

T.C.
İSTANBUL OKAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

MEME KANSERİNİN OBEZİTE VE HİPERGLİSEMİ İLE
OLAN İLİŞKİSİ ÜZERİNE RETROSPEKTİF BİR
ARAŞTIRMA

Duygu GÜNDÜZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet AKMAN

İSTANBUL, Aralık 2021

T.C.
İSTANBUL OKAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

MEME KANSERİNİN OBEZİTE VE HİPERGLİSEMİ İLE
OLAN İLİŞKİSİ ÜZERİNE RETROSPEKTİF BİR
ARAŞTIRMA

Duygu GÜNDÜZ
(174006049)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet AKMAN

İSTANBUL, Aralık 2021

T.C
OKAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ DEKANLIĞI

- “ Oyçokluğu veya oybirliği durumlarında “düzeltme” veya “red” kararı veren jüri üyeleri ittifak hali dışında kişisel öneri ve görüşlerini burada kendilerine ayrılan yere yazarlar. Belirtilecek açıklamalar için ayrılan yerlerin yeterli olmaması durumunda formun arka yüzü veya ek bir kâğıt da kullanılabilir.

Y Ü K S E K L İ S A N S
T E Z O N A Y I

ÖĞRENCİNİN

Adı ve Soyadı : Duygu Gündüz
Anabilim/Bilim Dalı : Beslenme ve Diyetetik
Danışman : Doç. Dr. MEHMET AKMAN

Öğrenci No : 174006049
Tez Savunma Tarihi : 07.01.2022
Tez Savunma Saati : 10.00

Tez Konusu : Meme Kanserinin Obezite ve Hiperglisemi ile Olan İlişkisi Üzerine Retrospektif Bir Araştırma

TEZ SAVUNMA SINAVI, Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği'nin 28.Maddesi uyarınca yapılmış, sorulan sorulara alınan cevaplar sonunda adayın tezinin Kabul ne OYBİRLİĞİYLE karar verilmiştir.

JÜRI ÜYESİ	KANAATI (KABUL/RED/ DÜZELTME)	İMZA
Doç. Dr. MEHMET AKMAN (Beykent Üniversitesi)	KABUL	
Dr. Öğr. Üyesi Aylin SEYLA M KÜŞÜMLER (İstanbul Okan Üniversitesi)		
Doç. Dr. Hande Öngün Yılmaz (İstanbul Okan Üniversitesi)	Kabul	

YEDEK JÜRI ÜYESİ	KANAATI (KABUL/RED/ DÜZELTME)	İMZA
Dr. Öğr. Üyesi Şule Şakar (İst. Arel Üniversitesi)	Kabul	
Dr. Öğr. Üyesi Burcu Ateş Özcan (İstanbul Okan Üniversitesi)		

ÖNSÖZ

Tez çalışma sürecimde hoşgörölü ve sabırlı davranan, yüksek lisans eğitimim boyunca tüm destekleriyle akademik açıdan gelişim sürecime destek veren tez danışmanım Beykent Üniversitesi Beslenme Ve Diyetetik Bölümü Bölüm Başkanı Doç. Dr. Mehmet AKMAN'a

Çalışmanın Okan Üniversitesi Hastanesi'nde yapılmasına katkı sağlayan ve en başından beri yol göstererek tezimin içeriğinin gelişmesine destek olan Okan Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü hekimlerinden Dr. Öğr. Üyesi Taner KIVILCIM'A

Tez konumun fikir aşamasında bana destek olan hocam Uzm. Dyt. Ahmet Murat GÜNAL'a

Bu süreçte benim her anıma şahit olan, bana inanan ve beni destekleyen canım arkadaşlarım Özge KURT, Aslıhan ACAR ve Onur TUTAK'a

Pandemi sürecinde tez yazmanın zorluklarıyla birlikte mücadele ettiğimiz yol arkadaşım Dyt. Sahra Nur Örs'e

Benim canım, sırdaşım, kardeşim Ahmet GÜNDÜZ'e

Bütün hayatım boyunca sevgisini esirgemeyen, maddi manevi her konuda bana destek olan, bana hep güvenen ve inanan, canım annem Gülnazik GÜNDÜZ'e ve babam Mustafa GÜNDÜZ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Duygu GÜNDÜZ

Aralık, 2021

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA NO</u>
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR VE SEMBOLLER.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
BÖLÜM 1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Meme Anatomisi	2
2.2. Meme Fizyolojisi	3
2.3. Meme Kanseri Moleküler Sınıflandırması.....	3
2.4. Epidemiyoloji	4
2.5. Meme Kanseri Etiyolojisi	4
2.5.1. Cinsiyet.....	5
2.5.2. Yaş	5
2.5.3 Aile Öyküsü ve Genetik.....	7
2.5.4. Benign Meme Hastalığı.....	8
2.5.5. Meme Kanseri Öyküsü	8
2.5.6. Meme Yoğunluğu	8
2.5.7. Radyasyon Maruziyeti.....	9
2.5.8. Alkol ve Sigara Kullanımı	9
2.5.9. Erken Menarş ve Menopoz Yaşı.....	10

2.5.10. Gebelik Yaşı.....	10
2.5.11. Hormon Replasman Tedavisi (HRT)	10
2.5.12. Fiziksel Aktivite.....	11
2.5.13. Beslenmeye Bağlı Faktörler	13
2.5.13.1. Meyve ve Sebze Tüketimi.....	13
2.5.13.2. Süt ve Süt Ürünleri Tüketimi	14
2.5.13.2.1. D Vitamini ve Kalsiyum.....	15
2.5.13.3. Karbonhidrat Tüketimi ve Hiperglisemi.....	17
2.5.14. Obezite ve Meme Kanseri	18
BÖLÜM 3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	22
3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	22
3.2. Araştırmanın Verilerinin Seçimi	22
3.3. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	22
BÖLÜM 4. BULGULAR.....	24
BÖLÜM 5. TARTIŞMA	33
BÖLÜM SON. SONUÇ VE ÖNERİLER	37
KAYNAKÇA	39
EKLER.....	50
EK B. KONTROL GRUBU DEĞERLENDİRME FORMU	51
EK C. ETİK KURUL ONAYI	52
EK D. ARAŞTIRMA İZİN ONAYI	53

KISALTMALAR VE SEMBOLLER

BKİ	:Beden Kütle İndeksi
ER	:Östrojen Reseptörü
PR	:Progesteron Reseptörü
HER-2	:İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
BRCA	:Breast Cancer geni
HBC-SS	:Kalıtsal Meme Kanseri Bölgesine Özgü Sendromu
HBOC	:Kalıtsal Meme Yumurtalık Kanseri Sendromu
SBLA	:Sarkom, Meme, Lösemi, Adrenal Bez Sendromu
BBD	:İyi Huylu Meme Hastalıkları
HRT	:Hormon Replasman Tedavisi
DNA	:Deoksiribo Nükleik Asit
WHI	:Kadın Sağlığı Girişimi Çalışması
MWS	:Milyon Kadın Çalışması
WCRF	:Dünya Kanseri Araştırması
IGF-1	:İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL-1	:İnterlökin-1
TNF-α	:Tümör Nekroz Faktör- α
EPIC	:Avrupa Prospektif Kanseri ve Beslenme Araştırması
VDR	:D vitamini reseptörü
Tip 2 DM	:Tip 2 Diyabet
GI	:Glisemik İndeks
GY	:Glisemik Yük
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü
TURDEP II	:Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması II
17β-HSD	:17 β hidroksisteroid dehidrogenaz
Δ4A	:Androstenedionun
E1	:Östron
T	:Testeron
E2	:Östrodiol
SHBG	:Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
FFA	:Serbest Yağ Asitleri
IGFBP1	:İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IR	:İnsülin Reseptörü
SPSS	:Statistical Package for Social Sciences
CPS II	:Kanser Önleme Çalışması II
TBSA	:Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması

ÖZET

MEME KANSERİNİN OBEZİTE VE HİPERGLİSEMİ İLE OLAN İLİŞKİSİ ÜZERİNE RETROSPEKTİF BİR ARAŞTIRMA

Bu çalışmanın amacı, obezite ile hipergliseminin meme kanseri ile ilişkisini belirlemektir. 2016 Kasım – 2020 Şubat ayları arasında İstanbul’da bir özel hastaneye başvuran, yeni meme kanseri tanısı almış 48 hasta bireylerin (vaka grubu) ile bu gruba yaş bakımından uyumlu 48 meme kanseri öyküsü olmayan sağlıklı bireylerin (kontrol grubu) verileri toplanarak yapılmıştır. Önceki çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre vaka grubu ve kontrol grubu için değerlendirme formları oluşturulmuştur.

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) kullanılmıştır. $p<0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık için kullanılmıştır.

Çalışma sonuçlarına göre normal Beden Kütle İndeksi (BKİ) aralığında olan bireylerin %28.9’u meme kanserli bireylerden oluşmakta olup, %71.1’i sağlıklı bireylerden oluşmaktadır. Obez olan bireylerin %81.8’i meme kanserli bireylerden oluşurken ve %18.2’si sağlıklı bireylerdir. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Obezite, meme kanserinin oluşumunu etkileyen bir faktör olarak bulunmuştur. Meme kanserli olan bireylerin kan glikoz değerleri 109,62 olarak bulunmuştur, kontrol grubunun ise 100,96 olarak bulunmuştur. Bu sonuca göre meme kanserli hastaların kan glikoz değerleri, sağlıklı bireylerin kan glikoz değerlerine göre daha yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Sonuç olarak, obezite ve hipergliseminin meme kanseri üzerindeki etkisi hakkında daha geniş vaka-kontrol grupları kullanılarak yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Meme Kanseri Risk Faktörleri, Hiperglisemi, Obezite, Beden Kütle İndeksi

Tarih: 29/12/2021

ABSTRACT

A RETROSPECTIVE RESEARCH ON THE RELATIONSHIP OF BREAST CANCER WITH OBESITY AND HYPERGLYCEMIA

The aim of this study is to determine the relationship between obesity and hyperglycemia and breast cancer. Data were collected from 48 patients (case group) who were newly diagnosed with breast cancer and who applied to a private hospital in Istanbul between November 2016 and February 2020, and 48 healthy individuals (control group) who were age-matched to this group and did not have a history of breast cancer. According to the results obtained from previous studies, evaluation forms were created for the case group and control group.

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) was used to evaluate the data obtained from the study. A value of $p < 0.05$ was used for statistical significance.

According to the results of the study, 28.9% of individuals with normal BMI are composed of individuals with breast cancer, and 71.1% are healthy individuals. While 81.8% of obese individuals consist of individuals with breast cancer and 18.2% are healthy individuals. These results are statistically significant ($p < 0.05$). Obesity has been found to be a factor affecting the formation of breast cancer. The blood glucose values of individuals with breast cancer were found to be 109.62, while it was found to be 100.96 in the control group. According to this result, the blood glucose values of patients with breast cancer were higher than the blood glucose values of healthy individuals, and a statistically significant difference was found ($p < 0.05$). In conclusion, studies using larger case-control groups are needed on the effect of obesity and hyperglycemia on breast cancer.

Keywords: breast cancer, breast cancer risk factors, hyperglycemia, obesity, body mass index

Date: 29/12/2021

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Beden Kütle İndeksi Sınıflandırması.....	18
Tablo 4.1. Vaka ve Kontrol Gruplarının Genel Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	24
Tablo 4.2. Vaka Ve Kontrol Gruplarının Yaş Ve Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	25
Tablo 4.3. Vaka ve kontrol gruplarının beden kütle indeksi sınıflamalarının karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.4. Vaka ve kontrol gruplarının kan glikoz ve kalsiyum seviyelerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 4.5. Vaka ve kontrol gruplarının D vitamini yeterlilik durumlarının karşılaştırılması.....	27
Tablo 4.6. Vaka grubunun meme kanseri ile ilgili bilgilerinin dağılımı.....	28
Tablo 4.7. Vaka grubunun meme kanseri bilgileri ile BKİ, kan glikozu ve kalsiyum değerlerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.8. Vaka grubunun meme kanseri bilgileri ile D vitamini yeterlilik durumlarının karşılaştırılması.....	31

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Kadınlarda Meme Kanserinin Yaşa Özel Hızları (Semi-Log) (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017).	6
Şekil 2.2. İngiltere’de Yaşa Göre Meme Kanseri Dağılımı	6
Şekil 2.3. D Vitamininin Meme Kanserindeki Etki Mekanizmalarının Özeti.....	16
Şekil 2.4. Obezitenin Büyüme Faktörü Üzerindeki Etkileri.....	20
Şekil 2.5. Obezitenin Hormon Üretimine Etkileri.	21



BÖLÜM 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri, dünya genelinde en sık görülen kanser türlerinden biridir. GLOBOCAN 2020 raporunda kadın meme kanseri yeni vaka sayısı 2,3 milyondur. Günümüzde meme kanseri, her iki cinsiyet için kanser türleri arasında en sık görülen kanser türü olarak bildirilmiştir. Tüm kanser türleri arasında ölüm oranı %6.9 olan meme kanseri 4. sırada yer almaktadır (1). Türkiye kanser istatistikleri verilerine göre 25-49 yaş grubunda %35.6 oranla, 50-69 yaş grubunda %26.3 oranla meme ve 70 yaş ve üzeri için %14.7 oranla meme kanseri görüldüğü rapor edilmiştir (2).

Meme kanseri, farklı moleküler özelliklere, farklı alt tiplere ve biyolojik davranışlara sahip heterojen bir tümördür. Bu yüzden meme kanserinin etiyolojisi multifaktöriyeldir. (3). Risk faktörlerinin çeşitli olması sebebiyle insidansı, mortalitesi dünyanın her yerinde farklılık göstermektedir. Cinsiyet, yaş, aile öyküsü ve genetik, benign meme hastalığı varlığı, geçmişte meme kanseri öyküsü, meme dansitesi, radyasyon maruziyeti, alkol ve sigara kullanımı, erken menarş, menopoz yaşı, gebelik yaşı, hormon replasman tedavisi, beslenme, egzersiz meme kanseri risk faktörleridir (3). Obezite de meme kanseri risk faktörleri arasında yer almaktadır. Obezite değerlendirmesi için; bireyin kilogram (kg) cinsinden ağırlığının, metre cinsinden boyunun karesine bölünerek hesaplanan BKİ kullanılır (4).

Diyabet, bozulmuş glikoz toleransı ve hipergliseminin; meme kanserini riskini arttırdığına ve meme kanserinin prognozunu olumsuz etkilediğine dair çalışmalar vardır (5). Açlık kan glikozu, insülin seviyeleri ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları tutarsızdır.

Bu çalışmanın amacı meme kanseri ile obezite ve hipergliseminin ilişkisini incelemektir.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Anatomisi

Reproduktif sistemin fonksiyonel bir bileşeni olan meme, deriye bağlı bir tür apokrin bezdir. Erişkin kadın memesi, ikinci veya üçüncü kaburga seviyesinden altıncı veya yedinci kaburgadaki meme alt kıvrımına kadar ve sternumun lateral sınırından ön aksiller çizgiye çapraz olarak uzanır. Memenin derin yüzeyinin yaklaşık dörtte üçü pectoralis majör üzerinde bulunur. Memenin üst dış çeyreği, diğer kadranslardan daha fazla doku hacmi içerir. Bu sebeple lezyonlar sıklıkla memenin üst dış çeyreğinde görülür. Meme, çıkıntılı konik şeklindedir. Koninin tabanı kabaca daireseldir ve çapı 10 ile 12 cm. arasındadır (6,7).

