T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNE İNTERNE EDİLEN MALİGNİTE TANILI HASTALARDA METABOLİK SENDROM VE EŞLİK EDEN KOMORBİDİTELERİN MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Mehmet ORUÇLİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2026

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNE İNTERNE EDİLEN MALİGNİTE TANILI HASTALARDA METABOLİK SENDROM VE EŞLİK EDEN KOMORBİDİTELERİN MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Mehmet ORUÇLİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hayriye Esra ATAOĞLU

Uz. Dr. Mehmet ÇETİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimi süresince ve tez çalışmamda bilgi, deneyim ve rehberliğinden yararlandığım; uzmanlık eğitimimde yapıcı yaklaşımı, yol gösterici önerileri ve akademik titizliği ile çalışmama yön veren, mesleki ve akademik gelişimime önemli katkılar sağlayan, çok kıymetli hocam olan Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu'na emeği ve katkıları için en içten şükranlarımı sunarım.

Tez danışmanım olarak çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve değerlendirilmesi aşamalarında her zaman destek olan; başhekim yardımcısı olarak yoğun idari sorumluluklarına rağmen tez sürecime zaman ayırarak katkı sunan, gösterdiği ilgi, anlayış ve yol gösterici yaklaşımı ile desteğini her zaman hissettiğim değerli abim Uz. Dr. Mehmet Çetin'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübeleriyle mesleki gelişimime katkı sağlayan tüm dahiliye kliniği öğretim üyelerine, uzman hekimlerine, asistan hekim arkadaşlarıma ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Akademik ve mesleki yoğunluğun hâkim olduğu bu uzun ve zorlu süreçte, sabrı, anlayışı ve desteği ile her zaman yanımda olan, uzmanlık eğitimi ve tez süreci boyunca gösterdiği fedakârlık, sağladığı manevi destek ile çalışmamın tamamlanmasında en önemli güç kaynaklarından biri olan sevgili eşim Bedia Nur Oruçli' ye teşekkür ederim.

Hayatıma anlam ve motivasyon katan, bu zorlu sürecin her aşamasında benim için en büyük motivasyon kaynağı olan, varlığı ile bana güç veren canım oğlum Sirac Mirhan Oruçli' ye teşekkür etmek isterim.

Son olarak, bugünlere gelmemde emeği olan, her koşulda desteklerini hissettiğim aileme ve tüm sevdiklerime teşekkür eder, şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR VE SEMBOLLER v
TABLOLAR LİSTESİ ix
ŞEKİLLER LİSTESİ x
ÖZET xi
ABSTRACT xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 KANSER TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ 3
2.1.1. Kanser Tanımı 3
2.1.2. Küresel Epidemiyoloji 3
2.1.3. Türkiye'de Durum 3
2.1.4. Mortalite Eğilimleri ve Kanser İnsidansı 4
2.1.5. Kanser de Yaş, Cinsiyet ve Bölgesel Farklılıklar 4
2.1.6. Kanserin Halk Sağlığı Yükü 5
2.2. MALİGNİTE PATOFİZYOLOJİSİ 5
2.2.1. Genetik Mutasyonlar ve Onkogen Aktivasyonu 5
2.2.2. DNA Onarım Mekanizmalarının Bozulması 6
2.2.3. Epigenetik Değişiklikler 6
2.2.4. İmmun Sistemden Kaçış Mekanizmaları 7
2.2.5. Tümör Mikroçevresi ve Anjiyogenez 7
2.2.6. Metabolik Yeniden Programlanma (Warburg Etkisi) 8
2.2.7. Tümör İlerleme ve Metastaz 9
2.3. METABOLİK SENDROM VE METABOLİK PARAMETRELER 9

