha fazla tespit edilmiştir yine bu durumun diyabet varlığında mortalite oranlarının artması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tammemagi ve arkadaşları, 1155 akciğer kanseri hastasında komorbidite ile ilişkili faktörleri incelemiş ve hastaların %2.3'ünde diyabete bağlı mortalite geliştiğini saptamışlardır (151).

Çalışmamızda, vaka grubunun %4.69'u kolon malign neoplazm tanısına sahiptir. Kolon kanserinin daha çok hiperinsülinemi ve IGF-1 artışına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Yapılan fare deneylerinde kolon kanserli farelerde hiperinsülinemi ve IGF-1 artışına bağlı olarak extracellular-signal regulated kinase 1/2 ve c-Jun N-terminal kinase fosforilasyon artışı tespit edilmiş ve extracellular-signal regulated kinase 1/2 ve c-Jun N-terminal kinase düzeylerinin düşürülmesi ile kolon kanser gelişiminin baskılandığı tespit edilmiştir (152). Shonka ve arkadaşları (2006) ABD'de 1986-2003 yılları arasında 1853 hastayı incelemişler ve hastaların %16.2'sinde diyabet bulunduğunu ve bu hastaların 255'inde kolon kanseri geliştiğini tespit etmişlerdir (153).

Poll-Franse ve arkadaşlarının (2007) çalışmasında da diyabeti olan hastalarda kolon, meme ve yumurtalık kanseri hastalarının daha yüksek tümör evresinde bulunduğu saptanmıştır (147).

Vaka grubumuzda yüksek bulunan bir diğer kanser türü prostat malign neoplazmdır. Prostat kanseri ile Tip 2 diyabet arasında negatif bir ilişkinin varlığı kesinlik kazanmamakla birlikte pek çok araştırma ile desteklenen bir durumdur (153, 154). Ancak diğer kanser türlerinde olduğu gibi prostat kanseri ile Tip 2 diyabet arasındaki ilişkiye neden olan mekanizmalar tartışmalıdır. Prostat spesifik antijen (PSA) düzeyleri, prostat kanseri tanılanmasında en sık kullanılan yöntemdir. Tip 2 diyabeti olan yaşlı hastaların PSA düzeylerinin Tip 2 diyabeti olmayanlara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bunun altında yatan olası nedenin ise Tip 2 diyabette azalan testesteron seviyesinin sekonder olarak prostat üzerine oluşturduğu etkiye bağlı olduğu düşünülmektedir (155).

Diyabette glukoz, insülin, büyüme faktörleri, kronik enflamasyon gibi pek çok etken kanserin ortaya çıkışını kolaylaştırırken tedavi yanıtını olumsuz etkilemektedir. Çalışmamızda, vaka grubunda diyabet görülme oranı (%11.1), kontrol grubundan (%8.3) anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Çalışma sonucumuza benzer olarak Noto ve arkadaşları, kanser hastalarında diyabet görülme oranını %7 (156), Ogunleye ve arkadaşları (2009) %10.3 olarak kontrol grubundan daha yüksek bulmuşlardır (157). Giovannucci ve arkadaşları da (2010) özellikle kolon ve meme kanseri hastalarında diyabet görülme sıklığını diyabeti olmayanlardan daha yüksek saptamışlardır (158).

Bu çalışmada kontrol grubunun diyabet süre ortalaması (3.19 ± 2.82) vaka grubunun diyabet süre ortalamasından (2.83 ± 2.58) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Çalışmamıza benzer olarak Sperti ve arkadaşları (132), Shonka ve arkadaşları (133) ve Meyerhardt ve arkadaşları (140), diyabet süre ortalamasını >2-5 yıl aralığında tespit etmişlerdir. Bazı çalışmalar kanser ve Tip 2 diyabet komorbidite varlığında, özellikle meme ve prostat kanseri ile Tip 2 diyabet komorbiditesinde yaşam süresinin kısaldığını tespit etmiştir ancak akciğer kanseriyle böyle bir ilişki tespit edilememiştir (65, 158-160). Bu çalışma sonuçlarından hareketle vaka grubunda diyabet tanısı olan kişilerin diyabet süre ortalamasının daha düşük olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, diyabet süresi ≤ 2 yıl olan diyabetli hasta sayısı vaka grubunda kontrol grubundan %5 fazla, diyabet süresi $>2-5$ yıl olan diyabetli hasta sayısı vaka kontrol grubunda benzer, diyabet süresi $>5-10$ yıl olan diyabetli hasta sayısı vaka grubunda kontrol grubuna oranla %5.2 daha az görülmüştür. Burada diyabetin ilk iki yılında kanser gelişme riskinin fazlalığı ve $>5-10$ yılda kanser gelişme riskinin azlığı ya da $>5-10$ yılda komorbid morbidite ve buna bağlı mortalitenin artmasıyla sayının azalmış olabileceğini düşünmekteyiz. Wu ve arkadaşları (2015), 1993-2007 yılları arasında 8952 meme kanseri hastasında ırk/etnik kökene bağlı diyabet ve diğer eş tanıları incelemişler ve çalışma sonucunda özellikle Latin ve Asya kökenli kadınlarda diyabetin süre ve tedavisinin mortaliteyi etkilediğini bulmuşlardır. Aynı çalışmada, meme kanserine özgü mortalite riski diyabet süresi arttıkça artmıştır. Meme kanseri olan hastalarda meme kanserine özgü mortalitenin, 15 yıl ve daha fazla diyabet öyküsü olanlarda en yüksek, 6–14 yıl diyabeti olanlarda orta düzeyde ve meme kanseri tanısından önce beş yıldan daha az diyabeti olanlarda en düşük düzeyde olduğu tespit edilmiştir (161).

Bu çalışmada vaka grubundaki hastaların diyabet süreleri ile kanser süreleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Milan’da 1983-1992 yılları arasında 75 yaş altı 9991 kanser tanısı almış vaka grubu ile 7834 metabolik, neoplastik ve hormonal olmayan akut nedenlerle hastaneye başvurmuş kontrol grubundan oluşan bir örneklemle yapılan araştırmada, Tip 2 diyabet hastalarında karaciğer, pankreas ve endometriyum kanseri en sık görülen kanserler olarak belirtilmiştir. Aynı çalışmada, Tip 2 diyabetin süresi ve kanser varlığı birlikte değerlendirildiğinde; 10 yıl ve üzeri Tip 2 diyabete sahip olmanın endometriyum ve karaciğer kanseri gelişme riskini yüksek oranda devam ettirdiği belirtilmektedir. Ayrıca, Tip 2 diyabet süresi 1-5 yıl olanlarda pankreas kanseri rölatif riski 3.2 iken, 5-9 yıl olanlarda 2.3, 10 yıl ve üzeri olanlarda 1.3 olarak belirlenmiş ve Tip 2 diyabete sahip olma süresinin uzaması ile pankreas kanseri gelişme riskinin azaldığı belirtilmiştir (59). İtalya’nın Reggio Emilia bölgesinde 2009-2013 yılları arasında, şehir sakinleri diyabet tanısı olanlar (tanıları hekim tarafından onaylanan) ve olmayanlar şeklinde ikiye ayrılarak bir kohort çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada, kadın hastalardan metformin kullanan, polikistik over kanseri bulunan veya gestasyonel diyabeti olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Diyabeti olmayan 383 799 kişi ve diyabeti olan 23 358 kişi üzerinde yapılan çalışmada, araştırma süresince

ölüm sayısı diyabeti olan grupta dört kat daha fazla görülmüş ve Tip 2 diyabet hastalarında karaciğer kanseri, pankreas kanseri ve safra yolları ile ilgili kanserler en sık görülen kanserler olarak tespit edilmiştir. Tip 2 diyabet süresi ve kanser arasındaki ilişki incelendiğinde, 6-10 yıl arasındaki diyabet süresinin en yüksek kanser gelişme riskine sahip olduğu, tedavi türleri ile kanser riski değerlendirildiğinde, risk sıralaması düşükten yükseğe olacak şekilde diyetle tedavi, oral hipoglisemik ajanlarla tedavi, insülinle tedavi, oral hipoglisemik ajanlarla ve insülin birlikte tedavi şeklinde yapılabilir. Aynı çalışmada Tip 2 diyabetli popülasyonda %15-30 arasında kanser risk artışı tespit edilmiştir (5).

Çalışmamızda vaka grubunda diyabeti olmayanlarda meme malign neoplazm, bronş ve akciğer malign neoplazm ve mide malign neoplazm diyabeti olanlardan anlamlı düzeyde yüksek belirlendi. Çalışma bulgumuzun aksine Tip 2 diyabeti olan kadınlarda özellikle menapoza girmiş yaşlı hastalarda, meme kanserinin daha yaygın olduğu, diyabeti olan kadınların postmenopozal meme kanseri gelişme ihtimalinin yaşlı ve diyabeti olmayanlara göre %20 daha fazla olduğu gösterilmiştir (162). Tip 2 diyabet hastalarında diyabeti olmayanlara göre meme kanseri gelişme olasılığı üç kat daha fazla bulunmuştur (163-165). Epidemiyolojik çalışmalar, kolorektal (166), meme (167), endometriyal (59) ve pankreas (168) maligniteleri dahil olmak üzere diyabet ve kanser arasında pozitif bir ilişki bulmuştur. Yerrabothala ve arkadaşları (2014), insülinin östrojenlerle etkileşime girdiğini ve insülinin östrojen üretimini artırabileceğini ve östrojen reseptörleri-pozitif meme kanseri gelişimini teşvik edebileceğini ortaya koymuştur (169). Meme kanseri, diyabeti olan kadınlarda, diyabeti olmayan kadınlara göre sıklıkla ileri bir aşamada tanılanmaktadır (161, 170, 171). Ayrıca, meme kanseri tanısı sonrası, toplam mortalitenin diyabeti olan kadınlarda diyabeti olmayan kadınlara göre %30-60 daha yüksek olduğu gösterilmiştir (172). Hormonla ilişkili meme kanseri ve obezite gibi diyabet risk faktörlerinin östrojen reseptörleri-negatif meme kanseri alt tiplerinin gelişimi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (173, 174). Çalışmamızda, diyabeti olmayan hastalarda meme malign neoplazmın daha yüksek görülme nedeni olarak diyabeti olan hastalarda meme malign neoplazmın daha agresif seyretmesi sonucu vaka grubundaki diyabetli hasta sayısının mortaliteye bağlı daha düşük olduğunu düşünmekteyiz.