Meme, her biri birkaç lobülден (süt bezleri) oluşan 15-20 lobdan oluşur. Loblar ve lobüller dışında duktuslar (lobüllerden meme ucuna sütü taşıyan kanallar), kas ve destek dokuları, yağ, lenf damarları, kan ve sinirlerden oluşur (8,9). Meme anatomisi karmaşıktır. Meme kanının %40'ı lateral torasik arter, torakoakromiyal arter, torakodorsal arter ve üçüncü ile beşinci interkostal perforatörleri tarafından; %60'ı ise iç torasik arterin perforatörleri tarafından üretilir (7).

Memenin boyutu, yoğunluğu ve şekli bireyler arasında belirgin farklılıklara sahiptir. Bu farklılıklar bireyin yaşı, paritesi, genetik, menopoiz durumu ve diyet faktörlerine bağlıdır (7,8,9). Gebelik ve emzirme dönemindeki hormonal uyarı ile meme büyüyüp hacmi ve yoğunluğu artarken; yaşlanma ile birlikte daha düz, sarkık ve hacmi azalmış bir şekil alır. Meme başı-areola kompleksinin epidermisi pigmentlidir ve değişken olukludur. Ergenlik döneminde pigment koyulaşır ve meme başı yükseltilmiş bir konfigürasyon alır (9). Gebelik döneminde, areola genişler ve pigmentasyon daha da artar. Areola; yüzeyinde verruca denilen küçük yükseltiler, yağ

bezleri ve apokrin bezleri içerir. Ortalama çapı 15-16 mm'dir ancak hamilelik sırasında çapı 5 cm'yi bile geçebilir (6,9).

2.2. Meme Fizyolojisi

Memenin salgı birimi alveollerdir. Hormonlar ve büyüme faktörleri, bu salgı birimleri tarafından süt üretimini kontrol eder. Bu hormonların dalgalanması, hamilelik sırasında ve adet döngüsü sırasında memede önemli histolojik değişikliklere neden olur (6).

Birçok hormon etkisiyle meme gelişimi ve fonksiyonu gerçekleşir. Meme gelişimi ve fonksiyonu; östrojen, progesteron, oksitosin, tiroid hormonu, prolaktin, kortizol ve büyüme hormonu gibi hormonal uyarılarla başlatılır. Östrojen, progesteron ve prolaktin, özellikle normal meme gelişimi ve fonksiyonu için gerekli olan trofik etkilere sahiptir. Östrojen duktal gelişimi başlatırken, progesteron epitelin farklılaşmasından ve lobüler gelişimden sorumludur. Prolaktin, geç gebelikte ve doğum sonrası dönemde laktogenez için birincil hormonal uyarıcıdır (9).

Bir kadın 50 yaşına geldiğinde ve menopoza girdiğinde meme çeşitli değişikliklere uğrar. Yumurtalık fonksiyonunun azalması sonucu östrojen ve progesteron kaybı, meme bezinde birkaç genel semptom ve değişiklik üretir. Bu semptomlar arasında gece terlemeleri, vajinal kuruluk, duygu durum bozuklukları, uyku güçlüğü ve sıcak basması yer alır. Memede lobüler ünitelerin sayısında azalma olur ve bu da yağ dokusu ile yer değiştiren glandüler doku kaybına neden olur. Meme sonunda sarkar, düz ve daha az hacimli şekle gelir (6).

2.3. Meme Kanseri Moleküler Sınıflandırması

Meme kanseri gen ekspresyon dizileri, tümörlerin özellikleri, tedavi yanıtları ve prognoz ile moleküler alt tiplere ayrılmıştır. Bu moleküler alt tipler, östrojen reseptörü-a (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER-2) proteinlerinin immünohistokimyasal boyamaları ile belirlenebilir. Üç belirteç birlikte dört tümör alt tipini tanımlamak için kullanılır: luminal A (ER+ veya PR+ ve HER2-), luminal B (ER+ veya PR+, HER2+), luminal olmayan HER2+ (ER-, PR-, HER2+) ve

üçlü negatif (ER–, PR– ve HER2–) (91). Luminal A en sık görülen moleküler tiptir. Bu sınıflandırmalar meme kanserinin prognozu ile ilgili tahmin yürütülmesini sağlar (9).

2.4. Epidemiyoloji

GLOBOCAN 2020 raporunda dünya genelinde meme kanseri, hem kadın kanserleri hem de her iki cinsiyet için kanser türleri arasında en sık görülen kanser türü olarak bildirilmiştir. Kadın meme kanseri yeni vaka sayısı, 2020’de dünya genelinde tahmini 2.3 milyondur. Aynı rapora göre tüm yeni kanser vakaları arasında %11.7 oranla akciğer kanserini geride bırakan meme kanseri, en yüksek oranda yeni vaka sayısına sahip kanser türüdür. Tüm kanser türleri arasında ölüm oranı %6.9 olan meme kanseri 4. sırada yer almaktadır (1).

Türkiye kanser istatistikleri verilerine göre 0-14 yaş grubu kadınlarda %35.2 oranla lösemi, 15-24 yaş grubunda 36.3 oranla tiroid kanseri ve %3.8 oranla meme kanseri, 20-24 yaş grubunda %40.9 oranla tiroid kanseri ve %5.2 oranla meme kanseri, 25-49 yaş grubunda %35.6 oranla meme kanseri, 50-69 yaş grubunda %26.3 oranla meme kanseri, 70 yaş ve üzeri için %14.7 oranla meme kanseri görüldüğü rapor edilmiştir. Bu verilere göre meme kanseri menopoza dönemine kadar yaş ile birlikte hızla artarak devam etmiş menopoza döneminden sonra azalarak ardından ise sabit kalarak sıklığı rapor edilmiştir. Kadınlar arasında tüm yaş grupları değerlendirildiğinde meme kanseri %25.5 oranla en sık görülen kanser türüdür (2).

Türkiye’de kanser tanısı konulan her 4 kadından biri meme kanseridir. Ortalama tanı alma yaşı 53’tür (2).

2.5. Meme Kanseri Etiyolojisi

Meme kanseri, farklı moleküler özelliklere, farklı alt tiplere ve biyolojik davranışlara sahip heterojen bir tümördür. Bu yüzden meme kanserinin etiyolojisi multifaktöriyeldir (9). Risk faktörlerinin çeşitli olması sebebiyle insidansı ve mortalitesi dünyanın her yerinde farklılık göstermektedir.

Meme kanseri risk faktörleri:

- Cinsiyet
- Yaş

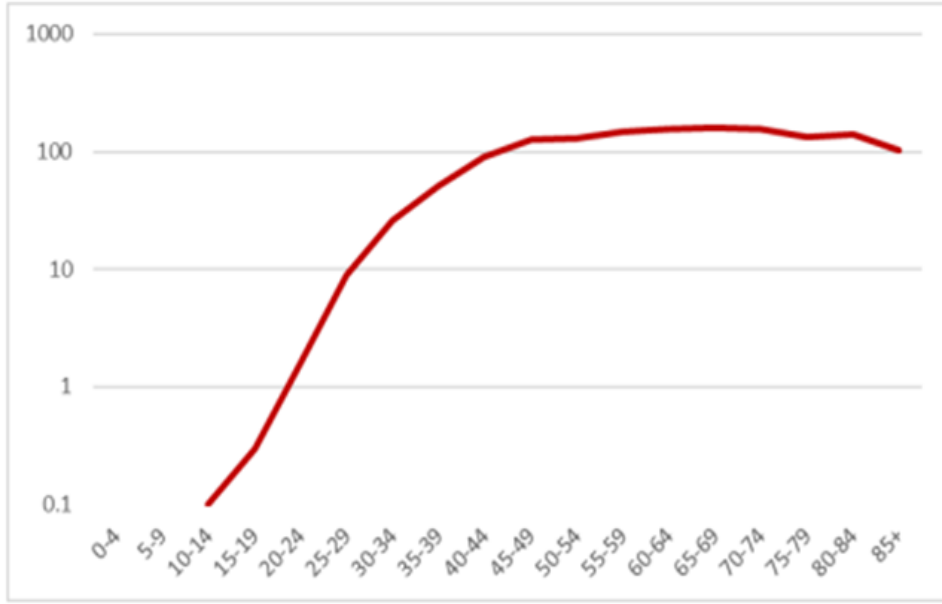
- Aile öyküsü ve Genetik
- Benign meme hastalığı
- Meme kanseri öyküsü
- Meme dansitesi
- Radyasyon maruziyeti
- Alkol ve sigara kullanımı
- Erken menarş ve Geç menopoz yaşı
- Gebelik yaşı
- Hormon Replasman Tedavisi (HRT)
- Etnik Köken
- Beslenme
- Egzersiz

2.5.1. Cinsiyet

Erkeklerde meme kanseri nadir görülen malignitedir (10). Erkeklerle oranla, kadınların meme kanserine yakalanma riski 100 kat daha fazladır (11). Bunun nedeni kadınların yaşam boyu östrojen ve progesteron hormon düzeylerinin değişiminin ve meme dansitelerinin daha fazla olmasıdır (12).

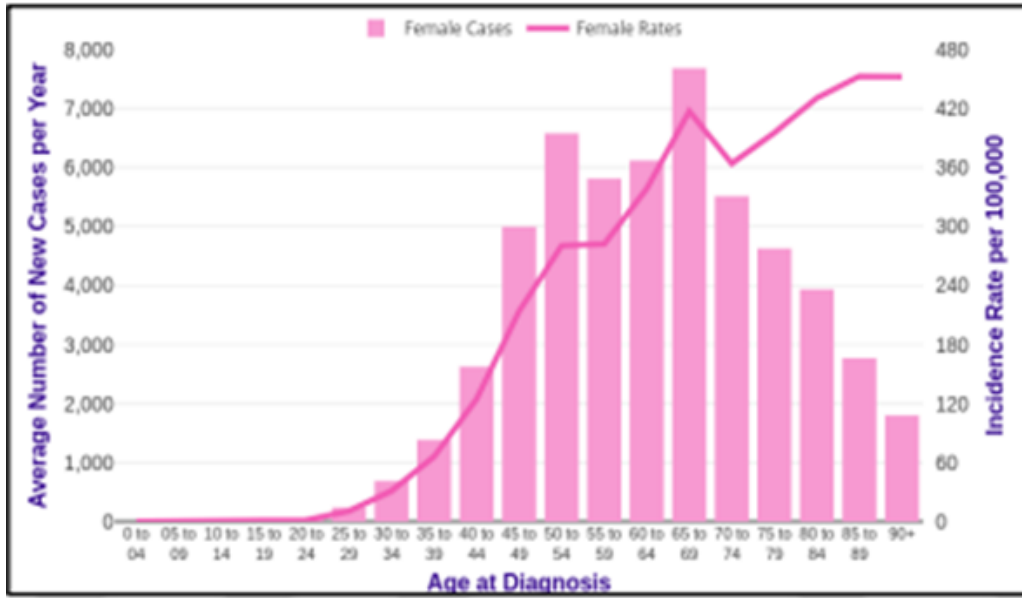
2.5.2. Yaş

Yaş, kadın olmanın ardından en önemli ikinci risk faktörüdür. Meme kanseri insidansı yaş ile birlikte önemli düzeyde artmakta, menopoz döneminde zirveye ulaşmakta ve ardından giderek sabit kalmakta veya azalmaktadır. Türk Kanser İstatistikleri'nin verilerine göre düzenlenen şekil 2.1'de görüldüğü gibi 10-14 yaş aralığında meme kanseri insidansı artmaya başlamaktadır ve 50-54 yaş aralığına kadar (menopoz dönemine kadar) bu artış devam etmektedir. 50-54 yaş aralığından sonra meme kanseri insidansı sabit kalmakta veya azalmaktadır (2). İngiltere verilerinde de Türkiye verilerinde olduğu gibi meme kanserinin en sık görüldüğü yaş aralığı 50-54 olarak bildirilmiştir. (16) Şekil 2.2) Amerika'da 2016 yılına ait bir rapora göre meme kanserine bağlı ölümlerin yaklaşık %99,3'ü 40 yaş üstü kadınlar, %71,2'si ise 60 yaş üstü veya daha yaşlı kadınlar olduğu bildirilmiştir (14).



Şekil 2.1. Kadınlarda Meme Kanserinin Yaşa Özel Hızları (Semi-Log) (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017).

Kaynak 2'den alıntılanmıştır.



Şekil 2.2. İngiltere’de Yaşa Göre Meme Kanseri Dağılımı

Kaynak 16’dan alıntılanmıştır.

2.5.3 Aile Öyküsü ve Genetik

Ailede birinci derece akrabalarda meme kanseri öyküsü olması, meme kanseri tanısı alan birinci derece akraba sayısı, meme kanseri teşhisi alan akrabaların tanı aldıkları dönemdeki yaşı önemli risk faktörleridir (13,15).

Meme kanseri teşhisi konulmuş akrabası olan bir kadının meme kanserine yakalanma riski, teşhis konulmuş akrabası olmayana göre 1.8 kat; 2 akrabası meme kanseri tanısı almış olan kadının yaklaşık olarak 3 kat daha fazladır. Birinci derece akrabası genç yaşta (40 yaşından önce) tanı almış bir kadının meme kanserine yakalanma riski 4.5 kat daha fazladır (16).

Meme kanserine genetik yatkınlığın birkaç gendeki mutasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu genlerden en önemli olan BRCA (Breast Cancer geni) BRCA1 ve BRCA2 tümör baskılayıcı genlerindeki mutasyon sonucunda meme ve over (yumurtalık) kanser riski artmaktadır. Genetik kod dizisindeki farklılıkların ortaya çıkması, meme ve/veya yumurtalık kanseri şeklinde kendini gösteren HBC-SS (Kalıtsal Meme Kanseri Bölgesine Özgü) veya HBOC (Kalıtsal Meme Yumurtalık Kanseri) sendromu adı verilen kalıtsal sendromların oluşmasına yol açabilir (17).

Bütün meme kanseri vakalarının %5-10'u BRCA1 veya BRCA2 genlerindeki mutasyonlar sebebiyle oluşmaktadır. Kalıtsal meme kanseri vakalarının ise %20-25'i BRCA1 veya BRCA2 genlerinin mutasyonları sonucunda oluşur (18). Bir meta analiz çalışması sonucuna göre 70 yaşından büyük BRCA1 mutasyonuna sahip kadınlar için meme kanseri riski %55 ve BRCA2 mutasyonuna sahip kadınlar için ise %47 olarak belirtilmiştir (19).

BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları dışında TP53 gen mutasyonu da meme kanseri riskini arttırmaktadır. TP53 tümör baskılayıcı gen tarafından kodlanan p53 proteininin birçok kansere karşı işlevi vardır. P53 proteini; apoptozda (programlanmış hücre ölümü) rol oynar, gen mutasyonlarını ve anjiyogenezi engeller. TP53 genindeki anormallikler sarkom, meme, lösemi ve adrenal bez (SBLA) sendromu olarak bilinen nadir görülen kalıtsal otozomal dominant bir hastalıkla ilişkilidir (20).

2.5.4. Benign Meme Hastalığı

İyi huylu meme hastalıkları, Benign Breast Disease (BBD) olarak bilinir ve etiyolojisi bilinmemektedir (21). İyi huylu meme hastalığına sahip kadınların meme kanserine yakalanma riski genel topluma göre daha fazladır (22).