2.3.1. Metabolik Sendrom Tanımı 9
2.3.2. Metabolik Sendrom Tanı kriterleri 9
2.3.3. Metabolik Sendrom Patofizyoloji 10
2.3.4. Metabolik Parametreler 11
2.3.5. Metabolik Sendrom Klinik Önemi 11
2.3.6. Metabolik Parametrelerin Değerlendirilmesi ve Laboratuvar Göstergeleri 12
2.3.6.1. Glukoz Metabolizması ve İnsülin Direnci 12
2.3.6.2. Lipid Metabolizması 13
2.3.6.3. Abdominal Obezite ve Bel Çevresi 14
2.3.6.4. Kan Basıncı 14
2.3.6.5. İnflamatuvar ve Adipokin Göstergeler 14
2.3.6.6. Diğer Parametreler 14
2.3.6.7. Klinik ve Araştırma Uygulamaları 16
2.4. KOMORBİDİTELER 16
2.4.1. Komorbidite Tanımı ve Kavramsal Çerçeve 16
2.4.2. Komorbiditenin Yaygınlığı 16
2.4.3. Komorbidite Yükünün Ölçümü 17
2.4.4. Başlıca Komorbiditeler 19
2.4.4.1. Kardiyovasküler Komorbiditeler 19
2.4.4.2. Metabolik Komorbiditeler 19
2.4.4.3. Solunum Sistemi Komorbiditeleri 20
2.4.4.4. Renal Komorbiditeler 20
2.4.4.5. Hepatik Komorbiditeler 21
2.4.4.6. Nörolojik ve Bilişsel Komorbiditeler 21
2.4.4.7. Malnütrisyon, Sarkopeni ve Kırılganlık 21

3. MATERYAL VE METOD 23
3.1. ARAŞTIRMA TÜRÜ 23
3.2. KATILIMCI SEÇİMİ 23
3.3. ARAŞTIRMA SÜRECİ 24
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ 25
4. BULGULAR 26
5. TARTIŞMA 30
6. SONUÇ 35
KAYNAKLAR 36

KISALTMALAR VE SEMBOLLER

ABD: Abdominal Obezite

ABL: Abelson Fare Lösemi Virüsüne Ait Onkogen

AFP: Alfa-Fetoprotein

AKT: Protein Kinaz B

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

ASR: Age-Standardized Rate (Yaşa Göre Standardize Oran)

BMI: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)

BP: Blood Pressure (Kan Basıncı)

BRCA1/2: Breast Cancer 1/2

CAR: CRP / Albümin Oranı

CCI: Charlson Comorbidity Index

cCCI: Classical Charlson Comorbidity Index

CDKN2A: Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörü 2A

CKD / KBH: Chronic Kidney Disease / Kronik Böbrek Hastalığı

CRP: C-Reaktif Protein

CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

EMT: Epitel-Mezenkimal Geçiş

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

ERK: Hücre Dışı Sinyalle Düzenlenen Kinaz

EXİTUS: Ölüm

FFA: Free Fatty Acid (Serbest Yağ Asidi)

FIB-4: Karaciğer Fibrozis Skorlama Testi

FRAİLTY: Kırılganlık

GGT: Gama Glutamil Transferaz

GFR / GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

HbA1c: Glikolize Hemoglobin

HBYS: Elektronik Hasta Kayıt Sistemi

HDI: Human Development Index

HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterol

HER2/neu: İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü2

HIF-1α: Hypoxia Inducible Factor-1 Alfa

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

hs-CRP: High Sensitivity C-Reactive Protein

IDF: International Diabetes Federation

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1

IL-6: Interlökin-6

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterol

MAPK: Mitokin İle Aktive Edilmiş Protein Kinaz

MASLD / NAFLD: Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease / Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

MetS: Metabolik Sendrom

MDSC: Myeloid-Derived Suppressor Cell

MLH1: MutL Homolog 1

MSH2: MutS Homolog 2

MYC: Myelocytomatosis Onkogen

NAFLD: Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı

NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

NLR: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio

PD-1: Programmed Cell Death Protein 1

PD-L1: Programmed Death Ligand 1

PI3K: Fosfoinozitid 3 Kinaz

PLR: Platelet-to-Lymphocyte Ratio

PNI: Prognostic Nutritional Index

RAS: Rat Sarcoma Viral Oncogene

RB1: Retinoblastoma 1 Geni

SPSS: Statistical Package For The Social Sciences

TG: Trigliserit

TNF-α: Tümör Nekroz Faktörü Alfa

Tp53: Tümör Protein 53

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

WHO: World Health Organization

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Bazı kanserlerde etkilenen genler ve kromozomal lokalizasyonu (15). 6