Sigara içmek akciğer kanseri için ana risk faktörüdür ve hem insülin direncinin (175) hem de Tip 2 diyabetin (176, 177) sigara içenlerde arttığı bildirilmiştir. Hall ve arkadaşları (2005), 66 848 diyabeti olan hastalarla ve 267 272 diyabeti olmayan hastaları akciğer kanseri gelişme riski açısından karşılaştırmışlar ve anlamlı olmamakla birlikte diyabeti olan hastalarda akciğer kanseri görülme oranını diyabeti olmayanlardan daha yüksek bulmuşlardır (150). Kurishima ve arkadaşları (2017), 1999-2012 yılları arasında 1798 akciğer kanseri hastasının 338'inde diyabet geliştiğini ve çalışmamıza benzer olarak diyabeti olmayanlarda akciğer kanseri görülme oranının diyabeti olanlardan yüksek olduğunu saptamışlardır (178).

Mide kanseri, Tip 2 diyabetle ilişkilendirilen kanserlerden biridir (179). Tseng (2013), Tip 1 ve Tip 2 diyabet hastalarında mide kanseri gelişimindeki riski karşılaştırmış ve Tip 2 diyabetin Tip 1 diyabete göre tahmini rölatif riskini 1.39 olarak saptamıştır (180). Sekikawa ve arkadaşları (2014), 1301 diyabeti olmayan hastanın 17'sinde 148 diyabeti olan hastanın 9'unda gastrik kanser geliştiğini ve diyabetin gastrik kanser gelişimi üzerine ileri düzeyde anlamlı etki ettiğini bulmuştur (181). Gelişim mekanizması kesinlik kazanmasa da sigara kullanımı, obezite, hiperglisemi, helikobakteri pilori enfeksiyonu, yüksek tuz alımı ve ilaç kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Mide kanseri gelişiminde özellikle sigara kullanımı ve obezite gibi ortak riskler açısından ortak mekanizmalar sözkonusudur. İnsülin büyüme faktörü-1'in mide hücrelerine olumsuz etkisi olduğu belirtilmekte ve Tip 2 diyabette yükselen IGF-1 düzeyleri ile ilişki kurulmaktadır. Helikobakteri pilori enfeksiyonuna bağlı kronik enflamasyonun da insülin sekresyonunu uyarıcı etkisi ve mide üzerine olan etkisi ile paylaşılmış risk olduğu düşünülmektedir (180). Bizim çalışmamızda meme ve akciğer kanserinde olduğu gibi, Tip 2 diyabeti olmayan hastalarda mide kanseri gelişiminin daha fazla olduğu saptanmıştır.

Vaka grubumuzda diyabeti olanlarda tiroid bez malign neoplazm, bölge belirtilmemiş malign neoplazm, karaciğer ve intrahepatik safra yolları malign neoplazm diyabeti olmayanlardan anlamlı şekilde daha yüksek saptandı. Çalışma sonucumuzda, Tip 2 diyabeti olan kanser hastalarında en çok görülen kanser tipi tiroid kanseridir. Bölgenin Çernobil faciasından etkilenmesi, topraklarında iyot eksikliği olmasının bu duruma neden olduğu düşünülmektedir (182). Seo ve arkadaşları (2017), tiroid kanseri olan 415 kişinin 110'unda, tiroid kanseri olmayan 415 kişinin 48'inde diyabet

bulunduğunu tespit etmişlerdir (183). Tip 2 diyabette BKİ’de artış, artan insülin düzeyi, uzun süreli tiroid stimulan hormon (TSH) yüksekliği, uzun süreli artmış glukoz ve trigliserid maruziyeti, D vitamini eksikliği, insülin ve sülfonilüreyi içeren antidiyabetik tedavi tiroid kanseri gelişimini etkilemektedir. D vitamini eksikliği ve TSH yüksekliği diyabete bağlı tiroid kanseri gelişme riskini artırması açısından bölgeye özgü bir durum olarak düşünülmüştür (184). Ayrıca artmış IGF-1 düzeylerinin tiroid kanseri gelişimini uyarıcı etkisi olduğu, IGF-1’in foliküler hücreleri uyarıcı etkisi ile etki ettiği ve insülinin foliküler hücreler üzerinde IGF-1’i taklit ettiği düşünülmektedir. Foliküler hücrelerin IGF-1 sentezlemesi ve üzerlerinde IGF-1 reseptörlerinin bulunması, TSH üzerine tetikleyici etkisi ile tiroid nodülü gelişme mekanizmasını açıklığa kavuşturmaktadır. (185).

Amerika Birleşik Devletleri’nde (2011) yapılan bir meta-analizde, 97 prospektif çalışmada 820 900 kişi içerisinde 123 205 ölümün nedenleri incelenmiş ve ölümlerin %33.5’inin nedeninin kanser olduğu ve açlık kan glukoz düzeyindeki artışın kansere bağlı ölüm riskinde artışa neden olduğu saptanmıştır. Kansere bağlı ölümlerde açlık kan glukoz düzeyinin karaciğer, pankreas, over, kolorektal, mesane, melanom, böbrek, akciğer, meme, özefagus, mide, yumuşak doku ve oral kanserlerle ilişkili olduğu, fakat prostat, endokrin ve hematolojik kanserlerle ilişkili olmadığı saptanmıştır (186). Sperti ve arkadaşları (2003) İtalya’da yaptıkları kohort çalışmasında, 1996-2002 yılları arasında diyabeti olan hastalarda pankreas kanseri gelişme riskini incelemişler ve çalışmaya 118 hasta dahil etmişlerdir. Çalışmada diyabeti olanlarda pankreas görülme oranının diyabeti olmayanlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. (132). Ballotari ve arkadaşları (2017), İtalya’da 2010-2013 yılları arasında 20-84 yaş aralığında kanser tanısı alan diyabeti olmayan 383 799 olgu ile ortalama diyabet süresi iki yıl olan diyabeti olan 23 358 olguyu incelemişlerdir. Çalışma sonucunda diyabeti olan her iki cinsiyette de diyabeti olmayanlara göre akciğer, karaciğer, pankreas, kolon rektum ve mesane kanserlerinin görüldüğünü saptamışlardır (5).

Tip 2 diyabette üç kat artmış karaciğer kanseri riski, alkol ve viral hepatitle ilişkilendirilmiştir (187-189). Karaciğer hücreleri, özellikle prediyabet sürecinde aşırı insülin salgılanması, oksidatif stres ve enflamatuvar sürecin etkisi altında kalmaktadır. Tip 2 diyabet nedenlerinden olan glisemik indeksi yüksek besinlerle beslenme, obezite ve metabolik sendrom varlığının karaciğer hücreleri üzerindeki maruziyeti ortak riskler

arasında sayılmakta ve nonalkolik karaciğer yağlanması ile ilişkilendirilmektedir. Altta yatan mekanizma olarak özellikle nonalkolik karaciğer yağlanması tablosunda fibrozis varlığı ile hepatosellüler karsinoma literatürde yakın ilişkili olarak ifade edilmektedir. Bu mekanizmaya Tip 2 diyabet ilişkili hiperinsülinemi ile karakterize artmış hepatik insülin direnci, oksidatif stres, enflamatuvar mediyatörlerin etkisi, artmış IGF-1 seviyeleri katıldığında mortalite ve morbidite oranları ciddi düzeyde artmaktadır (190). El-Serag ve arkadaşları (2006), 13 vaka kontrol 13 kohort çalışmasını içeren meta-analiz çalışmasında, 13 vaka kontrol çalışmasının dokuzunda, 13 kohort çalışmasının yedisinde hepatosellüler karsinoma gelişimi ile diyabet varlığı arasında anlamlı ilişki bulmuştur (191). Wang ve arkadaşları da (2012), Tip 2 diyabetle hepatosellüler karsinoma gelişimi arasında ileri düzeyde mortalite ve prevalans artışı saptamıştır (192).

Çalışmamızda, diyabet süresi >2-5 yıl olanlarda meme malign neoplazm görülme oranı (%11.2), diyabet süresi 0-<2 yıl (%4.8) ve 5 yıl ve üzeri (%6.9) olanlardan anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Tabassum ve arkadaşları (2016), meme kanseri olan 400 olgunun 27'sinde diyabet bulunduğunu, diyabet sürelerinin 3-5 yıl arasında değiştiğini ve diyabetin özellikle postmenopozal kadınlarda meme kanseri gelişme riski ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (162). Evre I-III meme kanseri hastalarının incelendiği geniş bir kohort çalışmasında, meme kanseri tanısından önce diyabet süresi 10 yıl ve üzeri olanların tüm nedenlere bağlı ölüm riski daha yüksek bulunmuştur (193). Yine Srokowski ve arkadaşları (2009), meme kanseri tanısı öncesinde 8-10 yıl ve üzeri diyabet tanısı alan kadınların, diyabeti olmayan kadınlara göre daha yüksek bir mortaliteye sahip olduğunu belirlemişlerdir (194). Shao ve arkadaşları (2018), 1998-2008 yılları arasında Tip 1 ve Tip 2 diyabeti olan 9944 meme kanseri hastasını incelemişler, meme kanseri ile birlikte Tip 2 diyabete sahip olan hastaların diyabet sürelerini ortalama 5.7 yıl olarak saptamışlardır (195).