Bir kohort çalışması sonucunda, benign meme hastalıklarının ER + ve ER- invaziv meme kanseri riskini arttırdığını ve bu artışın yaşa göre farklılık gösterdiğini belirtmektedir (23). Bir vaka kontrol çalışması sonucunda ise benign meme hastalıklarının meme kanseri riskini arttırmasıyla meme dokusundaki hiperplazi ve Hormon Replasman Tedavisinin ilişkili olduğunu göstermiştir. Araştırmalar sonucunda benign meme hastalıkları ile meme kanseri arasındaki ilişkinin, meme hastalığının histolojik sınıflandırmasına ve ailede meme kanseri öyküsüne bağlı olduğu sonucuna varılmıştır (24).

2.5.5. Meme Kanseri Öyküsü

Meme kanseri tanısı almış kadınlarda diğer memede kanser gelişme riski hiç tanı almamış kadınlara göre daha fazladır (25). Meme kanseri tanısını genç yaşta almış kadınlar için risk daha fazladır. Yumurtalık ve endometriyum kanseri tanısı almış kadınların meme kanseri tanısı alma riski 2 kat daha fazladır (26).

2.5.6. Meme Yoğunluğu

Meme yoğunluğu mamogram ile belirlenir. Yoğun meme daha fazla yağ dokuya sahiptir. Meme yoğunluğu yağ dokusuna göre glandular ve yağ dokusu miktarının bir göstergesidir. Yoğun meme dokusuna sahip kadınların meme kanserine yakalanma ihtimali yoğun olmayanlara göre 4-5 kat daha fazladır (27). Meme yoğunluğu, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir. Meme yoğunluğunu etkileyen faktörlerden en önemlileri yaş, fazla kilo, gebelik, emzicilik ve menopoiz durumlarıdır. Menopoiz sonrası oluşan hormonal değişiklikler sonucunda glandular doku atrofiye uğrar ve meme yoğunluğu azalır. Meme yoğunluğu yüksek kadınların mamografide malign lezyonların tespit edilmesi daha zor olduğu için erken teşhis ihtimalini azaltabilir (28).

2.5.7. Radyasyon Maruziyeti

Radyasyon maruziyeti sonrası meme kanseri riskinin arttığını, atom bombasından kurtulup yaşamaya devam edenlerde yapılan çalışmalar göstermektedir. Bununla birlikte Hodgkin lenfoma gibi çocukluk dönemi veya genç yaşlarda görülen kanserlerden kurtulanlarda da meme kanseri en sık görülen kanser türleri arasında ikinci sıradadır (25).

Genç yaşta göğüse uygulanan yüksek doz radyasyon tedavisi alan kadınlarda, meme dokusunun ilk doğumdan önce farklılaşması ve kanserojenlere karşı duyarlı olması meme kanseri riskini arttırıyor olabilir. Bu tür radyasyon tedavilerinin sonrasında, meme kanseri riski 8 yıl sonra artmaya başlar ve yaklaşık 35 yıl boyunca artmaya devam eder (25).

2.5.8. Alkol ve Sigara Kullanımı

Alkol tüketiminin meme kanseri ile ilişki mekanizması tam olarak belirlenememiştir (29). Ancak düzenli alkol tüketiminin meme kanserine yakalanma riskini arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (30,31).

Bir çalışma, meme kanseri ve alkol tüketimini incelerken; menarş ile ilk gebelik arasındaki süreçte alkol tüketiminin riski arttırdığı sonucuna varmıştır. Menarş yaşı ile ilk gebelik arasındaki süre uzadıkça meme kanseri riski artar. Bu yüzden bu süre meme dokusunun kanserojenlere karşı savunmasız olduğu bir dönemdir. Bu dönemde alkol tüketimi meme kanseri için risk faktörü olan iyi huylu meme hastalıklarını tetikleyerek meme kanseri riskini arttırmasıyla ilişkilendirilir (29). Başka bir araştırmada, alkol tüketiminin kandaki östrojen ve diğer hormon seviyelerini arttırarak dolaylı yollarla meme kanseri riskini arttırabileceğini belirtmektedir (18).

Birçok araştırma, günlük yaklaşık 10 gram alkol tüketiminin meme kanseri riskini %7-10 arttırdığı sonucuna varmıştır. Günlük 2-3 alkollü içki tüketen bir kadının içmeyene göre meme kanserine yakalanma riski %20 daha fazladır (25).

Alkol tüketiminde olduğu gibi ilk gebelik öncesi sigara kullanımı meme kanseri riskini arttırır. İlk gebelik öncesi sigara kullanan kadınların, kullanmayanlara göre meme kanserine yakalanma riski %18 daha fazladır. Bazı çalışmalara göre çocukluk

döneminde sigara dumanına maruz kalınması da meme kanseri riskini arttıran faktörlerden biridir (25,30).

Aktif sigara tüketimi ile meme kanseri ilişkili biyolojik veriler alkol tüketimi verilerine göre daha nettir. Tütün dumanı, kemirgenlerde meme kanserine neden olan en az 20 kimyasal bileşik içerir. Bu bileşiklerin bazıları lipofiliktir ve meme yağ dokusunda biriktirilir, depolanır ve daha sonra meme epitel hücreleri tarafından metabolize edilir ve aktive edilir. Sigara içen kadınların, sigara içmeyenlere göre meme dokusunda sigaraya özgü DNA (Deoksiribo Nükleik Asit) ekleri ve p53 mutasyon prevalansı daha yüksektir (96).

2.5.9. Erken Menarş ve Menopoz Yaşı

Meme gelişimini ve fonksiyonlarını etkileyen erken menarş ve menopoz yaşları arasındaki süre uzadıkça, östrojen maruziyetinin artması sebebiyle meme kanseri riski artar (32). Östrojene uzun süre maruziyet olması durumunda , meme hücrelerinin proliferasyonu artar ve hücre farklılaşması görülür (13). Menopozun bir yıl gecikmesi meme kanseri riskini %3 arttırır. Menarş ve ilk doğumun bir yıl gecikmesi sonucunda sırasıyla %5 ve %10 meme kanseri riski artar (18).

2.5.10. Gebelik Yaşı

Meme dokusu hücreleri, gebelik ve emzicilik süreçlerinin tamamlanmasıyla farklılaşma süreci son bulur. Hücreler farklılaşma süreçlerinin sonlanmasıyla kanserojenlere karşı duyarlılıkları azalır (33). Aynı zamanda gebelik süreçleri boyunca, hayat boyu menstrual döngü sayısını azalır ve östrojene maruziyet azalır (25). Bir meta analiz sonucuna göre nullipar (hiç doğum yapmamış) kadınların multipar (çok doğum yapmış) kadınlara göre meme kanseri tanısı alma riski %30 daha fazladır (34). Genç yaşta (<30 yaş) tam gebelik sürecini geçirmek ve ardından emzirme sürecini tamamlamak meme kanseri riskini azaltır (25). Lancet dergisinde yayınlanan 30 ülkede yapılan araştırmaların değerlendirildiği bir çalışma sonucunda 1 yıl boyunca emziren kadınların meme kanserine yakalanma riskinin %4.3 azaldığı belirtilmiştir (35).

2.5.11. Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

HRT, menopoz sonrası dönemsel semptomlar için ve postmenopozal osteoporozun önlenmesinde etkili bir tedavi yöntemidir (36). Ancak yumurtalık, endometriyum ve

meme kanseri riskini arttırdığına dair çalışmalar vardır. Bu risk artışı HRT'nin kullanım süresine ve uygulanma şekline bağlı olarak değişmektedir (37). Bir dönem yaygın olarak kullanılan bu tedavi yöntemi daha sonra meme kanseri riskini arttırdığına yönelik iki çalışma sonrasında kullanımı yeniden değerlendirilmiştir (38). Bu çalışmalardan biri Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan Kadın Sağlığı Girişimi (WHI) çalışması (39) ve diğeri 2003'te Birleşik Krallık'ta yapılan Milyon Kadın Çalışmasıdır (MWS) (40). Bu çalışmaların ardından HRT'nin kullanım süresi, çeşitleri ve miktarı ile ilgili yeni rehberler yayınlanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda yayınlanan rehberler sayesinde Amerikalı kadınlar arasında HRT kullanımı azalmış ve bu azalma ile birlikte meme kanseri insidansında %6.7'lik bir düşüş görülmüştür (38).

En yaygın HRT yöntemleri; östrojen tedavisi, progesteron tedavisi, östrojen ve progesteron kombine tedavisidir (38). Yapılan çalışmalar sonucunda tek başına östrojen tedavisi alan kadınların meme kanserine yakalanma riski, östrojen ve progesteron tedavisi alan kadınlara göre daha düşük bulunmuştur. Progesteron tedavisi alan ve meme kanseri riski arasında ilişki bulunamamıştır. Menopoz başlangıcından sonra beş yıldan az sürede östrojen tedavisi veya östrojen+progesteron tedavisi uygulanan kadınlarda meme kanseri riski artmaktadır sonucuna varılmıştır. Ancak menopoz başlangıcının ardından beş yıldan fazla süre geçtikten sonra östrojen tedavisi veya östrojen+progesteron tedavisi uygulanması ile meme kanseri riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (41).

2.5.12. Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivite, enerji harcamayı sağlayan beden hareketleridir. Egzersiz ise vücut ağırlığının kontrolü, sağlıklı ve zinde olma amacıyla düzenli, planlanmış, tekrarlanan fiziksel aktivitelerdir (42). Fiziksel aktivitenin artması, meme kanseri riskinin %25 oranında azalmasıyla ilişkilendirilmektedir (45).

Fiziksel aktivitenin meme kanseri riskine etkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. İlk olarak 1985 yılında 69 meme kanseri vakası ile yapılan bir çalışma sonucunda meme kanseri ve fiziksel aktivitenin ters ilişkisi ortaya konmuştur. Bu çalışma kadın kolej sporcuları arasında yapılmış ve bu sporcuların takıma girmeden önceki fiziksel aktivitelerine göre değerlendirme yapılmıştır. Takıma girmeden önce fiziksel olarak aktif olanların, daha az aktif olanlara göre meme kanserine yakalanma riskinin %44

daha az olduğu bulunmuştur (44). Dünya Kanseri Araştırma Fonu (WCRF) 2019 raporuna göre, artmış fiziksel aktivite premenopozal ve postmenopozal meme kanserleri ile ters ilişkilidir (43).

Fiziksel aktivitenin meme kanseri riskini ve progresyonuna etki edebilecek birkaç biyolojik mekanizma vardır. Bu mekanizmalar; glikoz metabolizması, enflamasyon, bağışıklık fonksiyonu ve seks hormonları ile ilişkilidir (46).

Kadınlarda, östrojen ve androjen seviyeleri atmış ise meme kanseri gelişme riski artmıştır. Fiziksel aktivite arttığında; dolaşımdaki östrojen seviyesi düşer. Postmenopozal dönemde ise ilk olarak seks hormonları yağ dokusunda üretildiği için BKİ ile ilişkilendirilmiştir. Fiziksel aktivite, post menopozal meme kanseri riskini premenopozal meme kanseri riskine göre daha fazla azaltır. Premenopozal dönemde fiziksel aktivite, düşük enerji alımı ile birlikte menstrual siklusun bozulmasına yol açarak, anovulatuvar siklusların sayısı azalır ve dolaşımdaki östrojen seviyesinin düşmesine yol açabilir, meme dokusunun östrojen maruziyeti azalır. Bunun sonucunda meme kanseri riski azalır (43). Bir meta analiz çalışması menopoz durumdan bağımsız olarak fiziksel aktivitenin tipine, dozuna ve süresine bakılarak koruyucu etkisinin değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir (45).

Mitoz bölünmeyi uyaran ve apoptozisi inhibe eden bir peptit olan İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), dolaşımdaki östrojen düzeyini arttırarak meme kanseri riskini arttırabilir (47). Fiziksel aktivite, insülin direnci ve insülin seviyelerini azaltabilir. Bu sayede açlık glikozu azalır, toplam IGF-1 azalır ve IGF bağlayıcı proteinler artabilir (48). Egzersiz vücut ağırlık kaybı ile; Tip 2 Diyabet, obezite ve metabolik sendromun meme kanserinin prognozuna olumlu etkileri olabilir (49).

Kanser ilişkili inflamasyon, kanserin belirleyici özelliklerindendir (43). Meme kanseri ile ilişkili inflamasyonun biyobelirteçleri; interlökin-1(IL-1), IL-6, C-reaktif protein ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) yaygın kabul edilmektedir. Yapılan araştırmalar, proinflamatuvar sitokin ve C-Reaktif protein seviyelerinin artması ile; meme kanseri riskinin arttığını ve meme kanseri sağkalım oranının azaldığını göstermektedir (46).

Oksidatif stres, DNA, protein ve lipidte meydana gelen hasar, kardiyovasküler ve pulmoner hastalıklar, diyabet, nörodejeneratif bozukluklar ve bazı kanserlerle ilişkilendirilmiştir. Düzenli egzersiz yapılması ile azalan oksidatif stres ve artan

antioksidan savunmalarının meme kanseri ile ilişkisi gösterilmektedir (43).Oksidatif stres artar ve antioksidan savunmaları azalırsa meme kanseri riski artar. Oksidatif stres azaltabilmek için aerobik düzenli egzersiz yapılmasının önemli olduğunu vurgulayan çalışmalar da vardır (50).

2.5.13. Beslenmeye Bağlı Faktörler

Meme kanseri değiştirilebilir risk faktörleri olan beslenme alışkanlıklarının, obezitenin ve fiziksel aktivitenin meme kanserine etkisi; meme dokusuna veya menopoz durumuna göre değişiklik gösterebilir (51). Amerikan Kanser Derneği meme kanseri riskini azaltma amacıyla yaptığı beslenme önerilerine göre; alkol tüketimine sınır konulması veya tüketilmemesi, obeziteden korunmak güçlü kanıta sahip önerilerdir, meyve ve sebze tüketiminin artırılması ile ilgili güçlü kanıtlar olmamasına rağmen öneriler arasında yer almaktadır (52). Meme kanseri insidansını değerlendiren bir çalışmada 66 ülkenin beslenme ve sosyoekonomik düzeyi ile ilgili veriler kullanılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre en güçlü kanıt seviyesine sahip belirteçler; toplam enerji, diyet yağı, kırmızı et, süt ürünleri ve alkol olarak bulunmuştur (53).

2.5.13.1. Meyve ve Sebze Tüketimi

Sebze ve meyvelerin antikarsinogenik madde içerikleri sayesinde meme kanseri riskini azalttığı varsayılmaktadır. Sebze ve meyvelerin antikanser içerikleri; C ve E vitaminleri, mineraller, lif, karotenoidler ve diğer birçok biyoaktif bileşiklerdir (54). Meyve ve sebzelerin meme kanserine karşı koruyucu etkisi, antioksidan etkiye sahip olan ve mutasyonları baskılayan, hücresel yapıları ve DNA'yı metabolik süreçlerin sonucu olan oksidatif hasara karşı koruyan içeriği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (55).

Yeşil yapraklı sebzeler antioksidan içerir. Bu antioksidanlar östrojen metabolizmasını düzenler, tümör oluşumunu inhibe ederler (57). Lahana, brokoli, karnabahar vb. güçlü antikanser moleküller içerir (56). Meyveler antioksidan içeriklerinden dolayı antikanserojen etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (57). Özellikle kırmızı meyveler (çilek, ahududu, böğürtlen, yaban mersini) ellajik asit ve polifenol içerir. Bu içerikler inflamasyonu azaltır ve hücresel apoptoz mekanizmalarını destekler. Richard Beliveau laboratuvarında bazı yiyeceklerin belli kanserler üzerindeki etkisini araştırırken yaptığı çalışma sonucuna göre; MCF-7 adı verilmiş olan meme

kanseri hücre hattını en az etkileyen, meme kanseri riskini azaltan ve kanserli hücrelerin büyümesini inhibe eden besinler; sarımsak, brüksel lahanası, yeşil soğan, pırasa, brokoli ve karnabahardır (56).