Tablo 2. Uluslararası Diyabet Federasyonu metabolik sendrom tanı kriterleri(28) .. 10

Tablo 3. Metabolik parametrelerin metabolik sendrom olanlarda ve olmayanlarda karşılaştırılması(55)..... 15

Tablo 4. Classical and updated Charlson comorbidity index weights(64)..... 18

Tablo 5. Hastaların demografik ve klinik özellikleri..... 26

Tablo 6. Exitus durumuna göre demografik karşılaştırmalar..... 27

Tablo 7. Kardiyometabolik komorbiditelerin karşılaştırılması 27

Tablo 8. Diğer komorbiditelerin karşılaştırılması 28

Tablo 9. Logistic Regresyon Analizi, Univaryant ve çok değişkenli Analiz 29

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kanser metastazı ve yeni damar oluşumu (20)..... 8

Şekil 2. İnsülin Direnci(43)..... 13

Şekil 3. Standart poliklinik kan basıncı düzeylerine göre kan basıncı sınıflandırması(66)..... 19

ÖZET

Amaç

Bu çalışmanın amacı, İç Hastalıkları Kliniğinde yatırılarak izlenen malignite tanılı hastalarda mortalite ile ilişkili demografik faktörleri, komorbid hastalıkları ve metabolik sendrom varlığını değerlendirmek; mortaliteyi öngörebilecek klinik özellikleri ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma, İç Hastalıkları Kliniğinde yatırılarak izlenen malignite tanılı hastaları kapsayan retrospektif ve tek merkezli bir araştırmadır. Çalışmaya belirlenen tarih aralığında kliniğe yatırılan ve tıbbi kayıtlarına eksiksiz ulaşılan toplam 387 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, ek hastalık varlığı ve ek hastalık sayısı ile diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, iskemik kalp hastalığı, KOAH/astım, tiroid hastalıkları, serebrovasküler hastalık ve PAH/DVT varlığı hasta dosyalarından kaydedilmiştir. Metabolik sendrom değerlendirmesi, retrospektif veri kısıtlılığı nedeniyle klasik tanı kriterleri yerine olası metabolik sendrom yaklaşımı kullanılarak yapılmış; iki veya daha fazla bileşenin varlığı metabolik sendrom lehine kabul edilmiştir.

Hastalar hastane yatışı sırasında exitus gelişimine göre iki gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizler uygun yazılım programı kullanılarak gerçekleştirilmiş; kategorik veriler Ki-kare testi, sürekli veriler uygun durumlarda parametrik veya non-parametrik testlerle analiz edilmiştir. Mortalite ile ilişkili bağımsız değişkenleri değerlendirmek amacıyla logistic regresyon analizi yapıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 387 hastanın yaşları 21–95 yıl arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 66,0±13,4 yıl olarak saptanmıştır. Hastaların %43,2'si kadın, %56,8'i erkekti. Hastaların %74,9'unda en az bir ek hastalık mevcuttu.

Exitus olan hastaların yaş ortalaması, exitus olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti (67,1±12,7'ye karşı 62,2±14,9; p=0,009). Cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, ek hastalık varlığı ve ek hastalık sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve iskemik kalp hastalığı sıklıkları exitus durumuna göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. KOAH/astım varlığı exitus olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu (%18,4'e karşı %9,1; p=0,038). Öte yandan, KOAH/Astım değişkeninin çok değişkenli analizde anlamlılığını yitirmesi, solunumsal komorbiditelerin mortaliteye etkisinin yaş ile kısmen örtüştüğünü, ancak bağımsız bir belirleyici olmadığını ortaya koymaktadır. Ayrıca, tiroid hastalıkları, serebrovasküler hastalık ve PAH/DVT açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Metabolik sendrom sıklığı açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,690).