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

8.1. Sonuçlar

Tip 2 diyabetin kanser gelişimi üzerine etkisini belirlemek amacıyla yapılan bu çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda yer almaktadır.

1. Vaka ve kontrol grubunun yaşları 45 ile 99 yıl arasında değişmektedir. Vaka grubunun yaş ortalaması (62.38 ± 10.94), kontrol grubunun yaş ortalamasından (60.45 ± 11.41); vaka grubunun 60 yaş ve üzerinde olma oranı (%55.3), kontrol grubundan (%45.3); vaka grubunda erkek olma oranı (%47.3), kontrol grubundan (%44.4) istatistiksel olarak ileri düzeyde yüksek saptandı ($p=0.001$) (Tablo 1).

2. Vaka grubunda en sık görülen kanser türlerinin meme malign neoplazm (%8.68), tiroid bez malign neoplazm (%8.01), bronş ve akciğer malign neoplazm (%7.73), kolon malign neoplazm (%4.69) ve prostat malign neoplazm (%3.87) olduğu belirlendi (Tablo 2).

3. Vaka grubunda diyabet görülme oranı (%11.1), kontrol grubundan (%8.3); kontrol grubunun diyabet süre ortalaması (3.19 ± 2.82) vaka grubundan (2.83 ± 2.58) istatistiksel olarak ileri düzeyde yüksek saptandı ($p=0.001$). Vaka ve kontrol grupları arasında diyabet süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0.007$). Vaka grubunda diyabet süresi ≤ 2 yıl olan hasta sayısı, kontrol grubunda ise $>5-10$ yıl olan hasta sayısı daha yüksek bulundu (Tablo 3).

4. Vaka grubundaki hastaların diyabet süreleri ile kanser süreleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r=0.275$, $p=0.001$) (Tablo 4).

5. Vaka grubunda diyabeti olmayanlarda meme malign neoplazm (%8.9) ($p=0.031$), bronş ve akciğer malign neoplazm (%8.1) ($p=0.001$) ve mide malign neoplazm (%3.3) ($p=0.014$); diyabeti olanlarda tiroid bez malign neoplazm (%12.2) ($p=0.001$), bölge belirtilmemiş malign neoplazm (%5.8) ($p=0.001$), karaciğer ve intrahepatik safra yolları malign neoplazm (%2.6) ($p=0.011$) görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (Tablo 5).

Kolon malign neoplazm ($p=0.224$), prostat malign neoplazm ($p=0.970$), beyin ve merkezi sinir sisteminin belirsiz veya bilinmeyen davranışlı neoplazmı ($p=0.813$),

mesane malign neoplazm ($p=0.106$), korpus uteri malign neoplazm ($p=0.400$), pankreas malign neoplazm ($p=0.342$) ve renal pelvis hariç böbrek malign neoplazm ($p=0.315$) ile diyabet varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 5).

6. Vaka grubunda meme malign neoplazm, diyabet süresi $>2-5$ yıl olanlarda (%11.2) ≤ 2 yıl (%4.8) ve >5 yıl (%6.9) olanlara göre istatistiksel olarak ileri düzeyde yüksek saptandı ($p=0.001$) (Tablo 6).

Tiroid bez malign neoplazmı ($p=0.102$), bronş ve akciğer malign neoplazm ($p=0.210$), kolon malign neoplazm ($p=0.924$), prostat malign neoplazm ($p=0.535$), bölge belirtilmemiş malign neoplazm ($p=0.809$), beyin ve merkezi sinir sisteminin belirsiz veya bilinmeyen davranışlı neoplazm ($p=0.144$) ile diyabet süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6).

7. Vaka ve kontrol grubunda erkeklerin kadınlara göre kanser gelişme riskinin 0.912 kat daha fazla olduğu; 60 yaş ve üzeri olan hastaların, 40-49 ve 50-59 yaş arasında olanlara göre kanser gelişme riskinin sırasıyla 0.574 ve 0.732 kat daha fazla olduğu; diyabeti olan hastaların diyabeti olmayanlara göre kanser gelişme riskinin 1.311 kat daha fazla olduğu istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ($p=0.001$) (Tablo 7).

8.2. Öneriler

Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre aşağıdaki önerilerde bulunulabilir.

1. Özellikle 60 yaş ve üzeri bireylerle erkeklerin düzenli kanser tarama programlarından geçirilmesi,
2. Kanser ve Tip 2 diyabetle ilişkili düzenli eğitim programlarının yapılması,
3. Kanser ve Tip 2 diyabetin ilişkisini anlatan medya, afiş, broşür ve kamu spotu gibi araçlarla farkındalık oluşturulması,
4. Cinsiyet ve Karadeniz bölgesinde tiroid kanserindeki artış ile ilgili eğitim programlarının düzenlenmesi,
5. Kanserlerin gelişim mekanizmaları üzerinden tetikleyici faktörler ve kansere özgü belirti bulgularla ilgili, özellikle risk altındaki bireyler olmak üzere toplumun bilinçlendirilmesi,

6. Koruyucu sağlık hizmetlerinde görev alan sağlık profesyonellerinin kanser ve Tip 2 diyabet ilişkisi ile ilgili kurum içi eğitimlerle bilgilerinin güncellenmesi,
7. Diyabetin kanser riskini artırması nedeniyle diyabet hastalarının özellikle ilk iki yıl içerisinde rutin kanser taramalarını yaptırması,
8. Kanser ve Tip 2 diyabeti olan hastalara sürekli eğitim ve danışmanlık hizmetlerinin sunulması,
9. Kanser taramasının diyabet hastalarının rutin kontrolleri arasına alınması,
10. Konuyla ilgili çok boyutlu değerlendirmelerin yapılabilmesi için hastanelerin dijital veri bankalarındaki kayıtların sağlıklı tutulması,
11. Kanser ve Tip 2 diyabet ilişkisinin prospektif çalışmalarla çok yönlü değerlendirilmesi.

9. KAYNAKLAR

1. Diyabet Atlası [Online] <https://diabetesatlas.org/> [Accessed 8 March 2018].
2. World Health Organization, 2016, global report on diabetes [Online] https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=5561F964F9E35EF86F1216A1A7CFA51F?sequence=1 [Accessed 15 May 2018].
3. World Health Organization, 2018, The International Agency for Research on Cancer (IARC) [Online] https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_E.pdf [Accessed 16 May 2018].
4. TÜİK (2017). Ölüm Nedeni İstatistikleri, Haber Bülteni, Sayı: 27620 [Erişilebilir] <http://www.tuik.gov.tr/PdfGetir.do?id=27620> [Alındı 16 Mayıs 2018].
5. Ballotari P, Vicentini M, Manicardi V, Gallo M, Chiatamone Ranieri S, Greci M, Giorgi Rossi P (2017). Diabetes and risk of cancer incidence: results from a population-based cohort study in northern Italy. BMC Cancer 17(1): 703.
6. Urhan M, Akbulut G (2017). Obezite ve kanser ilişkisi: leptin kanserojen bir adipokin midir? İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2(3): 35-43.
7. Karacan R, Kılıçkan Z (2016). Türkiye’de kanser hastalığının bütçeye getirdiği yük bakımından tarama ve tedavi edici sağlık harcamalarının karşılaştırılması. Finans Politik & Ekonomik Yorumlar 53(613): 45-52.
8. IQVIA, Türkiye’de Tip 2 Diyabet Tedavisinde Uyum ve Sürekliliğin Geliştirilmesi, IQVIA Institute for Human Data Science, 2017 [Online] <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/diabetes-reports/turkiye-de-tip-2-diyabet-tedavisinde-uyum-ve-surekliligin-gelistirilmesi.pdf> [Accessed 17 May 2018].
9. Xu CX, Zhu HH, Zhu YM (2014). Diabetes and cancer: Associations, mechanisms, and implications for medical practice. World J Diabetes 5(3): 372-380.
10. Warburg O (1956). On respiratory impairment in cancer cells. Science 124(3215): 269-270.

11. Sciacca L, Vigneri R, Tumminia A, Frasca F, Squatrito S, Frittitta L, Vigneri P (2013). Clinical and molecular mechanisms favoring cancer initiation and progression in diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 23(9): 808-815.
12. Yamasaki K, Nishida N (2009). The relationship between three types of aggression and peer relations in elementary school children. *Int Journal Psychol* 44(3): 179-186.
13. Joost HG (2014). Diabetes and cancer: epidemiology and potential mechanisms. *Diab Vasc Dis Res* 11(6): 390-394.
14. Kasapoğlu A (2016). Türkiye’de sağlık hizmetlerinin dönüşümü, *Sosyoloji Araştırmaları Dergisi* 19(2): 131-174.
15. Tóthová V, Bártlová S, Šedová L, Treslova M, Chloubová I, Prošková E (2014). The nurse's role in preventive care in the field of community nursing. *Neuro Endocrinol Lett* 35(1): 26-33.
16. Delivering Quality (2010). *Serving Communities: Nurses Leading Chronic Care*. International Council of Nurses, Geneva.
17. Hemşirelik Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik (19 Nisan 2011) Yayımlandığı Resmi Gazete tarih ve no: 19.04.2011: 27910.
18. Joanna Briggs Institute. (2010). Best Practice Information Sheet: The Joanna Briggs Institute Best Practice Information Sheet: Nurse-led interventions to reduce cardiac risk factors in adults. *Nurs Health Sci* 12(3): 288-291.
19. Raftery JP, Yao GL, Murchie P, Campbell NC, & Ritchie LD (2005). Cost effectiveness of nurse led secondary prevention clinics for coronary heart disease in primary care: follow up of a randomised controlled trial. *Bmj*, 330(7493): 707.
20. Murchie P, Campbell NC, Ritchie LD, & Thain J (2005). Running nurse-led secondary prevention clinics for coronary heart disease in primary care: qualitative study of health professionals' perspectives. *Br J Gen Pract*, 55(516): 522-528.

21. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, ... & Faergeman O (2008). Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *The Lancet*, 371(9629), 1999-2012.
22. Aydemir Gedük E (2018). Hemşirelik mesleğinin gelişen rolleri. *HSP* 5(2): 253-258.
23. Alello LM, Cavallerano JD (1994). Ocular complications of diabetes mellitus. In: Joslin's Diabetes Mellitus. Eds; Kahn CR, Weir GC, Febiger L. 13th ed. Philadelphia, Baltimore, 771-773.
24. Sağlık İstatistik Yıllığı 2016, Genel demografik göstergeler [Erişilebilir] <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/13183,sy2016turkcepdf.pdf?0> [Alındı 17 Mayıs 2018].
25. Noncommunicable Diseases Progress Monitor, 2017, page: 23 [Online] <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-progress-monitor-2017/en/> [Accessed 17 May 2018].
26. The Global Burden of Disease, 2004, page 13 [Online] https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_part4.pdf [Accessed 17 May 2018].
27. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Cakir B ve ark (2011). Diabetes epidemic in Turkey: results of the second population-based survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (TURDEP-II). In *Diabetologia* 54: 140-140.
28. Melmed, Shlomo, Polonsky, Kenneth S.; Larsen, P. Reed; Kronenberg, Henry M., eds. (2011). Williams textbook of endocrinology (12th ed). Philadelphia: Elsevier/Saunders. pp. 1371–1435. ISBN 978-1-4377-0324-5.

29. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A et al. (GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators) (October 2016). "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015." *Lancet*. 388 (10053): 1545-1602.
30. MacKay RL, Rose NR (2014). *The autoimmune diseases*. Academic Press. p. 575.
31. Gardner DG, Shoback D eds. (2011). "Chapter 17: Pancreatic hormones & diabetes mellitus". *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology* (9th ed). New York: McGraw-Hill Medical.
32. Leite AZ, Rodrigues NC, Gonzaga MI, Paiolo JCC, Souza CA, Stefanutto NAV, Omori WP, Pinheiro DG, Brisotti JL, Junior EM, Mariano VS, Oliveira GLV (2017). Detection of increased plasma interleukin-6 levels and prevalence of *Prevotella copri* and *Bacteroides vulgatus* in the feces of type 2 diabetes patients. *Front Immunol* 8: 1107.
33. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu (2018). Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2018 [Erişilebilir] https://turkdiab.org/admin/PICS/files/Diyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2019.pdf [Alındı 5 Mart 2019].
34. Şenyiğit A, Kanat M (2017). Physiopathological treatment approach and position of pioglitazone in type 2 diabetes. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi* 22(3): 220-223.
35. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, Chasan-Taber L, Albright AL, Braun B (2010). Exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 33(12): 147-167.
36. İzol V, Kaplan E, (2014). Renal hücreli kanserde paraneoplastik sendromlar. *Üroonkoloji Bülteni* 13: 130-134.
37. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA (2009). The cancer genome. *Nature* 458(7239): 719-724.
38. Futreal PA, Coin L, Marshall M, Down T, Hubbard T, Wooster R, Rahman N, Stratton MR (2004). A census of human cancer genes. *Nat Rev Cancer* 4(3): 177-183.

39. Hanahan D, Weinberg RA (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144(5): 646-674.
40. Boyle P, Levin B (2008). World Cancer Report 2008, IARC Sci Publ No. 168.
41. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Dairesi Başkanlığı Ulusal Kansere Programı 2009-2015 [Erişilebilir] http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/sb/halksag/belge/mevzuat/ulusal_kan_kont_prg2009_2015.pdf [Alındı 10 Mart 2019].
42. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Kansere İstatistikleri 2017 [Erişilebilir] [http://www.onkoloji.gov.tr/attachments/article/8653/Ana%20Rapor%202016%20\(v01.2\).pdf](http://www.onkoloji.gov.tr/attachments/article/8653/Ana%20Rapor%202016%20(v01.2).pdf) [Alındı 3 Nisan 2019].
43. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2013-2018 Ulusal Kansere Kontrol Planı [Erişilebilir] <https://docplayer.biz.tr/271568-2013-2018-ulusal-kanser-kontrol-plan.html> [Alındı 15 Nisan 2019].
44. Joyce JA, Pollard JW (2009). Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer* 9(4): 239-252.
45. Aladjem MI (2014). Establishment of replicative immortality in cancer cells. *Pathobiology of Human Disease* 381-392.
46. Sherr CJ (2004). Principles of tumor suppression. *Cell* 116(2): 235-246.
47. Prendergast GC (2008). Immune escape as a fundamental trait of cancer: focus on IDO. *Oncogene* 27(28): 3889-3900.
48. Chen DS, Mellman I (2013). Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 39(1): 1-10.
49. Yao Y, Dai W (2014). Genomic instability and cancer. *J Carcinog Mutagen* 5: 1000165.
50. Venkitaraman AR (2001). Functions of BRCA1 and BRCA2 in the biological response to DNA damage. *J Cell Sci* 114(Pt 20): 3591-3598.
51. Hicklin DJ, Ellis LM (2005). Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 23(5): 1011-1027.
52. Marie SK, Shinjo SM (2011). Metabolism and brain cancer. *Clinics (Sao Paulo)* 66 Suppl 1: 33-43.

53. Letai AG. Diagnosing and exploiting cancer's addiction to blocks in apoptosis. *Nat Rev Cancer* 8(2): 121-132.
54. Bardeesy N, Cheng KH, Berger JH, Chu GC, Pahler J, Olson P, Hezel AF, Horner J, Lauwers GY, Hanahan D, DePinho RA (2006). Smad is dispensable for normal pancreas development yet critical in progression and tumor biology of pancreas cancer. *Genes Dev* 20(22): 3130-3146.
55. Fouad YA, Aanei C (2017). Revisiting the hallmarks of cancer. *Am J Cancer Res* 7(5): 1016-1036.
56. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A (2009). Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 30(7): 1073-1081.
57. Liberti MV, Locasale JW (2016). The warburg effect: how does it benefit cancer cells?. *Trends Biochem Sci* 41(3): 211-218.
58. Rastmanesh R, Hejazi J, Marotta F, Hara N (2014). Type 2 diabetes: a protective factor for prostate cancer? an overview of proposed mechanisms. *JBUON* 24(1): 227-232.
59. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, D'avanzo B, Boyle P (1994). A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. *Brit J Cancer* 70(5): 950.
60. Mızrak D (2015). Kanser hastası ve açlık. *Türk Onkoloji Dergisi* 30(3): 152-157.
61. Gristina V, Cupri MG, Torchio M, Mezzogori C, Cacciabue L, Danova M (2014). Diabetes and cancer: A critical appraisal of the pathogenetic and therapeutic links. *Biomed Rep* 3(2):131-136.
62. Rees A, Levy M, Lansdown A (2017). *Clinical endocrinology and diabetes at a glance*. John Wiley & Sons.
63. Hamamcıoğlu AC (2017). The role of oxidative stress and antioxidants in diabetes mellitus. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi* 12(1): 7-13.
64. Okutur SK (2015). İki eski dost: diyabet ve kanser. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 31(Ek sayı): 23-32.

65. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R (2009). Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 16(4): 1103-1123.
66. Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J* 38(5): 330-336.
67. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM, Anderson JL, Kimmel SE, Lee MT, Pirmohamed M, Wadelius M, Klein TE, Altman RB (2011). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther* 90(4): 625-629.
68. Jørgensen JOL, Møller L, Krag M, Billestrup N, Christiansen JS (2007). Effects of growth hormone on glucose and fat metabolism in human subjects. *Endocrin Metab Clin* 36(1): 75-87.
69. Ramalho-Santos J, Amaral S, Oliveira PJ (2008). Diabetes and the impairment of reproductive function: possible role of mitochondria and reactive oxygen species. *Curr Diabetes Rev* 4(1): 46-54.
70. Öntürk H, Özbek H (2007). Deneysel diyabet oluşturulması ve kan şekeri seviyesinin ölçülmesi. *Genel Tıp Derg* 17(4): 231-236.
71. Barnet DM, Krall LP (2005). The history of Diabetes. In: Mashimo H, May RJ, Kahn CR. eds. Editors. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Fourteenth edition. A Wolters Kluwer Company S: 1-17.
72. Nazaimoon WM, Ng ML, Khalid BA (1993). Fasting growth hormone levels in diabetes mellitus. *Ann Acad Med Singapore* 22(6): 861-863.
73. Setiawan VW, Matsuno RK, Lurie G, Wilkens LR, Carney ME, Henderson BE, Kolonel LN, Goodman MT (2012). Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Risk of Ovarian and Endometrial Cancer: The Multiethnic Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21(9): 1441-1449.
74. Fernandes JV, Cobucci RN, Jatobá CA, Fernandes TA, de Azevedo JW, de Araújo JM (2015). The role of the mediators of inflammation in cancer development. *Pathol Oncol Res* 21(3): 527-534.