Meme kanserli kadınları 6 yıl süre boyunca inceleyen bir çalışma, karoten açısından zengin beslenen kadınların beslenmeyenlere göre sağkalım süreleri daha kısadır (56). Avrupa Prospektif Kanser ve Beslenme Araştırması (EPIC) kohort çalışmasında sebze tüketimi ile meme kanseri arasında ters ilişki gözlemlenirken, meyve tüketimi arttıkça meme kanseri riski artmıştır (58). Başka bir çalışma olan 15 prospektif kohort çalışmasını içeren meta-analizde meyve tüketimi artmasıyla daha düşük meme kanseri riski ilişkilendirilmiştir (59).

2.5.13.2. Süt ve Süt Ürünleri Tüketimi

Süt tüketimi ve meme kanseri riski arasındaki ilişkinin araştırılması amacıyla birçok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır (60). Bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir. 1981-1990 yılları arasında yapılan 10 çalışmanın meta-analizi sonucunda artmış süt tüketiminin meme kanseri riskini arttırdığı bulunmuştur (61). Son yapılan birkaç araştırma sonucunda ise tam tersi bulunmuştur. Bu çelişkinin sebebi sütün bileşenlerinin meme kanserine etkisi olabilir. Tam yağlı peynir ve süt içeriğindeki doymuş yağ, meme kanseri riskini arttırabilirken; sütün içeriğindeki D vitamini ve kalsiyumun meme kanseri riskini azaltabileceği düşünülmektedir. Süt tüketiminin meme kanseri riskini arttırmasını destekleyen birkaç mekanizma belirtilmektedir; sütün yüksek miktarda doymuş yağ içeriği, süt ürünlerinin kanserojen maddeler (pestisitler gibi) içermesi, sütün insülin benzer büyüme faktörü (IGF-1) içermesi (60).

1970’li yıllarda inek sütünün östrojen içerdiği tespit edildi. Bir araştırma düşüncesi sütün içeriğindeki östrojenin; endojen seviyelere katkıda bulunarak, fizyolojik etkiyle meme kanseri riskini arttırabileceğini belirtmektedir (62). Süt ürünleri, östrojen ve östrojen metabolitlerini içerir. Östrojen metabolizması ile ilişkili olan faktörler östrojen reseptör pozitif (ER+) meme kanseri tümörleri ile daha güçlü ilişkiye sahip olduğundan hormon reseptör pozitif tümörlerin süt tüketimi ile ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir. Bir çalışmada postmenopozal dönemdeki kadınların artmış süt tüketimi serbest östrodiol konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir (63).

1.6 milyondan fazla, Batı ve Asya toplumlarının dahil edildiği bir meta analiz çalışmasında meme kanseri ve süt tüketimi arasındaki ilişkinin tüketilen sütün dozuna,

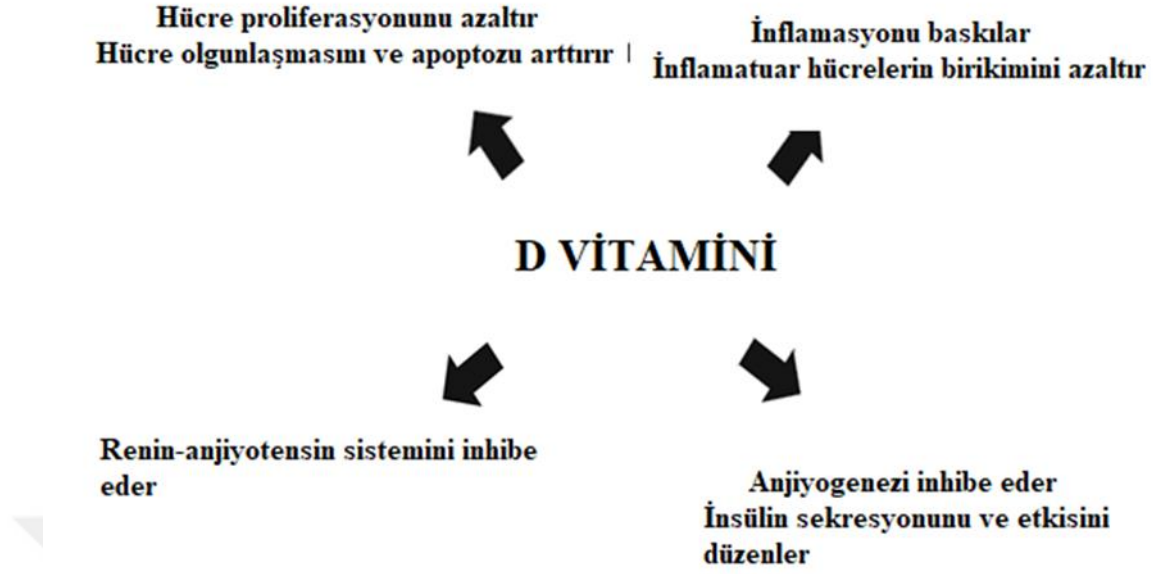
zamanına ve sütün türüne göre değiştiği sonucuna varılmıştır. Yüksek süt tüketimi (>600 g/gün), düşük (<200 g/gün) ve ortalama miktarda (400-600 g/gün) süt tüketimine göre meme kanseri riskini daha fazla azalttığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışma aynı zamanda fermente süt veya yoğurt tüketiminin meme kanserini azalttığını belirtmiştir (64).

Yine bir süt ürünü olan kefir içeriğindeki biyoaktif bileşikler sayesinde meme kanseri hücrelerinde apoptozisi, tümör büyümesini ve hücre döngüsünü durdurmayı indükler. 2007 yılında kefir ekstraktının MCF-7 hücre hatlarına etkisi üzerine yapılan bir çalışmada doza bağlı olarak hücre büyümesinin baskılandığı sonucuna varılmıştır (65).

2.5.13.2.1. D Vitamini ve Kalsiyum

D vitamininin iki önemli formu vardır; bitkilerde bulunan ergokalsiferol (vitamin D2) ve hayvan dokulardaki formu kolekalsiferoldür (vitamin D3). D vitamini için en iyi besinsel kaynaklar; balık yağı, karaciğer ve yumurta sarısıdır. Süt D vitamini açısından zenginleştirilmedikçe iyi bir kaynak değildir. UV ışınlarıyla, derideki 7-dehidrokolesterolden sentezlenir (66-67) Serumda 25(OH)D temsilen bakılır. 25-Hidroksi Vitamin D 20 ng/mL'nin altında bir değer eksiklik olarak, 20-29 ng/mL değerleri arasında olması yetersizlik, 30-69 ng/mL arasında olması normal ve 150 ng/mL ve üzerinde olması toksik düzeyde olarak değerlendirilmektedir (68).

D vitamini normal sağlıklı meme hücresinin büyümesini kontrol edebilir ve tümör hücresinin büyümesini durdurmaya etki edebilir. Bu koruyucu etkiyi, D vitamininin biyoaktif formu olan 1,25- hidroksivitamin D'nin kemopreventif etkileri sayesinde mümkün olabileceği düşünülmektedir. Birçok klinik ve deneysel çalışma 1,25- hidroksivitamin D'nin normal meme hücresinde ve malign meme hücrelerinde; apoptozu uyarak başlattığı, hücrelerin çoğalmasını ve anjiyogenezi inhibe ettiği göstermiştir (69). D vitamini, meme bezi üzerindeki etkisini D vitamini reseptörü (VDR) aracılığıyla sağlar. (99) (Şekil 2.3)



Şekil 2.3. D Vitamininin Meme Kanserindeki Etki Mekanizmalarının Özeti

Kaynak 69'dan derlenmiştir.

Kalsiyum, vücutta en fazla bulunan minerallerdendir. Organizmadaki yapısı Ca^{2+} ; kemikte yaklaşık %98 oranında, vücudun toplam ağırlığının %1,5-2,0'ni oluşturur. Kalsiyumun plazmadaki seviyesi 8,8-10,4 mg/100 mL'dir. Zengin besin kaynakları; süt ve süt ürünleri, yumurta, kurubaklagil, kuruyemiş ve tahıllardır (66-67).

Kalsiyum ve meme kanseri riski arasındaki ilişki ve mekanizmalar net değildir. Ancak kalsiyumun hücre proliferasyonunu ve apoptozu düzenlemede etkili olabildiği bu sayede meme kanserine karşı koruyucu faktör olabileceği düşünülmektedir. Hayvan çalışmalarından çıkarılan sonuçlar, yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda meme bezi hücrelerinde kalsiyumun hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını engelleyerek meme tümörlerinin sıklığını azaltabileceği belirtilmektedir (70).

Birçok çalışma sonucu kalsiyumun anti-karsinojenik etkisinin, D vitamini ile olan ilişkisine bağlı olduğunu göstermektedir. Obezite, diyabet ve metabolik sendrom gibi kronik hastalıkların kalsiyum alımı ile ters ilişkili olduğu ve bu kronik hastalıkların meme kanseri riskini arttırması sebebiyle kalsiyum ile meme kanseri arasında dolaylı olarak ters bir ilişki olduğu öne sürülmektedir (71-72).

2.5.13.3. Karbonhidrat Tüketimi ve Hiperglisemi

Yüksek karbonhidrat içeren diyetler, özellikle işlenmiş karbonhidratlar, Tip 2 Diyabet (Tip2 DM) yönetiminde önemlidir (73). Glisemik indeksi (GI) yüksek besinlere diyetle fazlaca yer verilmesi çoğu kanserin etiyolojisinde görev alabileceğine dair çalışmalar vardır (74). Glisemik indeks, karbonhidrat içeren besinlerin plazma glikoz ve insülin konsantrasyonu üzerindeki değişikliklerin düzeyini belirleme yolu olarak ifade edilmektedir. Glisemik indeks yüksek besinler; bağırsaktan hızlı emilerek, kan şekerini hızlı yükselten besinlerdir. Glisemik yük (GY), karbonhidrat içeriği olan bir besinin yenilen miktarının plazma glikoza etkisidir (75). Glisemik indeks yüksek diyet alımı hiperinsülinemi ile ilişkilendirilmektedir, düşük diyet alımı ise insülinin daha düşük tokluk artışı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bu sayede insülin direnç oluşturmada duyarlılığını koruyabilir (76).

Diyabet, bozulmuş glikoz toleransı ve hipergliseminin; meme kanserini riskini arttırdığına ve meme kanserinin prognozunu olumsuz etkilediğine dair çalışmalar vardır (77). Meme kanseri tümörleri endokrin sistem ile ilişkilidir. Glisemik indeks ve glisemik yük bakımından yüksek içeriğe sahip diyet, meme kanseri riskini arttırabilir. Bu da hiperinsülinemi ile ilişkili olabilir. Açlık kan glikozu, insülin seviyeleri ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları tutarsızdır.

Normal malign olmayan hücreler, enerji üretimi için oksijen varlığında mitokondri kullanırlar eğer oksijen mevcut değilse glikoliz yolu (glikoz laktata dönüşür) kullanılır. 1920'li yıllarda Otto Warburg, malign hücrelerin oksijen mevcut olduğunda daha fazla glikoz kullandığını ve laktat üretiminin de arttığını belirtmiştir. Bu mekanizmaya Warburg etkisi (aerobik glikoliz) adı verilmiştir. Warburg etkisi meme tümör hücrelerinin enerji üretimi için de kullanılır. Buna bağlı olarak in vitro çalışma sonuçları da hiperliseminin, meme kanseri hücrelerinin proliferasyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (78). Ancak in vivo çalışmalar, tek başına hiperglisemi, hiperinsülinemi olmadan tümör büyümesini arttıramayacağını düşündürmektedir. Hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile bağlantılı metabolik sendrom, diyabet, obezite gibi hastalıklar da meme kanseri riskini arttırmaktadır (79).

2.5.14. Obezite ve Meme Kanseri

Obeziteyi Dünya Sağlık Örgütü (WHO), “Yağ miktarının adipoz dokuda, sağlığı bozacak ölçüde birikimi” olarak tanımlar (80). Adipoz dokuda anormal veya aşırı yağ birikimi sağlığı bozan fizyolojik ve patolojik problemlere yol açar. Obeziteyi sınıflandırmak için kullanılan değerlendirme yöntemi Beden Kütle İndeksidir (BKİ). BKİ; bireyin kilogram (kg) cinsinden ağırlığının, metre cinsinden boyunun karesine bölünerek hesaplanır (81).

Tablo 2.1.Beden Kütle İndeksi Sınıflandırması

BKİ (kg/m ²)	SINIFLANDIRMA
<18,5	Zayıf
18,5 – 24,9	Normal Kilolu
25,0 – 29,9	Kilolu
≥ 30	Obezite
30,0 – 34,9	Obezite Basamak 1
35,0 – 39,9	Obezite Basamak 2
≥40	Obezite Basamak 3 (morbid obezite)

Kaynak 82’den derlenmiştir.

Dünya sağlık örgütü son raporuna göre; Dünya çapında obezite 1975’ten bugüne kadar yaklaşık 3 kat arttı. 2016 yılı raporunda 18 yaş ve aşırı kilolu yetişkinlerin sayısı 1.9 milyardan fazla olduğu ve 1.9 milyar aşırı kilolu yetişkinlerin, yaklaşık 650 milyonu obez olduğu bildirilmiştir (80). Türkiye Sağlık Araştırması 2019 yılı raporunda obez bireylerin oranının %21.1 olduğu, 15 yaş ve üzeri obez bireylerin oranının 2016 yılında %19.6 olduğu belirtilmektedir (84). Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP II) sonuçları Türkiye’deki yetişkin bireylerin obezite prevalansının %34.3 olduğunu göstermektedir (85).

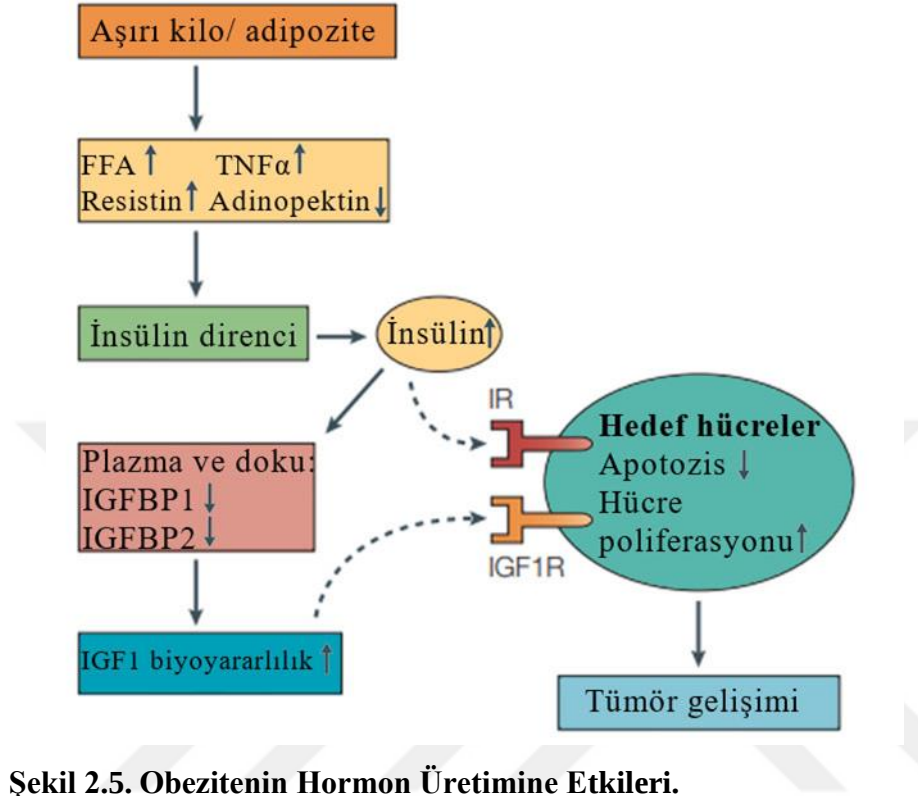
Obezitenin meme kanseri üzerine etkisi bireylerin menopoz durumuna ve hastalık alt tipine göre değişiklik göstermektedir (86). Obezite, meme kanseri prognozunu, metastaz riskini ve mortaliteyi etkiler. Bir çalışma morbid obez meme kanseri hastalarının, morbid obez olmayanlara göre meme kanserinden ölüm riskinin 2.6 kat daha fazla olduğunu sonucuna varmıştır (87). Başka bir çalışma ise obez olan meme kanserli hastaların, obez olmayanlara göre hastaliksız ve genel sağkalımlarının daha kısa

olduğunu belirtmektedir (88). Postmenopozal meme kanseri için obezitenin risk faktörü olduğuna dair birçok çalışma vardır. Ancak premenopozal meme kanseri ile obezite arasındaki ilişkinin mekanizması tam açıklanamamakla birlikte, obezitenin koruyucu etkisi olduğuna dair çalışmalar vardır (87).