Sonuç

Çalışmamızın sonucu, malignite tanılı ve hospitalize edilen hastalarda kısa dönem mortalitenin en güçlü belirleyicisinin ilerleyen yaş olduğunu göstermektedir. Solunumsal komorbiditeler klinik seyri olumsuz etkileyebilse de çok değişkenli analizde yaşa kıyasla bağımsız bir katkı göstermemiştir. Metabolik sendromun kanser gelişimi ve uzun dönem mortalite riskini artırdığına dair güçlü kanıtlar bulunmasına rağmen, hastaneye yatırılmış malignite hastalarında kısa dönem mortalite üzerindeki etkisinin sınırlı olduğu kanaatine varılmıştır. İleri yaş ve solunum sistemi hastalıkları bulunan malignite hastalarının daha yakından izlenmesi mortalite riskinin azaltılmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelime: Komorbidite, Malignite, Metabolik sendrom, Mortalite

ABSTRACT

Aim

The aim of this study is to evaluate the demographic factors, comorbid diseases, and presence of metabolic syndrome associated with mortality in patients diagnosed with malignancy and hospitalized in the Internal Medicine Clinic; and to identify clinical features that may predict mortality.

Material And Methods

This study is a retrospective, single-center investigation involving patients diagnosed with malignancy who were hospitalized and monitored in the Internal Medicine Clinic. A total of 387 patients admitted to the clinic within the specified time period and whose medical records were fully accessible were included in the study.

Patient data, including age, gender, smoking and alcohol use, presence and number of comorbidities, and the presence of diabetes, hypertension, hyperlipidemia, ischemic heart disease, COPD/asthma, thyroid disorders, cerebrovascular disease, and PAH/DVT, were recorded from patient files. Due to the limited retrospective data, metabolic syndrome assessment was performed using a probable metabolic syndrome approach instead of classical diagnostic criteria; the presence of two or more components was considered indicative of metabolic syndrome.

Patients were divided into two groups based on the incidence of death during hospital admission and compared. Statistical analyses were performed using appropriate software; categorical data were analyzed using the Chi-square test, and continuous data were analyzed using parametric or non-parametric tests where appropriate. Logistic regression analysis was performed to evaluate the independent variables associated with mortality. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

The study included 387 patients whose ages ranged from 21 to 95 years, with an average age of 66.0 ± 13.4 years. 43.2% of the patients were female and 56.8% were male. 74.9% of the patients had at least one additional medical condition.

The mean age of patients who died was significantly higher than that of patients who did not die (67.1±12.7 vs. 62.2±14.9; p=0.009). There were no statistically significant differences between the groups in terms of gender, smoking and alcohol use, presence of comorbidities, and number of comorbidities (p>0.05).

No significant differences were observed between groups when comparing the frequencies of diabetes, hypertension, hyperlipidemia, and ischemic heart disease according to death status. The presence of COPD/asthma was significantly higher in the group with death (18.4% vs. 9.1%; p=0.038). On the other hand, the loss of significance of the COPD/asthma variable in the multivariate analysis reveals that the effect of respiratory comorbidities on mortality partially overlaps with age, but is not an independent predictor. Furthermore, no significant differences were found between groups in terms of thyroid diseases, cerebrovascular disease, and PAH/DVT. There was also no statistically significant difference between groups in terms of metabolic syndrome frequency (p=0.690).

Conclusion

Our study results show that advanced age is the strongest predictor of short-term mortality in hospitalized patients diagnosed with malignancy. Although respiratory comorbidities can negatively affect the clinical course, they did not show an independent contribution compared to age in multivariate analysis. Despite strong evidence that metabolic syndrome increases the risk of cancer development and long-term mortality, its effect on short-term mortality in hospitalized malignancy patients is considered limited. Closer monitoring of malignancy patients with advanced age and respiratory system diseases may contribute to reducing the risk of mortality.