75. Boonyaratanakornkit V, Pateetin P (2015). The role of ovarian sex steroids in metabolic homeostasis, obesity, and postmenopausal breast cancer: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Biomed Res Int* 2015: 140196.
76. Magnuson A, Fouts J, Foster M (2014). Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Horm Mol Biol Clin Investig* 21(1): 57-74.
77. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, Tenth Edition (Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology) 10th Edition, McGraw Hill Medical Books, page: 55.
78. Kim SH, Park MJ (2017). Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 22(3): 145-152.
79. Mauras N, O'brien KO, Welch S, Rini A, Helgeson K, Viera NE, Yergey AL (2000). Insulin-like growth factor I and growth hormone (GH) treatment in GH-deficient humans: differential effects on protein, glucose, lipid, and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 85(4): 1686-1694.
80. Guyton AC, Hall JE. Guyton, AC, Hall, JE (2006). Textbook of medical physiology 11th edition. Rio de.
81. Holt RI, Simpson HL, Sönksen PH (2003). The role of the growth hormone-insulin-like growth factor axis in glucose homeostasis. *Diabet Med* 20(1): 3-15.
82. Goode PS, Burgio KL, Locher JL, Roth DL, Umlauf MG, Richter HE, Varner RE, Lloyd LK (2003). Effect of behavioral training with or without pelvic floor electrical stimulation on stress incontinence in women: a randomized controlled trial. *JAMA* 290(3): 345-352.
83. Heald A, Stephens R, Gibson JM (2006). The insulin-like growth factor system and diabetes-an overview. *Diabetic Med* 23(1): 19-24.
84. Ranke MB (2005). Insulin-like growth factor-I treatment of growth disorders, diabetes mellitus and insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 16(4): 190-197.
85. Dunger DB, Ong KK, Sandhu MS (2003). Serum insulin-like growth factor-I levels and potential risk of type 2 diabetes. *Horm Res Paediat* 60(Suppl. 3):131-35.

86. Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, Berghuis B, van Dongen JW, Breuning MH, Snijders PJ, Rutten WP, Sandkuijl LA, Oostra BA, van Duijn CM, Heutink P (2001). A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat Genet* 28(3): 213-214.
87. Dunning BE, Foley JE, Ahrén B (2005). Alpha cell function in health and disease: influence of glucagon-like peptide-1. *Diabetologia* 48(9): 1700-1713.
88. Lai Y, Wang R, Chen X, Tang D, Hu Y, Cai J, Zhang Q, Hu H (2017). Emerging trends and new developments in monoclonal antibodies: A scientometric analysis (1980-2016). *Hum Vaccin Immunother* 13(6): 1388-1397.
89. Taborsky GJ (2010). The physiology of glucagon. *J Diabetes Sci Technol* 4(6): 1338-1344.
90. King P, Peacock I, Donnelly R (1999). The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 48(5): 643-648.
91. Ergin E, Akın S, Göktaşlar Z, Tekçe M, Aliustaoğlu, M (2014). Hastanemiz iç hastalıkları kliniğine başvuran diyabetik hastaların sosyokültürel durum ve tedavi sürecinin SF36 sağlık ölçeğiyle değerlendirilmesi 25(2): 133-137.
92. Soranna D, Scotti L, Zambon A, Bosetti C, Grassi G, Catapano A, La Vecchia C, Mancina G, Corrao G (2012). Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. *The Oncologist* 17(6): 813-822.
93. Thakkar N, Aronis KN, Vamvini MT, Shields K, Mantzoros CS (2013). Metformin and sulfonylureas in relation to cancer risk in type ii diabetes patients: a meta-analysis using primary data of published studies. *Metab Clin Exp* 62(7): 922-934.
94. Yang X, So WY, Ma RCW, Yu LWY, Ko GTC, Kong APS, Ng VWS, Luk AOY, Ozaki R, Tong PCY, Chow CC, Chan JCN (2010). Use of sulphonylurea and cancer in type 2 diabetes—The Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Res Clin Pract* 90(3): 343-351.
95. Monami M, Lamanna C, Balzi D, Marchionni N, Manucci E (2009). Sulphonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetol* 46(4): 279-284.

96. Baur DM, Klotsche J, Hamnvik OPR, Sievers C, Pieper L, Wittchen HU, Stalla GK, Schmid RM, Kales SN, Mantzoros CS (2010). Type 2 diabetes mellitus and medications for type 2 diabetes mellitus are associated with risk for and mortality from cancer in a German primary care cohort. *Metabolism* 60(10): 1363-1371.
97. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA (2006). Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 29(2): 254-258.
98. Sun GEC, Kashyap SR, Nasr C (2014). Diabetes therapy and cancer risk: Where do we stand when treating patients? *Clev Clin J Med* 81(10): 620-628.
99. Landman GWD, Kleefstra N, Hateren KJJV, Groenier KH, Gans ROB, Bilo HJG (2010). Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 33(2): 322-326.
100. Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BMH, Dunn BK, Ford L, Censi AD, Szabo E(2014). Metformin and cancer risk and mortality: a systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders. *Cancer Prev Res (Phila)* 7(9): 867-885.
101. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, Sawicki PT (2009). Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: A cohort study. *Diabetologia*. 52(9): 1732-1744.
102. Colhoun HM (2009). Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: A study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 52(9): 1755-1765.
103. Currie J, Poole CD, Gale EAM (2009). The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52(9): 1766-1777.
104. Rutier R, Visser LE, van Herk-Sukel MPP, Coebergh JWW, Heak HR, Geelhoed-Duijvestijn PH, Straus SMJM, Herings RMC, Stricker BHC (2011). Risk of cancer in patients on insulin glargine and other insulin analogues in comparison with those on human insulin: results from a large population-based follow-up study. *Diabetologia* 55(1): 51-62.

105. Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, Werner H (2009). Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. *Diabetes Metab Res Rev* 25(1): 41-49.
106. Bosetti C, Rosato V, Buniato D, Zambon A, Vecchie CL, Coorao G (2012). Cancer risk for patients using thiazolidinediones for type 2 diabetes: A meta-analysis. *The Oncologist* 18(2): 148-156.
107. Colmers IN, Bowker SL, Johnson JA (2012). Thiazolidinedione use and cancer incidence in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 38(6): 475-484.
108. Lin HC, Hsu YT, Kachingwe BH, Hsu CY, Uang YS, Wang LH (2014). Dose effect of thiazolidinedione on cancer risk in type 2 diabetes mellitus patients: A six-year population-based cohort study. *J Clin Pharm Ther* 39(4): 354-360.
109. Li D, Yeung SCJ, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL (2009). Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 137(2): 482-488.
110. Tseng CH (2011). Diabetes and risk of bladder cancer: A study using the National Health Insurance database in Taiwan. *Diabetologia* 54(8): 2009-2015.
111. Tseng CH, Lee KY, Tseng FH (2015). An updated review on cancer risk associated with incretin mimetics and enhancers. *J Environ Sci Heal C* 33(1): 67-124.
112. Nomiya T, Kowanami T, Irie S, Hamaguchi Y, Terawaki Y, Murase K, Tsutsumi Y, Nagaishi R, Tanabe M, Morinaga H, Tanaka T, Mizoguchi M, Nabeshima K, Tanaka M, Yanase T (2014). Exendin-4, a GLP-1 Receptor agonist, attenuates prostate cancer growth. *Diabetes* 63(11): 3891-3905.
113. Ligumsky H, Wolf I, Israeli S, Haimsohn M, Ferber S, Karasik A, Kaufman B, Rubinek T (2012). The peptide-hormone glucagon-like peptide-1 activates cAMP and inhibits growth of breast cancer cells. *Breast Cancer Res Tr* 132(2): 449-461.
114. Türkiye Halk sağlığı Kurumu. Erişkin diyabetli bireyler için eğitimci rehberi. Sağlık Bakanlığı yayınları No: 5. Koza Basım yayın Dağıtım. 2014: 7-10.

115. O'Reilly CA. (2005). Managing the care of patients with Diabetes in the Home Care Setting. *Diabetes Spectr*, 18(3): 162-166.
116. Karaca Sivrikaya S, & Ergüney S (2009). The Effect of Planned Education Given to The Patients with Type-2 Diabetes Mellitus on The Attitudes, Well-Being and Metabolic Control Variables of The Patients. *Diyabet, Obezite ve Hipertansiyonda Hemşirelik Forumu Dergisi*, 1(2): 40-49.
117. O'Reilly CA, (2005). Managing the care of patients with Diabetes in the Home Care Setting. *Diabetes Spectr*, 18(3): 162-166.
118. Leak A, Davis ED, Houchin LB, Mabrey M (2009). Diabetes management and self-care education for hospitalized patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs* 13(2): 205-210.
119. Önmez A (2017). Diabetes mellitus'ta mikrovasküler komplikasyonların yönetimi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 7(2): 117-119.
120. Baykal A, Kapucu S (2015). Tip 2 diyabetes mellituslu hastaların tedavilerine uyumlarının değerlendirilmesi. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2(2): 44-58.
121. Dąbrowski M, Szymańska-Garbacz E, Miszczyszyn Z, Dereziński T, Czupryniak L (2016). Risk factors for cancer development in type 2 diabetes: A retrospective case-control study. *BMC Cancer* 16(1): 785.
122. He X, Shi L, Wu J (2017). Retrospective database analysis of cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus in China. *Curr Med Res Opin* 34(6):1089-1098.
123. WONCA EUROPE 2011 Ed. [Online] <https://www.woncaeurope.org/sites/default/files/documents/Definition%203rd%20ed%202011%20with%20revised%20wonca%20tree.pdf> [Accessed 19 April 2019].
124. Özdemir Ü, Taşçı S (2013). Kronik hastalıklarda psikososyal sorunlar ve bakım. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 1(1): 57-72.