Birçok çalışma premenopozal kadınlarda meme kanserine obezitenin koruyucu etki gösterdiğini belirtmekteyken, postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini arttırdığı belirtilmektedir. Bu durum, meme dokusundaki hücresel fizyolojiyi etkileyen farklı hormonal süreçlerden kaynaklanmaktadır. Premenopozal kadınlarda östrojen hormonu dolaşıma yumurtalıklardan salgılanır ve yumurtalık disfonksiyonu görülen premenopozal kadınlarda meme kanseri riski daha düşüktür (81). Premenopozal dönemdeki obezite, anovulatuvar ve düzensiz siklusa neden olmakta, ovülasyon sıklığı azalmakta; bu da östrojen ve progesteron salınımını azaltarak meme dokusunun proliferasyonunu azaltmakta ve meme kanseri riski azalmaktadır (25). Postmenopozal kadınlarda ise aromataz aktivitesi sebebiyle birincil östrojen kaynağı adipoz dokudur. Adipoz dokuda aromataz enzimler tarafından androjenlerin östrojene dönüşümünün dolaşımdaki östrojenin artışına bağlı olarak post-menopozal kadınlarda meme kanseri riskini artırdığına dair çalışmalar vardır (81).

Leptin ve adiponektin, meme kanseri ile ilişkili 2 adipositokindir. Leptin, iştah ve enerji homeostazında görev alan obez (Ob) geninin bir ürünüdür. Obez bireylerin plazmasında leptin seviyesi zayıf bireylerden daha yüksektir (89). Leptinin biyolojik olarak, postmenopozal meme kanseri hücrelerinin hayatta kalmasına, tümör anjiyogenez sürecine, proliferasyonuna katkı sağlayarak doğrudan etki ettiğini destekleyen çalışmalar vardır. Aynı zamanda çalışmalar, leptinin aromataz ekspresyonunu artırarak östrojen sentezini arttırdığını göstermiştir (81). Leptin ve adiponektinin meme kanseri üzerindeki etkileri birbirine zıt olduğu düşünülmektedir. Birkaç çalışma, adiponektinin anti proliferatif etkisiyle meme kanserinde koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir. Adiponektin, tümör baskılayıcı, apoptoz ve hücre döngüsü düzenleyici gen ekspresyonlarını etkileyerek meme kanseri oluşumunu engelleyebilir (81,90).

endometrium) hücresel proliferasyonu teşvik eder ve apoptozu inhibe eder. (81,89)
(Şekil 2.4.)



Kaynak 89'dan derlenmiştir.

Obezitede, serbest yağ asitleri (FFA), tümör-nekroz faktör- α (TNF α) ve resistinin adipoz dokudan salınımının artması ve adiponektin salınımının azalması, insülin direnci ve buna karşılık kronik hiperinsülinemi gelişmesine sebep olur. İnsülin düzeyin artmasıyla, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1'in (IGFBP1) plazma seviyelerinin azalmasına yol açar ve muhtemelen diğer dokularda lokal olarak IGFBP1 sentezini de azaltır. Plazmadaki artan açlık insülin, genellikle kandaki düşük IGFBP2 seviyeleri ile de ilişkilidir. Bu, IGF1 seviyelerinin biyoyararlılığının artmasıyla sonuçlanır. İnsülin ve IGF1, birçok doku tipinde hücresel çoğalmayı teşvik etmek ve apoptozu inhibe etmek için sırasıyla insülin reseptörleri (IR'ler) ve IGF1 reseptörü (IGF1R) aracılığıyla sinyal verir. Bu etkiler tümör oluşumuna katkıda bulunabilir. (81,89) (Şekil 2.5)

BÖLÜM 3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu araştırma meme kanserinin obezite ve hiperglisemi ile ilişkisini inceleyen retrospektif bir vaka-kontrol çalışmasıdır.

Araştırma 07.10.2020 tarihinde İstanbul Okan Üniversitesi 126 numaralı etik kurul onayının (EK.C) ardından 21.01.2021 tarihinde İstanbul Okan Üniversitesi Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi 5480 sıra numaralı onayı (EK.D) alındıktan sonra başlatılmıştır.

Bu araştırmanın evreni 2016 Kasım – 2020 Şubat ayları arasında İstanbul Okan Üniversitesi Hastanesi Medikal Onkoloji Bölümü'nün arşivinde bulunan, meme kanseri tanısı almış olan 48 hasta (vaka grubu) ve İstanbul Okan Üniversitesi Hastanesi'nin hiç meme kanseri tanısı almamış vaka grubuyla yaş bakımından benzer olan 48 bireyin (kontrol grubu) verilerinden oluşmaktadır.

3.2. Araştırma Verilerinin Seçimi

Veriler araştırmanın konusuyla ilgili literatür taraması sonucunda oluşturulan veri toplama formu ile İstanbul Okan Üniversitesi Hastanesi arşivinden yararlanılarak hasta dosyaları incelenerek elde edilmiştir. Veri toplama formu kontrol grubunun demografik özellikleri, boy, kilo, BKİ ve glikoz değerlerini, hasta grubu için demografik özellikleri, boy, kilo, glikoz değerlerine ek olarak meme kanseri öyküleri ile ilgili bilgileri içerir.

3.3. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Araştırmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) kullanılmıştır. Anketlerden elde edilen sürekli değişkenler ortalama (Ort.), standart sapma (SD), alt-üst ile kesikli değişkenler sayı (n) ve yüzde

(%) olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerde gruplar arasındaki ilişki Pearson Chi-Square testi ile analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogov-Smirnov testi ile analiz edilmiştir. Normal dağılıma uygun olan verilerde iki grup arasındaki anlamlılığın analizi için Student t testi, normal dağılıma uygun olmayan verilerde iki grup arasındaki anlamlılığın analizi için Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup arasındaki anlamlılığın analizi için normal dağılıma uygun olan verilerde ANOVA, normal dağılıma uygun olmayan verilerde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak değerlendirilmiştir.



BÖLÜM 4. BULGULAR

Araştırmanın bu bölümünde vaka ve kontrol gruplarından elde edilen verilerin analizi sonucu ortaya çıkan bulgular sunulmuştur.

Araştırmaya katılan vaka ve kontrol gruplarının genel özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Vaka ve Kontrol Gruplarının Genel Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişken	Vaka (n=48)		Kontrol (n=48)		Toplam (n=96)		Te st	p
Medeni durum	n	%	n	%	n	%		
Evli	4	5	4	4	8	10	0,5 45	0,4 60
	5	1,1	3	8,9	8	0,0		
Bekar	3	3	5	6	8	10	96	29
		7,5		2,5		0,0		
Menopoz durumu								
Premenopozal	2	4	3	5	5	10	0,3 96	0,5 29
	8	7,5	1	2,5	9	0,0		
Postmenopozal	2	5	1	4	3	10		
	0	4,1	7	5,9	7	0,0		
Toplam	4	5	4	5	9	10		
	8	0,0	8	0,0	6	0,0		

Pearson Chi-Square

Evli olan bireylerin (n=88) %51,1’i vaka grubunda, %48,9’u kontrol grubunda iken bekar olan bireylerin (n=8) %37,5’i vaka grubunda, %62,5’i kontrol grubundadır. Vaka

ve kontrol gruplarının arasında medeni durum bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Premenopozal dönemde olan bireylerin ($n=59$) %47,5'i vaka grubunda, %52,5'i kontrol grubunda iken postmenopozal dönemde olan bireylerin ($n=37$) %54,1'i vaka grubunda, %45,9'u kontrol grubundadır. Vaka ve kontrol gruplarının arasında menopoz durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Araştırmaya katılan vaka ve kontrol gruplarının yaş ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Vaka Ve Kontrol Gruplarının Yaş Ve Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Değişken	Vaka (n=48)				Kontrol (n=48)				Test	p
	Ort.	SD	Alt	Üst	Ort.	SD	Alt	Üst		
Yaş (yıl)	50,85	9,81	28,00	74,00	48,60	8,11	36,00	63,00	1,225 ^t	0,224
Boy (cm)	158,48	6,19	147,00	170,00	160,38	5,68	149,00	172,00	- 1,563 ^t	0,121
Ağırlık (kg)	74,65	16,59	45,00	139,00	64,23	6,09	52,00	82,00	- 3,733 ^z	0,000 1*
BKI (kg/m ²)	29,72	6,29	18,97	49,25	25,01	2,52	21,61	31,65	- 4,489 ^z	0,000 1*

* $p<0,001$; ^t: Independent Samples Test; ^z: Mann Whitney U Test ; BKI: Beden Kütle İndeksi

Vaka grubunun yaş ortalaması $50,85 \pm 9,81$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $48,60 \pm 8,11$ yıldır. Vaka ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Vaka grubunun boy uzunluğu ortalaması $158,48 \pm 6,19$ cm, kontrol grubunun boy uzunluğu ortalaması $160,38 \pm 5,68$ cm'dir. Vaka ve kontrol grupları arasında boy uzunluğu ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Vaka grubunun ağırlıklarının ortalaması $74,65 \pm 16,59$ kg, kontrol grubunun ağırlıklarının ortalaması $64,23 \pm 6,09$ kg'dır. Vaka grubunun ağırlık ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Vaka grubunun BKI

ortalaması $29,72 \pm 6,29 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunun BKİ ortalaması $25,01 \pm 2,52 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Vaka grubunun BKİ ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Araştırmaya katılan vaka ve kontrol gruplarının BKİ sınıflamalarının karşılaştırılması Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Vaka ve kontrol gruplarının beden kütle indeksi sınıflamalarının karşılaştırılması

BKİ sınıflaması	Vaka (n=48)		Kontrol (n=48)		Toplam (n=96)		Test	p
	n	%	n	%	n	%		
Normal (18,5-24,9 kg/m^2)	11	28,9	27	71,1	38	100,0	15,757	0,0001*
Fazla kilolu (25,0-29,9 kg/m^2)	19	52,8	17	47,2	36	100,0		
Obez ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$)	18	81,8	4	18,2	22	100,0		
Toplam	48	50,0	48	50,0	96	100,0		

* $p<0,001$; Pearson Chi-Square

Vaka ve kontrol grupları arasında BKİ sınıflamasına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Normal BKİ aralığında olan bireylerin %28,9'u vaka grubunda, %71,1'i kontrol grubunda iken, obez olan bireylerin %81,8'i vaka grubunda, %18,2'si kontrol grubundadır.

Araştırmaya katılan vaka ve kontrol gruplarının kan glikoz ve kalsiyum seviyelerinin karşılaştırılması Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Vaka ve kontrol gruplarının kan glikoz ve kalsiyum seviyelerinin karşılaştırılması

Değişke n	Vaka (n=48)				Kontrol (n=48)				Test	p
	Ort.	SD	Alt	Üst	Ort.	SD	Alt	Üst		
Kan glikozu	109,62	32,75	81,00	245,00	100,96	26,36	78,00	230,00	- 2,05 7 ^z	0,04 0*
Kalsiyum	9,358	0,56	8,10	10,40	9,08	0,41	8,00	9,90	2,80 0 ^t	0,00 6**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; ^t: Independent Samples Test; ^z: Mann Whitney U Test

Vaka ve kontrol grupları arasında kan glikozu ($p < 0,05$) ve kalsiyum seviyeleri ($p < 0,01$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur. Vaka grubunun kan glikoz ve kalsiyum seviyeleri (sırasıyla $109,62 \pm 32,75$ ve $9,358 \pm 0,56$) kontrol grubuna göre (sırasıyla $100,96 \pm 26,36$ ve $9,08 \pm 0,41$) daha yüksektir.

Araştırmaya katılan vaka ve kontrol gruplarının D vitamini yeterlilik durumlarının karşılaştırılması Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Vaka ve kontrol gruplarının D vitamini yeterlilik durumlarının karşılaştırılması

D vitamini	Vaka (n=48)		Kontrol (n=48)		Toplam (n=96)		Test	p
	n	%	n	%	n	%		
Eksik	9	50,0	9	50,0	18	100,0	2,063	0,356
Yetersiz	5	33,3	10	66,7	15	100,0		
Yeterli	34	54,0	29	46,0	63	100,0		
Toplam	48	50,0	48	50,0	96	100,0		

Pearson Chi-Square

D vitamini düzeyi eksik olan bireylerin %50'si vaka grubunda, %50'si kontrol grubundadır. D vitamini düzeyi yetersiz olan bireylerin %33,3'ü vaka grubunda, %66,7'si kontrol grubundadır. D vitamini düzeyi yeterli olan bireylerin %54,0'u vaka grubunda, %46,0'si kontrol grubundadır. Vaka ve kontrol grupları D vitamini yeterlilik durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Araştırmaya katılan vaka grubunun meme kanseri ile ilgili bilgilerinin dağılımı Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. Vaka grubunun meme kanseri ile ilgili bilgilerinin dağılımı

Değişken	Vaka (n=48)	
Ailede meme kanseri olma durumu	n	%
Var	30	62,5
Yok	18	37,5
Meme kanseri moleküler sınıflandırma		
Luminal A	18	37,5
Luminal B	13	27,1
HER-2 +	10	20,8
Triple negatif	7	14,6
Histopatolojik sınıflandırma		
İnvaziv duktal karsinom	41	85,4
İnvaziv lobüler karsinom	6	12,5
Diğer	1	2,1
Progesteron reseptör pozitifliği		
Pozitif	25	52,1
Negatif	23	47,9
Östrojen reseptör pozitifliği		
Pozitif	31	64,6
Negatif	17	35,4
Sigara		
Kullanıyor	5	10,4
Kullanmıyor	43	89,6
Toplam	48	100,0

Vaka grubundaki katılımcıların %62,5'inin ailesinde meme kanseri bulunurken %37,5'inin ailesinde meme kanseri yoktur. Meme kanseri moleküler sınıflamasına göre %37,5'i Luminal A, %27,1'i Luminal B, %20,8'i HER-2 +, %14,6'sı Triple negatiftir. Histopatolojik sınıflamaya göre %85,4'ü invaziv duktal karsinom, %12,5'i invaziv lobüler karsinomdur. Progesteron reseptör pozitifliği %52,1, östrojen reseptör pozitifliği %64,6'dır. Vaka grubundaki katılımcıların %10,4'ü sigara kullanmakta, %89,6'sı kullanmamaktadır.