Keywords: Comorbidity, Malignancy, Metabolic syndrome, Mortality

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, dünyada ve ülkemizde en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Tanı ve tedavi alanındaki gelişmelere rağmen kötü seyirli hastalıkların görülme sıklığı ve kanser ile ilişkili ölümler giderek artmaktadır. 2022 yılında yapılan çalışmada 20 milyon yeni kanser vakası saptanmış, 10 milyondan fazla kişinin ise kanser nedeniyle yaşamını yitirdiği tespit edilmiştir (1).

Kanser, sistemik inflamasyon, metabolik stres, iştahsızlık, katabolizma, tedaviye bağlı toksisiteler ve eşlik eden hastalıklar nedeniyle vücudun metabolik dengesini önemli ölçüde bozmaktadır. Glisemik kontrol bozukluğu, dislipidemi, elektrolit dengesizlikleri, beslenme bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, azalmış kas kütlesi ve artmış inflamatuar yanıt bu hastalarda sık gözlenmektedir. Bu metabolik değişiklikler sadece yaşam kalitesini değil, aynı zamanda sağkalımı da doğrudan etkilemektedir.

Maligniteye eşlik eden komorbid hastalıklar, özellikle diyabetus mellitus ,hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı , kardiyovasküler hastalıklar ve kronik karaciğer hastalıkları mortalite riskini bağımsız olarak arttırabilmektedir (2). İç hastalıkları servislerine çeşitli nedenlerle yatışı yapılan kanser tanısı olan hastalar, çoğunlukla bu komorbiditelerin bir veya birkaçına sahip, ileri yaşta, kırılgan bir popülasyonu temsil etmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ,metabolik parametrelerin (glukoz, HbA1c, lipid profili, albümin, AST, ALT, GGT, bilirubin, kreatin, elektrolitler) ve bazı bileşik skorların (örneğin FIB-4, PNI, NLR, PLR, CAR) kanser hastalarında prognozla yakın ilişkide olabileceği gösterilmiştir (3).

Bu nedenle, malignite tanılı ve herhangi bir nedenle iç hastalıkları servisine yatırılmış hastalarda metabolik parametrelerin ve komorbid hastalık yükünün mortalite üzerine etkisini değerlendirmek; bu parametrelerin klinik pratiğe yansıyabilecek prognostik değerini ortaya koymak büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada malignite tanılı hastalarda mortalite riskini ön görmede metabolik bozukluklar ve komorbidite yükünün rolünü ortaya koyarak klinik izlem ve tedavi stratejilerine katkı sağlamayı amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KANSER TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

2.1.1. Kanser Tanımı

Kanser, hücre döngüsünü düzenleyen sinyal yollarında meydana gelen bozulmalar, genetik mutasyonların birikmesi, epigenetik değişiklikler ve tümör mikroçevresinin etkilerinin bir araya gelmesi sonucu ortaya çıkan bir grup hastalıktır. Bu hastalarda, normal hücre çoğalması kontrolsüz hale gelir; yayılma ve metastaz kabiliyeti kazanır. Kanserde, hücrelerin proglamlı hücre ölümünden kurtulması, angiogenez yoluyla yeni damar oluşumu, immun sistemden kaçış mekanizmaları ve tümör mikroçevresine adaptasyon gibi özellikler sıklıkla görülür.

2.1.2. Küresel Epidemiyoloji

Dünya genelinde kanser hem yeni tanı alan vakalar hemde mortalite açısından büyük bir halk sağlığı yüküdür. Yapılan çalışmaya göre dünyada yaklaşık 20 milyon yeni kanser vakası bildirildi ve yaklaşık 9,7 milyon kişi kanser nedeniyle yaşamını yitirdi. (1) Bu rakamlar ,her yıl dünya nüfusunun yaşlanması ,yaşam tarzı değişiklikleri ,çevresel faktörlerin artması ve tarama programlarının yaygınlaşması ile artış göstermektedir .Örneğin ,bir kişi yaşamı boyunca kadınlarda yaklaşık "1/5", erkeklerde ise "1/5" kadar bir şansa sahip olarak kanser tanısı alma riski bulunmaktadır (4). İlerleyen yıllarda (örneğin 2050'ye kadar) kanser vakalarının 30-35 milyona ulaşabileceği öngörülmektedir (5).