125. Zuhur Ş (2017). Türkiye’de kronik hastalık yönetiminde hemşirelik modellerinin kullanımı: sistematik derleme. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi* 19(2): 57-74.
126. Cypress M [Online] <https://doctorlib.info/medical/childs-guide-diabetes-care/33.html> [Accessed 19 March 2019].
127. Sun G, Kashyap SR (2011). Cancer risk in type 2 diabetes mellitus: metabolic links and therapeutic considerations. *J Nutr Metab*, 2011: 708183.
128. ICD-10 Version 2010 [Online] <https://icd.who.int/browse10/2010/en> [Accessed 15 May 2015].
129. Lipscombe LL, Goodwin PJ, Zinman B, McLaughlin JR, Hux JE (2008). Impact of diabetes on survival after breast cancer. *Breast Cancer Res Tr* 109(2): 389-395.
130. Stocks T, Rapp K, Bjørge T, Manjer J, Ulmer H, Selmer R, Lukanova A, Johansen D, Concin H, Tretli S, Hallmans G, Jonsson H, Stattin P (2009). Blood glucose and risk of incident and fatal cancer in the metabolic syndrome and cancer project (me-can): Analysis of six prospective cohorts. *PLoS Med* 6(12): e1000201.
131. Vasić L (2007). Locally advanced non-small cell lung cancer: prognostic factors in pretreatment: disease stage, tumor histopathological features, patient-related factors. *Arch Oncol* 15(1-2): 19-23.
132. Sperti C, Pasquali C, Chierichetti F, Ferronato A, Decet G, Pedrazzoli S (2003). 18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for predicting the lives of patients with pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 7(8): 953-59.
133. Shonka NA, Anderson JR, Panwalkar AW, Reed EC, Steen PD, Ganti AK (2006). The effect of diabetes mellitus on colon cancer epidemiology and its results. *Med Oncol* 23(4): 515-519.
134. Valery PC, Coory M, Stirling J, Green AC (2006). A paired cohort study of cancer diagnosis, treatment and survival in indigenous and non-native Australians. *Lancet* 367 (9525): 1842-1848.

135. Park SM, Lim MK, Shin SA, Yun YH (2006). The effect of prediagnosis, alcohol, obesity and insulin resistance on survival in male cancer patients: National Health Insurance Institution Study. *J Clin Oncol* 24(31): 5017-5024.
136. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, 2007 [Online] <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf> [Accessed 23 March 2019].
137. Garcia M, Jemal A, Ward EM, Center MM, Hao Y, Siegel RL, Thun MJ: Global Cancer Facts & Figures 2007. [Online] <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/global-cancer-facts-and-figures/global-cancer-facts-and-figures-2007.pdf> [Accessed 25 April 2019].
138. Müftüoğlu M (2003). DNA tamiri ve erken yaşlanma sendromları. *Türk J Biochem.* 28(1): 20-24.
139. Huo TI, Wu JC, Lui WY, Huang YH, Lee PC, Chiang JH, Chang FY, Lee SD (2004). Different mechanisms and prognostic effects of diabetes mellitus in patients with hepatocellular carcinoma undergoing surgical and non-surgical treatment. *Am J Gastroenterol* 99(8): 1479-1487.
140. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, Mayer RJ, Macdonald JS, Benson AB, Fuchs CS (2003). The effect of diabetes mellitus on the results of patients with colon cancer. *J Clin Oncol* 21(3): 433-440.
141. Ikeda Y, Shimada M, Hasegawa H, Gion T, Kajiyama K, Shirabe K, Yanaga K, Takenaka K, Sugimachi K (1998). Prognosis of hepatocellular carcinoma with diabetes mellitus after hepatic resection. *Hepatology* 27(6): 1567-1571.
142. Fujiwara M, Kodera Y, Misawa K, Kinoshita M, Kinoshita T, Miura S, Ohashi N, Nakayama G, Koike M, Nakao A (2008). Long-term outcomes of early-stage gastric carcinoma patients treated with laparoscopy-assisted surgery. *J Am Coll Surg* 206(1): 138.
143. Polodnak AP (2006). Risk of death after diagnosis of comorbid diabetes mellitus and colorectal cancer: a population-based study. *Cancer Detect Prev.* 30(5): 466-472.

144. Dorak MT, Karpuzoğlu E (2012). Gender differences in cancer susceptibility: An inadequately addressed issue. *Front Genet* 28(3): 268.
145. Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K, Fairley LL, Boniol M, Zheng T, Zhang Y, Pasterk M, Smans M, Curado M P, Mullie P, Gandini S, Bota M, Bolli GB, Rosenstock J, Autier P (2012). Diabetes and breast cancer risk: A meta-analysis. *Br J Cancer* 107(9): 1608-1617.
146. Liao S, Li J, Wei W, Wang L, Zhang Y, Li J, Wang C, Sun S (2011). Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev* 12(4): 1061-1065.
147. Poll-Franse LV, Houterman S, Janssen-Heijnen, ML, Dercksen MW, Coebergh JW, Haak HR (2007). Less aggressive treatment and overall survival in cancer patients with diabetes: a large population-based analysis. *Int J Cancer* 120(9): 1986-1992.
148. Du W, Simon MS (2005). Racial inequality in the treatment and survival of women with stage I-III breast cancer in a large academic medical center in Detroit. *Breast Cancer Res Therapy* 91(3): 243-248.
149. Aschebrook-Kilfoy B, Sabra MM, Brenner A, Moore SC, Ron, E, Schatzkin A, Ward MH et al (2011). Diabetes and thyroid cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Thyroid* 21(9): 957-963.
150. Hall GC, Roberts M, Boulis M, Mo J, Macrae KD (2005). Diabetes and the risk of lung cancer. *Diabetes Care* 28(3): 590-594.
151. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P (2003). The effect of comorbidity on lung cancer survival. *Int J Cancer* 103(6): 792-802.
152. Teng JA, Wu SG, Chen JX, Li Q, Peng F, Zhu Z, Qin J, He ZH (2016). The activation of ERK1/2 and JNK MAPK signaling by insulin/IGF-1 is responsible for the development of colon cancer with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 11(2): e0149822.
153. Rastmanesh R, Hejazi J, Marotta F, Hara N (2014). Type 2 diabetes: A protective factor for prostate cancer? An overview of proposed mechanisms. *Clin Genitourin Cancer* 12(3): 143-148.

154. Onitilo AA, Berg RL, Engel JM, Stankowski RV, Glurich I, Williams GM, Doi SAR (2013). Prostate cancer risk in pre-diabetic men: A matched cohort study. *Clin Med Res.* 11(4): 201–209.
155. Cvitkovic L, Sokolic L, Pavlic-Renar I, Rocic B (2001). Prostate specific antigen and type 2 diabetes: A preliminary report. *Diabetologia Croatica* 30(4): 121-124.
156. Noto H, Tsujimoto T, Sasazuki T, Noda M (2011). Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract* 17(4): 616-628.
157. Ogunleye AA, Ogston SA, Morris AD, Evans JM (2009). A cohort study of the risk of cancer associated with type 2 diabetes. *Br J Cancer* 101(7): 1199-1201.
158. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, Yee D (2010). Diabetes and cancer. *Diabetes Care* 33(7): 1674-1685.
159. Currie CJ, Poole CD, Jenkins-Jones S, Gale EAM, Johnson JA, Morgan CLI (2012). Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 35(2): 299-304.
160. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, Wolff AC, Brancati FL (2008). Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 300(23): 2754-2764.
161. Wu AH, Kurian AW, Kwan ML, John EM, Lu Y, Keegan TH, Gomez SL, Cheng I, Shariff-Marco S, Caan BJ, Lee VS, Sullivan-Halley J, Tseng CC, Bernstein L, Sposto R, Vigen C (2015). Diabetes and other comorbidities in breast cancer survival by race/ethnicity: the California Breast Cancer Survivorship Consortium (CBCSC). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 24(2): 361-368.
162. Tabassum I, Mahmood H, Faheem M (2016). Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for female breast cancer in Pakistan. *Asian Pac J Cancer* 17(7): 3255-3258.
163. Coughlin SS, Calle EE, Terrace LR, Petrelli J, Thun MJ (2004). Diabetes mellitus as an estimator of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 159(12): 1160-1167.

164. Kuriki K, Hirose K, Tajima K (2007). Diabetes and cancer risk for all specific regions between Japanese women and men. *Eur J Cancer Prev* 16(1): 83-89.
165. Rousseau MC, Parent ME, Pollak MN, Siemiatycki J (2006). Diabetes mellitus and cancer risk in a population-based case control study among men in Montreal. Canada. *Int J Cancer* 118(8): 2105-2109.
166. Hu FB, Manson JE, Liu S, Hunter D, Colditz GA, Michels KB, Speizer FE, Giovannucci E (1999). Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 91(8): 542-547.
167. Weiderpass E, Gridley G, Persson I, Nyren O, Ekbom A, Adami HO (1997). Risk of endometrial and breast cancer in patients with diabetes mellitus. *Int J Cancer* 71(3): 360-363.
168. Chow WH, Gridley G, Nyren O, Linet MS, Ekbom A, Fraumeni JF, Adami HO (1995). Risk of pancreatic cancer following diabetes mellitus: A nationwide cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 87(12): 930-931.
169. Yerrabothala S, Shaaban H, Capo G, Maroules M, Debari VA (2014). The impact of diabetes mellitus on breast cancer outcomes: A single center retrospective study. *Pathol Oncol Res* 20(1): 209-214.
170. Yeh HC, Platz EA, Wang NY, Visvanathan K, Helzlsouer KJ, Brancati FL (2012). A prospective study of the associations between treated diabetes and cancer outcomes. *Diabetes Care* 35(1):113-18.
171. Sabatino SA, Thompson TD, Wu XC, Fleming ST, Kimmick GG, Trentham-Dietz A, Cress R, Anderson RT (2014). The influence of diabetes severity on receipt of guideline-concordant treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Tr* 146(1): 199-209.
172. Gold HT, Makarem N, Nicholson JM, Parekh N (2014). Treatment and outcomes in diabetic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Tr* 143(3): 551-570.
173. Chen WW, Shao YY, Shau WY, Lin ZZ, Lu YS, Chen HM, Kuo RN, Cheng AL, Lai MS (2012). The impact of diabetes mellitus on prognosis of early breast cancer in Asia. *Oncologist* 17(4): 485-491.