Tablo 4.7. Vaka grubunun meme kanseri bilgileri ile BKİ, kan glikozu ve kalsiyum değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	n	BKİ (kg/m ²)	Test	p	Kan glikozu	Test	p	Kalsiyum	Test	p
Moleküler sınıflandırma		Ort. ±SD			Ort. ±SD			Ort. ±SD		
Luminal A	18	30,87 ± 6,89	3,624 ^{KW}	0,305	115,06 ± 42,41	2,247 ^{KW}	0,523	9,39 ± 0,54	1,116 ^A	0,35 3
Luminal B	13	30,34 ± 4,54			105,92 ± 18,41			9,26 ± 0,67		
HER-2 +	10	28,08 ± 5,43			100,60 ± 23,10			9,21 ± 0,50		
Triple negatif	7	27,99 ± 8,82			115,43 ± 39,17			9,67 ± 0,42		
Progesteron reseptör pozitifliği										
Pozitif	25	30,34 ± 6,28	-0,712 ^z	0,416	111,0 ± 36,41	-0,331 ^z	0,741	9,38 ± 0,55	0,327 ^t	0,74 5
Negatif	23	29,05 ± 6,39			108,13 ± 28,99			9,33 ± 0,59		
Östrojen reseptör pozitifliği										
Pozitif	31	30,65 ± 5,95	-1,843 ^z	0,065	111,23 ± 34,29	-0,551 ^z	0,582	9,34 ± 0,59	-0,378 ^t	0,707
Negatif	17	28,04 ± 6,76			106,71 ± 30,53			9,40 ± 0,51		

^{KW}: Kruskal Wallis H; ^A: Anova; ^t: Independent Samples Test; ^z: Mann Whitney U Test

Vaka grubundaki katılımcıların meme kanseri moleküler sınıflaması ile BKİ, kan glikozu ve kalsiyum seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Vaka grubundaki katılımcıların progesteron reseptör pozitifliği ile BKİ, kan glikozu ve kalsiyum seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Vaka grubundaki katılımcıların östrojen reseptör pozitifliği ile BKİ, kan glikozu ve kalsiyum seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Vaka grubunun meme kanseri bilgileri ile D vitamini yeterlilik durumlarının karşılaştırılması Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8. Vaka grubunun meme kanseri bilgileri ile D vitamini yeterlilik durumlarının karşılaştırılması

Değişken	D Vitamini						Topla m		T est	P
	Eksik		Yeters iz		Yeterli					
Moleküler sınıflandırma	n	%	n	%	n	%	n	%		
Luminal A	3	16,7	1	5,6	14	77,8	18	100,0	1,621	0,951
Luminal B	2	15,4	2	15,4	9	69,2	13	100,0		
HER-2 +	2	20,0	1	10,0	7	70,0	10	100,0		
Triple negatif	2	28,6	1	14,3	4	57,1	7	100,0		
Progesteron reseptör pozitifliği										
Pozitif	5	20,0	1	4,0	19	76,0	25	100,0	2,302	0,316
Negatif	4	17,4	4	17,4	15	65,2	23	100,0		
Östrojen reseptör pozitifliği										
Pozitif	5	16,1	3	9,7	23	74,2	31	100,0	0,506	0,776
Negatif	4	23,5	2	11,8	11	64,7	17	100,0		

Pearson Chi-Square

Vaka grubundaki katılımcıların meme kanseri moleküler sınıflaması ile D vitamini yeterlilik durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır

($p>0,05$). Vaka grubundaki katılımcıların progesteron reseptör pozitifliği ile D vitamini yeterlilik durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Vaka grubundaki katılımcıların östrojen reseptör pozitifliği ile D vitamini yeterlilik durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).



BÖLÜM 5. TARTIŞMA

Günümüzde dünya genelinde tüm kanser türleri arasında en sık görülen meme kanseridir. Tüm kanser türleri arasında %6.9 ölüm oranı ile meme kanseri 4. sırada yer almaktadır (7). Meme kanseri etiyolojisi çok faktörlüdür (34). Meme kanseri risk faktörlerinin meme kanseri oluşumuna hangi mekanizma ile nasıl etkilerinin olduğu net olarak anlaşılamamıştır (9). Meme kanserinin en önemli risk faktörlerinden biri obezitedir. Obezitenin meme kanserine etkisi çok yönlü ve karmaşıktır (86).

Bu çalışma 48 meme kanseri tanısı almış vaka grubu ve 48 kanser tanısı almamış, vaka grubu ile yaş uyumlu kontrol grubu ile yapılmıştır.

Yaş, meme kanserinin en önemli risk faktörlerinden biridir. Meme kanseri tanı konulma yaş aralığı ülkelere göre değişmekte olup en sık 55 yaş ve üzerinde tanı konulduğu belirtilmektedir (92). 2015 yılında 224 meme kanseri hastası ile obezitenin meme kanserine etkisini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada hastaların tanı anındaki yaş aralığı 25-89 olmakla birlikte yaş ortalaması 53,69'dur (93). Meme kanseri rehberi 2020 raporuna göre Türkiye'de meme kanseri tanısının en sık konulduğu yaş 45-54 arasındadır (27). Türkiye'nin meme kanseri tanı konulma yaşı ile İngiltere verileri benzer olmakla beraber yaş ortalaması 50-54'tür (13). Bu çalışmada ise meme kanseri tanısı almış olan bireylerin (vaka grubunun) yaş ortalamasının 50 olduğu saptanmıştır. (Tablo 4.2). Bu sonuç diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında yaş ortalaması açısından farklılık bulunmamaktadır.

Meme kanserinin bir başka risk faktörü ise ailede meme kanseri öyküsü olmasıdır. Meme kanseri teşhisi konulmuş akrabası olan bir kadının meme kanserine yakalanma riski, teşhis konulmuş akrabası olmayana göre 1.8 kat artmaktadır (16). Bu çalışmada ailede meme kanseri öyküsü olan meme kanserli hasta sayısı 30'dur ve vaka grubunun %62,5'ini oluşturur. Çalışma sonucuna göre ailede meme kanseri öyküsü olan kadınların olmayanlara göre meme kanseri riski daha fazladır. (Tablo 4.6) Diğer çalışma sonuçlarına uyumludur. 10 araştırmanın dahil edildiği bir meta analiz çalışmasına göre ailede meme kanseri öyküsü olan kadınların meme kanserine yakalanma riski yüksektir (94). 252 meme kanserli hasta grubu ve 549 meme kanseri tanısı olmayan kontrol

grubunu inceleyen bir vaka-kontrol çalışması sonucunda ailede meme kanseri öyküsüne sahip olan kadınların meme kanserine yakalanma risklerinin yüksek olduğu belirtilmiştir (95).

Sigara tüketiminin meme kanseri ile ilişkisi tüketim miktarı nedeniyle tartışmalıdır. Bu çalışmaya göre sigara kullanan meme kanseri hastalarının sayısı (5 vaka), sigara kullanmayanların sayısından (43 vaka) daha azdır (Tablo 4.6). Bir çalışmaya göre tütün dumanına maruz kalmak Amerikan Kanser Derneği'nin Kanser Önleme Çalışması II (CPS-II) Beslenme Kohortundaki 73 388 kadından alınan verileri analiz ederek yapılan bir kohort çalışmasında ilk gebelik öncesi aktif sigara içmenin meme kanseri başlangıcında rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır (96).

Diyabet ve hipergliseminin; meme kanseri riskini arttırdığına ve meme kanserinin prognozunu olumsuz etkilediğine dair çalışmalar vardır (77). 2012 yılında yapılmış olan bir meta analiz çalışmasına göre hipergliseminin meme kanseri riskini arttırdığına dair bir sonuç bulunmamıştır ancak meme kanserinin prognozunu olumsuz etkilediği sonucuna varılmıştır (97). 10 786 kadının dahil edildiği ve 5,5 yıl süre ile takip edildiği bir kohort çalışması sonucuna göre açlık kan glikozunun yüksek olması meme kanseri riskini arttırmaktadır (98). Bu çalışmada vaka grubunun ortalama açlık kan glikozu 109,62 mg/dL, kontrol grubunun 100,96 mg/dL olarak bulunmuştur. Vaka grubunun açlık kan glikozu, kontrol grubunun açlık kan glikozuna göre daha yüksek olmasına rağmen açlık kan glikozu değerleri iki grup içinde referans değerleri arasında yer almaktadır. (Tablo 4.4)

Yapılan son in vitro ve in vivo çalışmalar meme kanseri gelişiminde D vitamininin anti kanser rolü olduğunu ve meme kanserine karşı koruyucu olduğunu bulmuştur (100). D vitamini; meme kanseri hücre çoğalmasını azaltıp, apoptozisi uyatarak antikanserojenik etki göstermektedir (101). Yapılan çalışmaların sonuçlarına bakıldığında meme kanseri ve D vitamini arasındaki ilişki net değildir.

17 kohort ve 51 vaka kontrol araştırması incelenerek yapılan bir meta analiz çalışması sonucuna göre 25(OH)D seviyesi artarsa meme kanseri riskinin azaldığı belirtilmiştir (100). Östrojen reseptör durumuna (ER+, ER-) göre değerlendirme yapıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır (100). Başka bir araştırma 22 çalışmanın bulgularını incelediğinde, 25(OH)D eksikliği ile meme kanseri arasında net bir ilişki bulunmuştur. 25(OH)D eksikliği meme kanseri riskini artırır (99). Bu çalışmada D vitamini yeterlilik düzeyi ile meme kanseri riski arasında bir ilişki bulunamamıştır

(Tablo 4.5). Östrojen reseptör durumuna göre D vitamini değerlendirildiğinde, önceki çalışmalara uyumlu olup bir ilişki bulunmamaktadır.

Kalsiyumun meme kanseri üzerindeki etki mekanizması net olmamakla birlikte kalsiyumun hücre proliferasyonunu ve apoptozisi düzenlemede etkili olması sebebiyle meme kanserine karşı koruyucu faktör olabileceği düşünülmektedir (70). Meme kanseri ve metabolizmasını araştıran birçok çalışma diyetle kalsiyum alımına odaklanmaktadır (102). 2002 ve 2013 yılları arasında yayınlanan 11 çalışmanın oluşturduğu bir meta-analize göre kalsiyum alımı ile meme kanseri arasında ters bir ilişki olduğu belirtilmektedir. Diyetle kalsiyum alımındaki her 300 mg/gün artış, meme kanseri riskinde %2 azalma ile ilişkilendirilmiştir (70). 2016 yılında yayınlanan bir meta-analiz çalışması, büyük bir kohort ve meta-analiz ile inceleme yaparak serum kalsiyum değerlerinin meme kanseri ile ilişkili olduğu sonucunu belirtmiştir. Artmış serum kalsiyum seviyesi meme kanseri riskinin azalması ile ilişkilendirilmiştir (102). 43 ile 86 yaşları arasındaki 4926 kişinin verilerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada, serum kalsiyum değerleri ile meme kanseri arasında bir ilişki bulunamamıştır (103). Bu çalışmanın sonucuna göre vaka grubunun serum kalsiyum seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.4).

Obezite, meme kanserinin oluşumunu etkileyen faktörlerden biridir ayrıca meme kanseri için kötü bir prognoz, nüks riski ve mortalite ile ilişkilidir (87). Son birkaç on yılda, obezite dünya çapında artan bir halk sağlığı sorunu haline geldi (83). TURDEP II sonuçları Türkiye'deki yetişkin bireylerin BKİ ortalaması 30 kg/m² ve üzerinde olan obezite prevalansı %34.3 olduğunu göstermektedir (85) TBSA 2010 raporuna göre ülkemizde kadınlarda BKİ ortalaması 28.9±6.4 kg/m² değerine sahiptir (104). Dünya Sağlık Örgütü 2014 raporuna göre Türkiye'de kadınların BKİ ortalaması ise 28.5 kg/m² olarak belirtilmektedir (105).

Metabolik sendrom, obezitenin artması sonucu daha sık görülmekte olup önemli ölçüde daha yüksek postmenopozal meme kanseri riski ile bağlantılıdır (105). Yapılan bir kohort çalışmasında 2003-2009 yılları arasında 35-74 yaşları arasındaki 50.884 kadın izlendi. Ortalama 5 yıl süren takip sırasında toplam 2.009 meme kanseri teşhisi kondu. Çalışma sonucunda ağırlık, BKİ, bel çevresi ve bel-kalça oranı meme kanseri riski ile pozitif ilişkili bulundu (106).

Asya'lı kadınlarla yapılan başka bir çalışmada 2005-2014 yılları arasında meme kanseri taraması yaptıran 30.109 kadından 325'ine başlangıçta, 131.657 kişiye ise bir yıl

içinde meme kanseri teşhisi kondu. Çalışma sonucuna göre BKİ'ndeki her 5 kg/m² artış ile meme kanseri riski arttığı görülmüştür (107).

Bu çalışmada vaka grubu olan meme kanseri hastalarının ortalama ağırlık ortalaması 74.65 olarak bulunmuştur. Kontrol grubu olan meme kanseri tanısı almamış bireylerin ortalama ağırlık ortalaması ise 64.23 olarak bulunmuştur. Meme kanseri tanısı almış bireylerin ortalama ağırlık ortalaması meme kanseri tanısı konulmayan bireylerin ortalama ağırlık ortalamasına göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Meme kanserli hastaların BKİ ortalaması 29.72 olarak bulunmuştur. Meme kanseri tanısı almamış bireylerin BKİ ortalaması 25.01 olarak bulunmuştur. Meme kanserli bireylerin BKİ ortalaması meme kanseri tanısı almamış sağlıklı bireylerin BKİ ortalamasına göre daha yüksek bulunmuştur. (Tablo 4.3)



BÖLÜM SON. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada meme kanserli ve sağlıklı bireylerin genel özellikleri, obezite ve obezite durumları, D vitamini ve Kalsiyum değerleri karşılaştırılmış ve ortaya çıkan sonuçlar aşağıda özet olarak belirtilmiştir.

- a. Evli olan bireylerin (n=88) %51,1'i meme kanseri tanısı almış olup, %48,9'u sağlıklı bireylerden oluşmaktadır. (p>0,05)
- b. Bekar olan bireylerin (n=8) %37,5'i meme kanseri tanısı almış olup, %62,5'i sağlıklı bireylerden oluşmaktadır. (p>0,05)
- c. Meme kanserli bireylerin yaş ortalaması 50,85 ve sağlıklı bireylerin yaş ortalaması 48,60 olarak bulunmuştur. (p>0,05)
- d. Meme kanserli bireylerin boy uzunluğu ortalaması 158,48 ve sağlıklı bireylerin boy uzunluğu ortalaması 160,38 cm'dir. (p>0,05)
- e. Meme kanserli bireylerin ağırlıklarının ortalaması 74,65 kg, sağlıklı bireylerin ağırlıklarının ortalaması 64,23 kg'dır. (p<0,001)
- f. Meme kanserli bireylerin BKİ ortalaması 29,72 ve kontrol grubu olan sağlıklı bireylerin BKİ ortalaması 25,01 kg/m²'dir. (p<0,001)
- g. Normal BKİ aralığında olan bireylerin %28,9'u meme kanserli bireylerden oluşmakta olup, %71,1'i sağlıklı bireylerden oluşurken, obez olan bireylerin %81,8'i meme kanserli bireylerden oluşur ve %18,2'si sağlıklı bireylerdir. (p<0,001)
- h. Meme kanserli olan bireylerin kan glikoz (p>0,05) ve kalsiyum (p<0,01) seviyeleri (sırasıyla 109,62 ± 32,75 ve 9,358 ± 0,56) kontrol grubuna göre (sırasıyla 100,96 ± 26,36 ve 9,08 ± 0,41) daha yüksektir.
- i. D vitamini düzeyi eksik olan bireylerin %50'si vaka grubunda, %50'si kontrol grubundadır. D vitamini düzeyi yetersiz olan bireylerin %33,3'ü vaka grubunda, %66,7'si kontrol grubundadır. D vitamini düzeyi yeterli olan bireylerin %54,0'ü vaka grubunda, %46,0'sı kontrol grubundadır. (p>0,05)

- j. Vaka grubundaki katılımcıların %62,5'inin ailesinde meme kanseri bulunurken %37,5'inin ailesinde meme kanseri yoktur.