Ayrıca sosyoekonomik düzey ile kanser yükü arasında belirgin bir fark vardır .Daha düşük insan gelişmişlik indeksine (HDI) sahip ülkelerde ,tanı alma olasılığı daha düşük ;ancak erken tanı ve tedaviye erişim kısıtlı olması nedeniyle mortalite oranları da yüksek görülmektedir (6).

2.1.3. Türkiye'de Durum

Türkiye açısından bakıldığında da kanser önemli bir sağlık sistemi oluşturmaktadır. 2022 yılı için Türkiye'de yapılan çalışmalarda elde edilen veriler; yeni kanser vakası yaklaşık 240.013 kişi. Yaş - standardize edilmiş insidans oranı

(ASR) erkeklerde yaklaşık 273,7/100.000, kadınlarda yaklaşık 192,2/100.000 olarak bildirilmiştir (7).

Türkiye'deki yaş - standardize edilmiş mortalite oranı her iki cinsiyet için yaklaşık 116,1/100.000 düzeyindedir (7) . Erkeklerde en sık görülen kanser tipi akciğer kanser iken, kadınlarda meme kanseri ilk sıradadır.

Geçmiş yıllara ait farklı kaynaklar da Türkiye' de kanser insidansı oranlarının yıllar içerisinde artış eğiliminde olduğunu göstermektedir. Örneğin, 2002 - 2005 yılları arasında erkeklerde 100.000 kişi başına yaklaşık 133,78 olan insidans 2005 te yaklaşık olarak 173,85' e olarak tespit edilmiştir (8). Bu artış nüfusun yaşlanması, yaşam tarzı değişiklikleri, erken tanı programlarının yaygınlaşması gibi çok yönlü etkenlere bağlanmaktadır.

2.1.4. Mortalite Eğilimleri ve Kanser İnsidansı

Dünya genelinde kanser insidans ve mortalite açısından artan bir trend sergilemektedir. Yıllar içinde yeni tanı alan kanser vakalarının 2010' lardan itibaren yükseldiği ve 2022 yılında yaklaşık 20 milyona ulaştığı görülmektedir (1).

Yüksek gelirli bazı ülkelerde tarama programlarının ve tedavi yöntemlerindeki iyileşmelerin de etkisiyle belirli kanser tiplerinde ölüm oranlarının düştüğü bildirilmiştir. Ancak global anlamda artış eğilimi hala sürmektedir.

Yapılan çalışmalarda ileriki yıllarda, insan nüfusundaki artış ve yaşlanma nedeniyle kanser vakalarının ve buna bağlı ölümlerinin daha da artacağını ortaya koymaktadır. 2050 yılına kadar yeni kanser vakaların 35 milyon civarına ulaşabileceği tahmin edilmektedir (9).

2.1.5. Kanser de Yaş, Cinsiyet ve Bölgesel Farklılıklar

Kanserle ilgili risk, yaşla birlikte belirgin şekilde artmaktadır; çoğu kanser tipi ileri yaşta daha sık görülmektedir. Türkiye de çalışılan şehirsel verilerde daha sık 60 - 69 aralığındaki yaş gruplarında görüldüğü tespit edilmiştir (10). Cinsiyete göre de farklılıklar içermektedir; Erkeklerde insidans ve mortalite genellikle daha yüksek çıkmaktadır. ASR erkeklerde yaklaşık 212,6/100.000, kadınlarda yaklaşık 186,3/100.000 olarak bildirilmiştir (11).