174. Gill KS, Muntner P, Lafayette RA, Petersen J, Fink JC, Gilbertson DT, Bradbury BD (2013). Red blood cell transfusion use in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 28(6): 1504-1515.
175. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM (1992). Insulin resistance and cigarette smoking. *The Lancet* 339(8802): 1128-1130.
176. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H (1997). Effects of smoking on the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus: replication and extension in a Japanese cohort of male employees. *Am J Epidemiol* 145(2): 103-109.
177. Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC (1995). Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ* 310(6979): 555-559.
178. Kurishima K, Watanabe H, Ishikawa H, Satoh H, Nobuyuki H (2017). The survival of patients with lung cancer and diabetes mellitus. *Mol Clin Oncol* 6(6): 907-910.
179. Shimoyama S (2013). Diabetes mellitus carries a risk of gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 19(40): 6902-6910.
180. Tseng CH (2013). Diabetes, insulin use, and gastric cancer: A population-based analysis of the Taiwanese. *J Clin Gastrol* 47(6): 60-64.
181. Sekikawa A, Fukui H, Maruo T, Tsumura T, Okabe Y, Osaki Y (2014). Diabetes mellitus increases the risk of early gastric cancer development. *Eur J Cancer* 50(12): 2065-2071.
182. Sürmelioglu A, Tilki M, Birsen O, Bağcı P (2017). İyot eksikliğine bağlı endemik bir bölgede yapılan guatr ameliyatlarında tiroid karsinomu sıklığı ve hücre tipleri. *Haydarpasa Numune Med J* 57(3): 161-166.
183. Seo YG, Choi HC, An AR, Park DJ, Lee KE, Park SK, Hwang Y, Cho B (2017). The association between type 2 diabetes mellitus and thyroid cancer. *J Diabetes Res* 2017: 1-8.

184. Shih SR, Chiu WY, Chang TC, Tseng CH (2012). Diabetes and thyroid cancer risk: literature review. *Exp Diabetes Res* 2012: 1-7.
185. Tramontano D, Cushing GW, Moses AC, Ingbar, SH (1986). Insulin-like growth factor-i stimulates the growth of rat thyroid cells in culture and synergizes the stimulation of dna synthesis induced by tsh and graves'-igg. *Endocrinology* 119(2): 940-942.
186. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njølstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J (2011). Diabetes mellitus, fasting glucose and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 364(9): 829-841.
187. Rousseau MC, Parent ME, Pollak MN, Siemiatycki J (2006). Diabetes mellitus and cancer risk in a population-based case control study among men in Montreal, Canada. *Int J Cancer* 118(8): 2105-2109.
188. Wideroff L, Gridley G, Møller M, Chow WH, Linet M, Keehn S (1997). Cancer incidence in a group of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 89(18): 1360-1365.
189. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB (2005). Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population-based case control study. *Gut* 54(4): 533-539.
190. Mantovani A, Targher G (2017). Type 2 diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: spotlight on nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Transl Med* 5(13): 270.
191. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F (2006). The relationship between diabetes and hepatocellular carcinoma: A systematic review of epidemiological evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4(3): 369-380.
192. Wang P, Kang D, Cao W, Wang Y, Liu Z (2012). Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 28(2): 109-122.

193. Jiralerspong S, Kim ES, Dong W, Feng L, Hortobagyi GN, Giordano SH (2013). Obesity, diabetes, and survival outcomes in a large cohort of early-stage breast cancer patients. *Ann Oncol* 24(10): 2506-2514.
194. Srokowski TP, Fang S, Hortobagyi GN, Giordano SH (2009). Impact of diabetes mellitus on complications and outcomes of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 27(13): 2170-2176.
195. Shao S, Gill AA, Zahm SH, Jatoi I, Shriver CD, McGlynn KA, Zhua K (2018). Diabetes and overall survival among breast cancer patients in the US military health system, *Cancer Epidem Biomar* 27(1): 50-57.



10. EKLER

10.1. Ek 1. Hasta Bilgi Formu

HASTA BİLGİ FORMU

I. SOSYODEMOGRAFIK ÖZELLİKLER

1. Yaş:

2. Cinsiyeti: () Kadın () Erkek

II. KANSERE İLİŞKİN ÖZELLİKLER

3. Kanseri Türü:.....

() Gastrointestinal Sistem Kanseri (Kolorektal, pankreas, mide, karaciğer)

() Genitoüriner Sistem Kanseri (Over, testis, mesane, prostat)