Bu çalışmanın sonuçlarına bağlı olarak öneriler aşağıda sıralanmıştır.

Meme kanseri günümüzde dünya genelinde en sık görülen kanser türü olmuştur. Meme kanseri etiyolojisinde birçok faktör rol almakta olup bu risk faktörlerinde değişiklik yapılması ile birlikte meme kanserine yakalanma riski ve görülme sıklığı azaltılabilir.

Genel halk sağlığı problemi olan obezite, birçok kronik hastalığın olduğu gibi meme kanserinin de risk faktörlerinden biridir. Özellikle menopoz sonrası dönem için bireyler sağlıklı beslenme kurallarına uyarak normal kiloda olmalıdırlar. Bu sayede meme kanserine yakalanma riskini azaltabilirler.

Tütün ve alkol kullanımı meme kanserinin en önemli risk faktörlerinden biridir. Alkol, sigara kullanımı azaltılarak ve sınırlandırılarak meme kanserinin oluşum riski azaltılabilir.

Hiperglisemi ile birlikte gelen diyabet ve diğer metabolik hastalıklar meme kanseri oluşumunda rol oynayabilir. Hiperglisemi de dolaylı yollardan meme kanseri risk faktörleri arasında yer alır. Bu yüzden açlık kan şekeri düzeyleri kontrol altında olmalı, sağlıklı beslenme ve doğru karbonhidrat seçimlerine dikkat edilmelidir.

D vitamini ve kalsiyum içeren süt ve süt ürünleri yeterli miktarlarda tüketilmelidir.

KAYNAKÇA

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., DMV, A. C., & Bray, F. (2021). *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*.
- [2] WEB_1, (2017), T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Kanser İstatistikleri: <http://www.hsgm.saglik.gov>. adresinden alınmıştır.
- [3] Nindrea, R., Aryandono, T., Lazuardi, L. (2017). *Breast Cancer Risk From Modifiable and Non-Modifiable Risk Factors among Women in Southeast Asia: A Meta-Analysis*. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 18(12), 3201-3206.
- [4] Hsieh, C.-C., Chou, Y.-C., & Wang, C.-H. (2016). *Obesity as a Critical Issue of Breast Cancer Development*. W. Armstrong, Breast Cancer (s. 18-22). Taiwan: Nova Science.
- [5] Muti, P., Quattrin, T., & Grant, B. J. (2002). *Fasting Glucose Is a Risk Factor For Breast Cancer*. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 1361-1368.
- [6] Bistoni G., Farhadi J. *Anatomy and physiology of the breast*. Farhadieh RD, editor. Wiley Online Library; 2015.
- [7] WEB_2, (2021), *Anatomy of the Breast*. The Johns Hopkins University: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/wellness-and-prevention/anatomy-of-the-breasts> adresinden alınmıştır
- [8] WEB_3, (tarih yok). Tarhan, P. D. turkcerrahi.com . turkcerrahi.com : <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/meme/meme-anatomisi/> adresinden alınmıştır
- [9] Hunt, K. K., Newman, L. A., III, E. M., & Bland, K. I. (2010). *The Breast*. F. C. Brunicardi, Schwartz's Principles of Surgery (s. 426-430). McGraw-Hill.
- [10] Momenimovahed Z, Salehiniya H, (2019), “*Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world*”, Breast Cancer - Targets and Therapy, 11: 151-164.

- [11]Açıkgöz A, Akal Yıldız E, (2017), *Meme Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri*, Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi, 5(1): 45-56
- [12]Okur, F, (2015), *Meme kanseri risk faktörlerine sahip olma durumu ile mamografi çekirme davranışı arasındaki ilişki: Retrospektif değerlendirme*, Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın, Türkiye, 17-20.
- [13]Baş, D, (2021), *Meme kanseri hastalarında vücut kompozisyonunun değerlendirilmesinde bioelektriksel impedans analizinin validasyonu*, Doktora Tezi, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye, 48-52.
- [14]Siegel RL, Miller KD, Jamil A, (2017), *Cancer statistics*, CA Cancer Journal for Clinicians (67), 7-30.
- [15]Youn, H. J., & Han, W. (2020). A Review of the Epidemiology of Breast Cancer in Asia: Focus. *Epidemiology of Breast Cancer in Asia*, 867-879.
- [16]Chopra S, Davies EL, (2020), *Breast cancer*, Med (United Kingdom);48(2):113–8
- [17]Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła K, Starosławska E. *Breast cancer risk factors*, Prz Menopauzalny, 2015, 14(3): 196–202.
- [18]Sun, Y.S., Zhao, Z., Yang, Z.N.,(2017), *Risk factors and preventions of breast cancer*. Int J Biol Sci.;13(11):1387–1397.
- [19]Chen S., Parmigiani G. (2007), *Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance*. J. Clin. Oncol.;25(11):1329–1333.
- [20]Correa, H., (2016), Li-Fraumeni Syndrome. *Journal of pediatric genetics*, 5(2), 84–88.
- [21]Zendehdel, M., Niakan, B., Keshtkar, A., Rafiei, E., Salamat, F. (2018), Iran J Med Sci. Jan; 43(1):1-8.
- [22]Dyrstad, S.W., Yan. Y., Fowler, A.M., Colditz, G.A., (2015), *Breast Cancer Res Treat.*; 149(3):569-75.
- [23]Kerlikowske, K., Gard, C. C., Tice, J. A., Ziv, E., Cummings, S. R., Miglioretti, D. L., & Breast Cancer Surveillance Consortium (2016). Risk Factors That Increase Risk of Estrogen Receptor-Positive and -Negative Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 109(5), djw276.
- [24]Hartmann, L.C., Sellers, T.A., Frost, M.H., Lingle, W.L., Degnim, A.C., Ghosh, K., Vierkant, R.A., Maloney, S.D., Pankratz, V.S., Hillman, D.W., Suman, V.J., Johnson, J., Blake, C., Tlsty, T., Vachon, C.M., Melton, L.J. 3rd, (2005), Visscher DW N Engl J Med. 21 Temmuz; 353(3):229-37.

- [25]DeSantis, C., Ma, J., Bryan, L., & Jemal, A. (2014). *Breast cancer statistics*, 2013. CA: a cancer journal for clinicians, 64(1), 52–62.
- [26]Şirin ÇELİKKANAT, Zeynep GÜNGÖRMÜŞ. (2019). *Meme Kanseri Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi ve Riskli Kadına Hemşirelik Yaklaşımı*.Journal of Social and Humanities Sciences Research.
- [27]Özmen V., Fidaner C, Aksaz E, Bayol Ü, Dede İ, Göker E., (2009), *Türkiye’de Meme Kanseri Erken Tanı ve Tarama Programlarının Hazırlanması: Sağlık Bakanlığı Meme Kanseri Erken Tanı ve Tarama Alt Kurulu Raporu*. Meme Sağlığı Dergisi, 5(3), 125-134.
- [28]Boyd, N.F., Guo, H., Martin, L.J., Sun, L., Stone, J., Fishell, E., Jong, R.A., Hislop, G., Chiarelli, A., Minkin, S., & Yaffe, M.U. (2007). *Mammographic density and the risk and detection of breast cancer*. N Engl J Med, 356:227-36.
- [29]Liu, Y., Colditz, G.A., Rosner, B., Berkey, C.S., Collins, L.C., Schnitt, S.J., Connolly, J.L., Chen, W.Y., Willett, W.C., Tamimi, R.M. (2013), *Alcohol intake between menarche and first pregnancy: a prospective study of breast cancer risk*. J Natl Cancer Inst.;105(20):1571-8.
- [30]WCRF International WCRFI for CR. *Diet, nutrition, physical activity and breast cancer*. Continuous Update Project Expert Report 2018. 2018.
- [31]Scoccianti, C., Lauby-Secretan, B., Bello, P.Y., Chajes, V., Romieu, I.(2014) *Female breast cancer and alcohol consumption: A review of the literature*. Am J Prev Med.;46(3 SUPPL. 1):S16– 25.
- [32]Kara, B., *Menarche, menopause, and breast cancer risk*. (2012), The Lancet Oncology;13(11), 1071-1072.
- [33]Anothaisintawee, T., Wiratkapun, C., Lerdsitthichai, P., Kasamesup, V., Wongwaisayawan, S., Srinakarin, J., Hirunpat, S., Woodtichartpreecha, P., Boonlikit, S., Teerawattananon, Y., & Thakkestian, A. (2013). *Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis*. Asia Pac J Public Health, 25(5):368-87.
- [34]Norsa'adah, B., Rusli, B. N., Imran, A. K., Naing, I., & Winn, T. (2005). *Risk factors of breast cancer in women in Kelantan, Malaysia*. Singapore medical journal, 46(12), 698–705.

- [35]Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2002). *Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease*. Lancet (London, England), 360(9328), 187–195.
- [36]Marjoribanks, J., Farquhar, C., Roberts, H., Lethaby, A., & Lee, J. (2017). *Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women*. The Cochrane database of systematic reviews, 1(1).
- [37]Huber, D., Seitz, S., Kast, K., Emons, G., & Ortmann, O. (2021). *Hormone replacement therapy in BRCA mutation carriers and risk of ovarian, endometrial, and breast cancer: a systematic review*. Journal of cancer research and clinical oncology, 147(7), 2035–2045.
- [38]Azam, S., Jacobsen, K. K., Aro, A. R., Lynge, E., & Andersen, Z. J. (2020). *Hormone replacement therapy and mammographic density: a systematic literature review*. Breast cancer research and treatment, 182(3), 555–579.
- [39]Chlebowski, R. T., Hendrix, S. L., Langer, R. D., Stefanick, M. L., Gass, M., Lane, D., Rodabough, R. J., Gilligan, M. A., Cyr, M. G., Thomson, C. A., Khandekar, J., Petrovitch, H., McTiernan, A., & WHI Investigators (2003). *Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial*. JAMA, 289(24), 3243–3253.
- [40]Beral, V., & Million Women Study Collaborators (2003). *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study*. Lancet (London, England), 362(9382), 419–427.
- [41]Wang, K., Li, F., Chen, L., Lai, Y. M., Zhang, X., & Li, H. Y. (2017). *Change in risk of breast cancer after receiving hormone replacement therapy by considering effect-modifiers: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies*. Oncotarget, 8(46), 81109–81124.
- [42]Ersoy, G. (2016), Fiziksel Uygunluk (Fitnes) Spor ve Beslenme İle İlgili Temel Öğretiler, (2. Baskı), Ankara Tıp Nobel Kitabevi, Ankara, 11-12.
- [43]Hong, B. S., & Lee, K. P. (2020). *A systematic review of the biological mechanisms linking physical activity and breast cancer*. Physical activity and nutrition, 24(3), 25–31.

- [44]Frisch, R. E., Wyshak, G., Albright, N. L., Albright, T. E., Schiff, I., Jones, K. P., Witschi, J., Shiang, E., Koff, E., & Marguglio, M. (1985). Lower prevalence of breast cancer and cancers of the reproductive system among former college athletes compared to non-athletes. *British journal of cancer*, 52(6), 885–891.
- [45]Lynch, B. M., Neilson, H. K., & Friedenreich, C. M. (2011). Physical activity and breast cancer prevention. *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer*, 186, 13–42.
- [46]McTiernan A. (2008). Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nature reviews. Cancer*, 8(3), 205–211.
- [47]Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key, T. J., Appleby, P. N., Reeves, G. K., & Roddam, A. W. (2010). Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *The Lancet. Oncology*, 11(6), 530–542.
- [48]Fairey, A. S., Courneya, K. S., Field, C. J., Bell, G. J., Jones, L. W., & Mackey, J. R. (2003). *Effects of exercise training on fasting insulin, insulin resistance, insulin-like growth factors, and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 12(8), 721–727.
- [49]Boulé, N. G., Haddad, E., Kenny, G. P., Wells, G. A., & Sigal, R. J. (2001). *Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. JAMA*, 286(10), 1218–1227.
- [50]Ağırbaş, Ö., Kışalı, N.F., Kıyıcı, F., (2015), *Yoğun Egzersizle Oluşan Oksidatif Stres ve DNA Hasarı Üzerine Askorbik Asidin Etkisi*, 13(1), 65-72.
- [51]Buja, A., Pierbon, M., Lago, L., Grotto, G., & Baldo, V. (2020). *Breast Cancer Primary Prevention and Diet: An Umbrella Review. International journal of environmental research and public health*, 17(13), 4731.
- [52]Kushi, L. H., Byers, T., Doyle, C., Bandera, E. V., McCullough, M., McTiernan, A., Gansler, T., Andrews, K. S., Thun, M. J., & American Cancer Society 2006 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee (2006). *American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention:*

- reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity*. CA: a cancer journal for clinicians, 56(5), 254–314.
- [53]Smith-Warner, S. A., Spiegelman, D., Yaun, S. S., Adami, H. O., Beeson, W. L., van den Brandt, P. A., Folsom, A. R., Fraser, G. E., Freudenheim, J. L., Goldbohm, R. A., Graham, S., Miller, A. B., Potter, J. D., Rohan, T. E., Speizer, F. E., Toniolo, P., Willett, W. C., Wolk, A., Zeleniuch-Jacquotte, A., & Hunter, D. J. (2001). Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. JAMA, 285(6), 769–776.
- [54]Jung, S., Spiegelman, D., Baglietto, L., Bernstein, L., Boggs, D. A., van den Brandt, P. A., Buring, J. E., Cerhan, J. R., Gaudet, M. M., Giles, G. G., Goodman, G., Hakansson, N., Hankinson, S. E., Helzlsouer, K., Horn-Ross, P. L., Inoue, M., Krogh, V., Lof, M., McCullough, M. L., Miller, A. B., Smith-Warner, S. A. (2013). Fruit and vegetable intake and risk of breast cancer by hormone receptor status. Journal of the National Cancer Institute, 105(3), 219–236.
- [55]Farvid, M. S., Eliassen, A. H., Cho, E., Liao, X., Chen, W. Y., & Willett, W. C. (2016). Dietary Fiber Intake in Young Adults and Breast Cancer Risk. Pediatrics, 137(3).
- [56]Servan-Schreiber, D. (2007), Antikanser: Yeni Bir Yaşam Tarzı, (Deniztekin, F.N.), İstanbul: Varlık Yayınları
- [57]Hanf, V., & Gonder, U. (2005). Nutrition and primary prevention of breast cancer: foods, nutrients and breast cancer risk. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology, 123(2), 139–149.
- [58]Emaus, M. J., Peeters, P. H., Bakker, M. F., Overvad, K., Tjønneland, A., Olsen, A., Romieu, I., Ferrari, P., Dossus, L., Boutron-Ruault, M. C., Baglietto, L., Fortner, R. T., Kaaks, R., Boeing, H., Trichopoulou, A., Lagiou, P., Trichopoulos, D., Masala, G., Pala, V., Panico, S., van Gils, C. H. (2016). Vegetable and fruit consumption and the risk of hormone receptor-defined breast cancer in the EPIC cohort. The American journal of clinical nutrition, 103(1), 168–177.
- [59]Aune, D., Chan, D. S., Vieira, A. R., Rosenblatt, D. A., Vieira, R., Greenwood, D. C., & Norat, T. (2012). Fruits, vegetables and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Breast cancer research and treatment, 134(2), 479–493.