2.1.6. Kanserin Halk Sağlığı Yükü

Kanserin topluma maliyeti sadece ölümle sınırlı değildir; Yaşam kalitesi düşüşü, uzun süreli tedavi gereksinimi, hastane yatışları, ekonomi üzerine yükler şeklinde kendisini göstermektedir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde kanser yönetimi için gerekli temel hizmetlerinin yalnızca yaklaşık % 39‘ unun karşılandığı bildirilmiştir (12). Bu durum, erken tanı ve tedavide eşitsizliklere yol açmakta, tedavi edilmesi külfetli hastalarda prognozu olumsuz etkilemektedir.

Türkiye özelinde de kanser kontrol programları uygulanmakta olup, ülke profilindeki değişimlere bağlı olarak erken tanı ve toplum tabanlı önleme faaliyetleri büyük önem taşımaktadır.

2.2. MALİGNİTE PATOFİZYOLOJİSİ

Kanser patofizyolojisi, hücre döngüsünün bozulması, genetik ve epigenetik mutasyonların birikimi, immun sistemden kaçış mekanizmaları ve metabolik yeniden programlanma süreçlerinin etkileşimi sonucu gelişir. Bu çok basamaklı süreç," initiasyon-promotasyon-progresyon" olarak üç evrede tanımlanabilir.

2.2.1. Genetik Mutasyonlar ve Onkogen Aktivasyonu

Normal hücreler büyüme ve farklılaşmayı kontrol eden genetik sinyallerle dengede tutulur. Ancak DNA' daki kalıcı mutasyonlar bu düzeni bozar. Özellikle proto-onkogenlerin mutasyona uğrayarak onkogenlere dönüşmesi, hücre poliferasyonunun otonom hale gelmesine yol açar.

Sık mutasyona uğrayan genler arasında RAS, MYC, HER2/neu,ABL ve EGFR yer alır. RAS mutasyonları, hücre içi sinyal yollarında (MAPK/ERK ve PI3K/AKT) sürekli aktivasyona neden olur. Bu durum hücrelerin büyüme faktörlerinden bağımsız olarak çoğalmasını sağlar (13) .

Tümör baskılayıcı genler ise hücre döngüsünü durdurarak onkogenik süreci engeller. En önemli örnekler arasında TP53 (p53 proteini) ve RB1(retinoblastoma proteini) bulunur. p53 mutasyonu tüm insan malignitelerin yaklaşık %50' sinde gözlenmekte olup DNA hasarına yanıt mekanizmasını devre dışı bırakır. Böylece hücreler genomik karasızlıkla çoğalır (14).

Tablo 1. Bazı kanserlerde etkilenen genler ve kromozomal lokalizasyonu (15).

Kanser	Genler ve Bilinen Görevleri	Kromozomal lokalizasyon
Meme kanseri, sarkomalar	p53: DNA hasarını engeller BRCA1: çift iplik kırıklarının tamiri BRCA2: RAD51 ile birlikte DNA tamiri	17p13.1 17q21 13q12
Meme ve tiroit kanseri	PTEN: tensin ile benzerlik gösteren çift özellikli fosfataz	10q23
Kolon kanseri	APC: Mikrotübül bağlayan β-katenin düzenlemesi MSH2, MLH1, PMS1, PMS2: DNA uyumsuzluk (mismatch) tamiri	5q21
Lenfoma	ATM: DNA tamiri	11q22
Retinoblastoma	RB1:hücre döngüsü ve transkripsiyonel düzenleme	13q14,3
Böbrek kanseri	MET: HGF için zar geçişli reseptör	7q31

2.2.2. DNA Onarım Mekanizmalarının Bozulması

DNA onarım sistemleri hasarlı dizileri tanıyarak mutasyonları önler. bu sistemlerin genetik defektleri, kanser gelişimine zemin hazırlar.

Öneğin; MLH1 ve MSH2 genlerindeki mutasyonlar mikrosatellit instabilitesine yol açarak kolorektal, endometriyal ve gastrik karsinomlarla ilişkilendirilmiştir (16). Benzer şekilde, BRCA1/2 mutasyonları DNA çift kırıklarının tamirini bozarak meme ve over kanserlerinin gelişimde rol oynar.