() Meme Kanseri

() Akciğer Kanseri

() Primeri bilinmeyen

4. Kanseri Süresi: () 1 yıldan az () 1-5 yıl () 6-10 yıl () 11 yıl ve üzeri

III. DİYABETE İLİŞKİN ÖZELLİKLER

5. Diyabet Süresi: () 1 yıldan az () 1-5 yıl () 6-10 yıl () 11 yıl ve üzeri

10.2. Ek 2. Hasta Bilgi Ekranı

1	İDOK *	KOSRAP *	HNO *	ADI *	SOYAD *	CNSNE *	YAS *	İLK TAARH *	DNYARET TARH *	MEHİR GİRİŞ *	YL DNYARET *	YL DNYARET 2 *	DNYARET *	YL KANSER (RAZİYİ) *	YL KANSER (SANTİMA) *	KANSERE GÖRE DNYARET *
2 V	C34	C30	U000000	ADI	SOYAD	K	45	04/04/2006	21/02/2007	12/51/2005	-115	-	-	9 YIL 8 AY 18 GÜN	975	-10/88
3 V	C34	C30	U000000	ADI	SOYAD	K	49	13/06/2006	17/03/2007	12/51/2005	-120	-	-	9 YIL 8 AY 29 GÜN	956	-10/77
4 V	C34	C18	U000000	ADI	SOYAD	E	59	02/08/2006	26/01/2007	12/51/2005	-107	-	-	9 YIL 4 AY 29 GÜN	942	-10/69
5 V	C31.2	C31	U000000	ADI	SOYAD	E	57	27/09/2006	21/12/2006	12/51/2005	-498	-	-	3 YIL 3 AY 4 GÜN	927	-10/24
6 V	C73	C73	U000000	ADI	SOYAD	K	51	31/05/2007	21/02/2007	12/51/2005	-115	-	-	8 YIL 7 AY 0 GÜN	859	-4/34
7 V	C73	C73	U000000	ADI	SOYAD	K	59	27/03/2007	20/12/2006	12/51/2005	-497	-	-	8 YIL 9 AY 4 GÜN	877	-4/34
8 V	C32.1	C32	U000000	ADI	SOYAD	E	53	07/01/2006	07/04/2006	12/51/2005	-425	-	-	9 YIL 5 AY 24 GÜN	949	-4/34
9 V	C32.1	C32	U000000	ADI	SOYAD	K	71	10/10/2006	10/02/2006	12/51/2005	089	-	+	10 YIL 2 AY 13 GÜN	1021	-4/32
10 V	C34.1	C31	U000000	ADI	SOYAD	K	70	23/01/2007	17/03/2006	12/51/2005	-421	-	-	8 YIL 11 AY 8 GÜN	894	-4/35
11 V	C30	C20	U000000	ADI	SOYAD	K	60	05/01/2006	14/01/2005	12/51/2005	096	-	+	9 YIL 11 AY 26 GÜN	999	-4/03
12 V	C73	C73	U000000	ADI	SOYAD	K	47	22/04/2008	24/02/2007	12/51/2005	-115	-	-	7 YIL 8 AY 9 GÜN	770	-4/85
13 V	C73	C73	U000000	ADI	SOYAD	E	54	03/05/2008	09/03/2007	12/51/2005	-119	-	-	7 YIL 7 AY 28 GÜN	767	-4/85
14 V	C35.3	C35	U000000	ADI	SOYAD	K	42	05/06/2006	10/04/2005	12/51/2005	073	-	+	9 YIL 5 AY 22 GÜN	957	-4/84
15 V	C34	C30	U000000	ADI	SOYAD	K	75	10/04/2008	04/02/2007	12/51/2005	-11	-	-	9 YIL 5 AY 13 GÜN	771	-4/81
16 V	C31.3	C37	U000000	ADI	SOYAD	E	57	13/06/2006	13/02/2005	12/51/2005	088	-	+	9 YIL 5 AY 18 GÜN	956	-4/88
17 V	C34	C30	U000000	ADI	SOYAD	K	71	14/03/2007	02/11/2005	12/51/2005	016	-	+	8 YIL 9 AY 17 GÜN	861	-4/84
18 V	C32.1	C32	U000000	ADI	SOYAD	E	30	16/02/2006	07/10/2004	12/51/2005	125	-	+	9 YIL 10 AY 15 GÜN	988	-4/83
19 V	C34	C34	U000000	ADI	SOYAD	K	60	22/06/2007	05/01/2006	12/51/2005	-400	-	-	8 YIL 6 AY 9 GÜN	853	-4/55
20 V	C34.1	C34	U000000	ADI	SOYAD	K	63	04/12/2007	15/05/2006	12/51/2005	-446	-	-	8 YIL 8 AY 27 GÜN	868	-4/54
21 V	C31.2	C31	U000000	ADI	SOYAD	E	52	13/03/2006	17/09/2004	12/51/2005	129	-	+	9 YIL 9 AY 18 GÜN	981	-4/52
22 V	C33.8	C33	U000000	ADI	SOYAD	K	70	27/11/2007	05/05/2006	12/51/2005	-435	-	-	8 YIL 1 AY 4 GÜN	810	-4/44
23 V	C44.3	C44	U000000	ADI	SOYAD	E	76	20/11/2006	06/04/2005	12/51/2005	014	-	+	9 YIL 1 AY 11 GÜN	912	-4/38
24 V	C34	C30	U000000	ADI	SOYAD	K	45	11/11/2008	02/03/2007	12/51/2005	-117	-	-	7 YIL 1 AY 20 GÜN	714	-4/31
25 V	C73	C73	U000000	ADI	SOYAD	K	54	03/11/2006	10/02/2005	12/51/2005	089	-	+	9 YIL 1 AY 28 GÜN	916	-4/28
26 V	C34	C30	U000000	ADI	SOYAD	K	51	22/01/2008	17/03/2006	12/51/2005	-421	-	-	7 YIL 11 AY 9 GÜN	795	-4/25
27 V	C73	C73	U000000	ADI	SOYAD	K	57	23/12/2006	13/01/2004	12/51/2005	196	-	+	10 YIL 0 AY 8 GÜN	1003	-4/06
28 V	C34	C30	U000000	ADI	SOYAD	K	46	15/10/2007	15/03/2006	12/51/2005	029	-	+	8 YIL 8 AY 16 GÜN	822	-3/92
29 V	C73	C73	U000000	ADI	SOYAD	K	56	20/12/2006	13/11/2004	12/51/2005	133	-	-	9 YIL 8 AY 11 GÜN	904	-3/94
30 V	C34	C34	U000000	ADI	SOYAD	K	63	07/10/2008	17/09/2006	12/51/2005	-463	-	-	7 YIL 2 AY 24 GÜN	724	-3/87
31 V	C73	C73	U000000	ADI	SOYAD	K	33	20/05/2006	23/03/2007	12/51/2005	-124	-	-	6 YIL 7 AY 11 GÜN	662	-3/86
32 V	C34	C30	U000000	ADI	SOYAD	K	69	08/08/2006	27/05/2004	12/51/2005	16	-	+	9 YIL 4 AY 23 GÜN	940	-3/81
33 V	C73	C73	U000000	ADI	SOYAD	K	51	13/11/2008	11/09/2006	12/51/2005	-461	-	-	7 YIL 1 AY 18 GÜN	713	-3/75
34 V	C73	C73	U000000	ADI	SOYAD	K	63	15/03/2007	24/11/2004	12/51/2005	11	-	+	8 YIL 5 AY 16 GÜN	880	-3/77
35 V	C34	C34	U000000	ADI	SOYAD	K	50	21/01/2008	26/03/2006	12/51/2005	-423	-	-	7 YIL 5 AY 10 GÜN	745	-3/68
36 V	C32.3	C32	U000000	ADI	SOYAD	E	54	13/03/2006	20/10/2003	12/51/2005	238	-	+	9 YIL 9 AY 18 GÜN	981	-3/63
37 V	C34	C30	U000000	ADI	SOYAD	K	66	20/11/2006	23/06/2004	12/51/2005	152	-	+	3 YIL 1 AY 3 GÜN	610	-3/58
38 V	C11.0	C11	U000000	ADI	SOYAD	E	55	15/09/2006	26/03/2004	12/51/2005	177	-	+	9 YIL 3 AY 16 GÜN	930	-3/53
39 V	C36.7	C36	U000000	ADI	SOYAD	E	65	10/09/2008	02/02/2006	12/51/2005	-409	-	-	7 YIL 3 AY 27 GÜN	731	-3/4

10.3. Ek 3. Kurum İzni



T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
FARABI HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİ



Konu : Tez Çalışması Hk.

Sayın Gürkan ERDOĞAN
KTÜ Hemşirelik Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi
(Tonya Meslek Yüksek Okulu Müdür Yardımcısı)

İlgi: 09.06.2016 tarihli ve 2016-4449 EBYS no'lu dilekçeniz.

İlgide kayıtlı dilekçenizde konu edilen “**Tip 2 Diyabet ve Kanseri Riski**” adlı tez çalışmanız için talep edilen fiziki ve elektronik hasta dosyalarının incelenebilmesi için Etik Kurulu kararı gerekmektedir. Bu konudaki Etik Kurulu kararının Başhekimliğimize ibraz edilmesi halinde talebiniz ile ilgili gerekli işlemler yapılacaktır.

Bilgilerinize ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Halil KAVGACI
Başhekim

11. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KTÜ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL
BAŞKANLIĞI

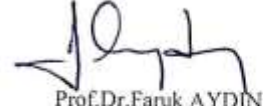
Sayı : 24237859- 558
Konu: Etik kurul onay belgesi

13/10/2016

Sayın; Doç.Dr.Sevilay HİNTİSTAN
İç Hastalıkları Hemşireliği ABD.

"Tıp 2 Diyabetin Kanseri Gelişimi Üzerine Etkisinin Belirlenmesi" başlıklı etik kurul
2016/118 no.lu çalışması raporör ve etik kurul görüşleri doğrultusunda; tıbbi etik açıdan
uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilginizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Faruk AYDIN
Etik kurul Başkanı

Ek: 1 adet onay belgesi

**KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU**

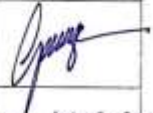
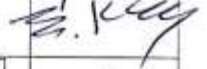
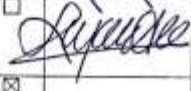
BASVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Tip 2 Diyabetin Kanser Gelişimi Üzerine Etkisinin Belirlenmesi"		
	ARAŞTIRMANIN PROTOKOL/PLAN KODU	2016/ 118		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Sevilay HİNTİSTAN		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları Hemşireliği		
	TEZ SAHİBİ/DİĞER ARAŞTIRICILAR, UNVANI/ADI/SOYADI	Yük.Lis.Öğr.Gürkan ERDOĞAN		
	DESTEKLEYİCİ			
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	TEZ ☒ AKADEMİK AMAÇLI ☐		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		

**KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU**

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2	Tarih: 10/10/2016
	Doç.Dr.Sevilay HİNTİSTAN'ın sorumluluğunda yürütülmesi planlanan Yük.Lis.Öğr.Gürkan ERDOĞAN'a ait "Tip 2 Diyabetin Kansere Gelişimi Üzerine Etkisinin Belirlenmesi" başlıklı 2016/118 no.lu ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma/tez başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına; toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU	
CALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Faruk AYDIN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof.Dr.Faruk AYDIN Başkan:	Tıbbi Mikrobiyoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	İZİMLİ
Prof.Dr.Gamze ÇAN Başkan Yrd.	Halk Sağlığı	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.S.Cafer KARAHAN Üye:	Tıbbi Biyokimya	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.S. Murat KESİM Raportör:	Farmakoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Yılmaz BÜLBÜL Üye:	Göğüs Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr. Murat LİVAOĞLU Üye:	Plastik, Rekonstr. ve Estetik Cerr.	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Şafak ERSÖZ Üye:	Patoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr. Evrim Ö. KARAGÖZEL Üye:	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	İZİMLİ
Prof.Dr.Murat ÇAKIR Üye:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

12. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı : Gürkan ERDOĞAN
Uyruğu : T.C.
Doğum Tarihi ve Yeri : 10.01.1987 / Diyarbakır
Medeni Hali : Evli
Telefon : 0226 815 5646 (Dahili: 5646)
E-Posta : gurkan_erdogan@hotmail.com
Yazışma Adresi : Yalova Üniversitesi Termal Meslek Yüksekokulu,
Termal / YALOVA

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans	Balıkesir Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu	2010
Lise	Milli Piyango Anadolu Lisesi	2005

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİM

Görevi	Kurum	Süre
Öğretim Görevlisi	KTÜ Tonya Meslek Yüksekokulu	2015-2017
Öğretim Görevlisi	Yalova Üniversitesi Termal Meslek Yüksekokulu	2017-

YABANCI DİL

İngilizce : YÖKDİL 80

YAYINLARI/BİLDİRİLER

1. Can Ş, Avçin E, Kocağa F, **Erdoğan G** (2018). The effect of telenursing practices. International Conference on Data Science and Applications, Yalova, 4-7 Ekim 2018, 27-28.

2. Avçin E, **Erdoğan G**, Can Ş, Kocağa F (2017). Sağlık alanında öğrenim gören birinci ve ikinci sınıf üniversite öğrencilerinin kan bağışı hakkındaki bilgi, tutum ve davranışlarının karşılaştırılması. 4. Ulusal Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulları Sempozyumu, İstanbul, 15-18 Kasım 2017, 16.

3. Avçin E, Can Ş, Kocağa F, **Erdoğan G** (2017). Sağlık Alanı ve sağlık alanı dışında öğrenim gören kız öğrencilerin meme kanseri ve KKMM hakkındaki bilgi düzeylerinin ve uygulama durumlarının karşılaştırılması. 5. Uluslararası 16. Ulusal Hemşirelik Kongresi, Ankara, 5-8 Kasım 2017, 128.