- [60]Chen, L., Li, M., & Li, H. (2019). Milk and yogurt intake and breast cancer risk: A meta-analysis. *Medicine*, 98(12).
- [61]Koçak, S., Çelik, L., Özbaş, S., Dizbay Sak, S., Tükün, A., Yalçın, B. Meme Kanserinde Risk Faktörleri, Riskin Değerlendirilmesi ve Prevansiyon: İstanbul 2010 Konsensus Raporu, *Meme Sağlığı Dergisi*, 47-67.
- [62]Peaker M. (2020). Oestrogens in milk and breast cancer: a cause for concern...or not?. *The Journal of dairy research*, 87(2), 266–269.
- [63]Farvid, M. S., Eliassen, A. H., Cho, E., Chen, W. Y., & Willett, W. C. (2018). Dairy Consumption in Adolescence and Early Adulthood and Risk of Breast Cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 27(5), 575–584.
- [64]Zang, J., Shen, M., Du, S., Chen, T., & Zou, S. (2015). The Association between Dairy Intake and Breast Cancer in Western and Asian Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of breast cancer*, 18(4), 313–322.
- [65]Sharifi, M., Moridnia, A., Mortazavi, D. et al.(Mahsa Salehi Marzieh Bagheri Abdolkarim Sheikhi)Kefir: a powerful probiotics with anticancer properties. *Med Oncol* 34, 183 (2017).
- [66]Aksoy, M., (2014), *Beslenme Biyokimyası*, (4. Baskı), Hatiboğlu Yayıncılık, Ankara, 371-382.
- [67]Ferrier, R.D., (2019), *Biyokimya*, (Ulukaya, E.), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 392-395.
- [68]Jolfaie, N. R., Rouhani, M. H., Onvani, S., & Azadbakht, L. (2016). The association between Vitamin D and health outcomes in women: A review on the related evidence. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 21, 76.
- [69]de La Puente-Yagüe, M., Cuadrado-Cenzual, M. A., Ciudad-Cabañas, M. J., Hernández-Cabria, M., & Collado-Yurrita, L. (2018). Vitamin D: And its role in breast cancer. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 34(8), 423–427.
- [70]Hidayat, K., Chen, G., Zhang, R., Du, X., Zou, S., Shi, B., & Qin, L. (2016). Calcium intake and breast cancer risk: Meta-analysis of prospective cohort studies. *British Journal of Nutrition*, 116(1), 158-166.

- [71]Moore-Schiltz, L., Albert, J., Singer, M., Swain, J., & Nock, N. (2015). Dietary intake of calcium and magnesium and the metabolic syndrome in the National Health and Nutrition Examination (NHANES) 2001–2010 data. *British Journal of Nutrition*, 114(6), 924-935.
- [72]Lee, H. J., Cho, J. I., Lee, H. S., Kim, C. I., & Cho, E. (2014). Intakes of dairy products and calcium and obesity in Korean adults: Korean National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES) 2007-2009. *PloS one*, 9(6).
- [73]Korsmo-Haugen, H. K., Brurberg, K. G., Mann, J., & Aas, A. M. (2019). Carbohydrate quantity in the dietary management of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*, 21(1), 15–27.
- [74]Sasanfar, B., Toorang, F., Esmailzadeh, A., & Zendehdel, K. (2019). Adherence to the low carbohydrate diet and the risk of breast Cancer in Iran. *Nutrition journal*, 18(1), 86.
- [75]Alphan, E. T., (2018), Diyabetin Beslenme Tedavisinde Karbonhidrat Sayımı, *Ankara Tıp Nobel Tıp Kitabevleri*, 53-54.
- [76]Silvera, S. A., Jain, M., Howe, G. R., Miller, A. B., & Rohan, T. E. (2005). Dietary carbohydrates and breast cancer risk: a prospective study of the roles of overall glycemic index and glycemic load. *International journal of cancer*, 114(4), 653–658.
- [77]Verkooijen, H. M., Peeters, P. H., Buskens, E., Koot, V. C., Borel Rinkes, I. H., Mali, W. P., & van Vroonhoven, T. J. (2000). Diagnostic accuracy of large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: a meta-analysis. *British journal of cancer*, 82(5), 1017–1021.
- [78]Ryu, T. Y., Park, J., & Scherer, P. E. (2014). Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes & metabolism journal*, 38(5), 330–336.
- [79]Potter, M., Newport, E., & Morten, K. J. (2016). The Warburg effect: 80 years on. *Biochemical Society transactions*, 44(5), 1499–1505.
- [80]WEB_5, (2021), World Health Organization, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>, 09/05/2021.
- [81]Calle, E. E., & Kaaks, R. (2004). Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature reviews. Cancer*, 4(8), 579–591.
- [82]Baş, M., Sağlam, D, (2014), Hastalıklarda Beslenme Tedavisi, Tüfekçi Alphan, E (Editör), İçinde: Yetişkinlerde Ağırlık Yönetimi, İstanbul.

- [83]Mayoral, L. P., Andrade, G. M., Mayoral, E. P., Huerta, T. H., Canseco, S. P., Rodal Canales, F. J., Cabrera-Fuentes, H. A., Cruz, M. M., Pérez Santiago, A. D., Alpuche, J. J., Zenteno, E., Ruíz, H. M., Cruz, R. M., Jeronimo, J. H., & Perez-Campos, E. (2020). Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *The Indian journal of medical research*, 151(1), 11–21.
- [84]Türkiye İstatistik Kurumu. (2019). Türkiye Sağlık Araştırması.
- [85]Satman I, Yilmaz T, Sengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP II). *Diabetes Care* 2005;25:1551–56.
- [86]Andò, S., Gelsomino, L., Panza, S., Giordano, C., Bonofiglio, D., Barone, I., & Catalano, S. (2019). Obesity, Leptin and Breast Cancer: Epidemiological Evidence and Proposed Mechanisms. *Cancers*, 11(1), 62.
- [87]Gravena, A., Romeiro Lopes, T. C., Demitto, M. O., Borghesan, D., Dell’Agnolo, C. M., Brischiliari, S., Carvalho, M., & Pelloso, S. M. (2018). The Obesity and the Risk of Breast Cancer among Pre and Postmenopausal Women. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 19(9), 2429–2436.
- [88]Scholz, C., Andergassen, U., Hepp, P., Schindlbeck, C., Friedl, T. W., Harbeck, N., Kiechle, M., Sommer, H., Hauner, H., Friese, K., Rack, B., & Janni, W. (2015). Obesity as an independent risk factor for decreased survival in node-positive high-risk breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 151(3), 569–576.
- [89]Calle, E. E., & Kaaks, R. (2004). Overweight, Obesity and Cancer: Epidemiological Evidence and Proposed Mechanisms. *Nature Reviews Cancer*, 4(8), 579–591.
- [90]Pan, H., Deng, L. L., Cui, J. Q., Shi, L., Yang, Y. C., Luo, J. H., Qin, D., & Wang, L. (2018). Association between serum leptin levels and breast cancer risk: An updated systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 97(27).
- [91]Gaudet, M. M., Press, M. F., Haile, R. W., Lynch, C. F., Glaser, S. L., Schildkraut, J., Gammon, M. D., Douglas Thompson, W., & Bernstein, J. L. (2011). Risk factors by molecular subtypes of breast cancer across a population-based study of women 56 years or younger. *Breast cancer research and treatment*, 130(2), 587–597.
- [92]Hulka, B. S., & Moorman, P. G. (2008). Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas*, 61(1-2), 203–213.
- [93]Okuturlar, Y., Gunaldı, M., Tiken, E. E., Tuna, S., Öztosun, B., İnan, Y.Ö., Ercan, T., Harmankaya, Ö., Kumbasar, A., (2014), Fazla Kilo ve Obezitenin Meme Kanseri Alt Tipleri Üzerine Olan Etkisi, *Journal of Clinical and Analytical Medicine*.

- [94]Hilgart, J. S., Coles, B., & Iredale, R. (2012). Cancer genetic risk assessment for individuals at risk of familial breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2012(2).
- [95]Ronco, A. L., Stoll, M., De Stéfani, E., Maisonneuve, J. E., Mendoza, B. A., & Deneo-Pellegrini, H. (2009). Rh factor, family history and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer detection and prevention*, 32(4), 277–285.
- [96]Gaudet, M. M., Gapstur, S. M., Sun, J., Diver, W. R., Hannan, L. M., & Thun, M. J. (2013). Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(8), 515–525.
- [97]Boyle, P., Koechlin, A., Pizot, C., Boniol, M., Robertson, C., Mullie, P., Bolli, G., Rosenstock, J., & Autier, P. (2013). Blood glucose concentrations and breast cancer risk in women without diabetes: a meta-analysis. *European journal of nutrition*, 52(5), 1533–1540.
- [98]Platek, M., Krogh, V., Micheli, A., Browne, R., Meneghini, E., Sieri, S., Schünemann, H. J., Pala, V., Barba, M., Wilding, G. E., Berrino, F., & Muti, P. (2005). Serum fructosamine and subsequent breast cancer risk: a nested case-control study in the ORDET prospective cohort study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 14(1), 271–274.
- [99]Hossain, S., Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., Chen, X., Zonderman, A. B., & Wood, R. J. (2019). Vitamin D and breast cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clinical nutrition ESPEN*, 30, 170–184.
- [100]Estébanez, N., Gómez-Acebo, I., Palazuelos, C., Llorca, J., & Dierssen-Sotos, T. (2018). Vitamin D exposure and Risk of Breast Cancer: a meta-analysis. *Scientific reports*, 8(1), 9039.
- [101]Voutsadakis I. A. (2021). Vitamin D baseline levels at diagnosis of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Hematology/oncology and stem cell therapy*, 14(1), 16–26.
- [102]Wulaningsih, W., Sagoo, H. K., Hamza, M., Melvin, J., Holmberg, L., Garmo, H., Malmström, H., Lambe, M., Hammar, N., Walldius, G., Jungner, I., & Van Hemelrijck, M. (2016). Serum Calcium and the Risk of Breast Cancer: Findings from the Swedish AMORIS Study and a Meta-Analysis of Prospective Studies. *International journal of molecular sciences*, 17(9), 1487.

- [103]Sprague, B. L., Skinner, H. G., Trentham-Dietz, A., Lee, K. E., Klein, B. E., & Klein, R. (2010). Serum calcium and breast cancer risk in a prospective cohort study. *Annals of epidemiology*, 20(1), 82–85.
- [104]TBSA. “Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu.”Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayın No: 931. 2014.
- [105]Picon-Ruiz, M., Morata-Tarifa, C., Valle-Goffin, J. J., Friedman, E. R., & Slingerland, J. M. (2017). Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67(5), 378–397.
- [106]White, A. J., Nichols, H. B., Bradshaw, P. T., & Sandler, D. P. (2015). Overall and central adiposity and breast cancer risk in the Sister Study. *Cancer*, 121(20), 3700–3708.
- [107]Suzuki, Y., Tsunoda, H., Kimura, T., & Yamauchi, H. (2017). BMI change and abdominal circumference are risk factors for breast cancer, even in Asian women. *Breast cancer research and treatment*, 166(3), 919–925.

EKLER

EK A. VAKA GRUBU DEĞERLENDİRME FORMU

VAKA GRUBU HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Dosya no:

Adı- Soyadı:

Yaş:

Medeni Durum:

Boy (cm):

Kilo (kg):

Beden Kütle İndeksi (kg/m²):

Menopoz Durumu: ☐ Premenopozal ☐ Postmenopozal

Ailede Meme Kanseri Öyküsü: ☐ Var ☐ Yok

Sigara Tüketimi: ☐ Var ☐ Yok

Meme kanseri moleküler sınıflandırma:

Meme kanseri histopatolojik sınıflandırma:

Hormon Reseptör Durumu:

BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Glukoz (mg/dL)	
Kalsiyum (mg/dL)	
D vitamini (25-Hidroksi Vitamin D)	

EK B. KONTROL GRUBU DEĞERLENDİRME FORMU

KONTROL GRUBU HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Dosya no:

Adı- Soyadı:

Yaş:

Boy (cm):

Kilo (kg):

Beden Kütle İndeksi (kg/m²):

Ailede Meme Kanseri Öyküsü: ☐ Var ☒ Yok

Menopoz Durumu: ☐ Premenopozal ☐ Postmenopozal

BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Glukoz (mg/dL)	
Kalsiyum (mg/dL)	
D vitamini (25-Hidroksi Vitamin D)	

EK C. ETİK KURUL ONAYI

OKAN ÜNİVERSİTESİ Etik Kurul Kararı

Toplantı Tarihi: 07.10.2020

Toplantı Sayısı: 126

Toplantıya Katılanlar:

Prof. Dr. Mithat Kıyak	(Başkan)
Prof. Dr. Mazhar Semih Başkan	(Üye)
Prof. Dr. Dilek Öztürk	(Üye) (Katılmadı)
Prof. Dr. Mübariz Hasanov	(Üye)
Prof. Dr. Ali İlker Gümüşeli	(Üye)(Katılmadı)
Doç.Dr. Kerime Derya Beydağ	(Üye)
Dr. Öğr. Üyesi Erdinç Ünal	(Üye) (Katılmadı)
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Hale Aksuna	(Üye)
Dr. Öğr. Üyesi Uğur Tarık Özkut	(Üye)

Okan Üniversitesi Etik Kurulu 07.10.2020 tarihinde toplandı.

Yapılan görüşmeler sonucunda;

Karar 17- Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Enstitüsü-Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nden **Duygu GÜNDÜZ'**ün **Dr. Öğretim Üyesi Mehmet AKMAN** danışmanlığında **"Meme Kanserinin Obezite ve Hiperglisemi ile olan ilişkisi Üzerine Retrospektif Bir Araştırma"** başlıklı çalışmasının etik açıdan uygun olduğuna oy birliğiyle karar verildi.

Prof. Dr. Mithat Kıyak
(Başkan)

Prof. Dr. Mazhar Semih Başkan
(Üye)

Prof. Dr. Dilek Öztürk
(Üye) (Katılmadı)

Prof. Dr. Mübariz Hasanov
(Üye)

Prof. Dr. Ali İlker Gümüşeli
(Üye) (Katılmadı)

Doç. Dr. Kerime Derya Beydağ
(Üye)

Dr. Öğr. Üyesi Erdinç Ünal
(Üye) (Katılmadı)

Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Hale Aksuna
(Üye)

Dr. Öğr. Üyesi Uğur Tarık Özkut
(Üye)

EK D. ARAŞTIRMA İZİN ONAYI

15.01.2021

OKAN ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE

Sorumlu yürütücüsü olduğum "Meme Kanserinin Obezite ve Hiperglisemi ile Olan İlişkisi Üzerine Retrospektif Bir Araştırma" isimli çalışma Okan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır.

Gerekli formlar ve belgeler ekte yer almaktadır. Bu araştırmanın kurumunuzda yapılabilmesi için gereken iznin verilmesini arz ederim.

Duygu GÜNDÜZ

EKLER:

- Etik kurul onayı
- Etik kurul başvuru formu

Telefon:

e-posta: !

Sıra No: 5480
21.01.2021