2.2.3. Epigenetik Değişiklikler

Kanser sadece gen mutasyonları ile açıklanamaz; DNA metilasyonu, histone modifikasyonları ve mikroRNA ekspresyon bozuklukları da tümör gelişiminde belirleyicidir.

Hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon, gen ekspresyonunu değiştirerek onkogenlerin aktifleşmesine veya tümör baskılayıcı genlerin susturulmasına neden

olur. Örneğin, CDKN2A(p16) geninin promotör bölgesinin hipermetilasyonu, hücre döngüsünün G1 faz kontrolünü ortadan kaldırır (17).

2.2.4. İmmun Sistemden Kaçış Mekanizmaları

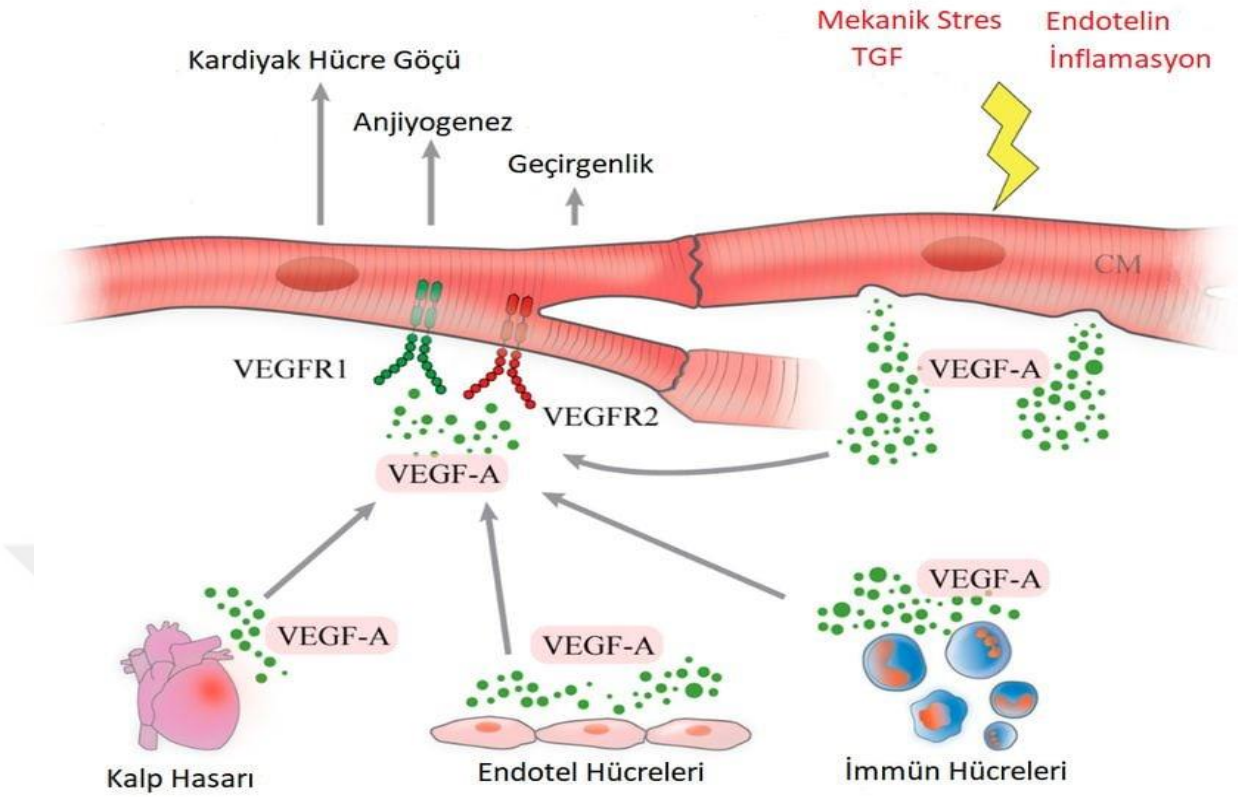
Normalde bağışıklık sistemi anormal hücreleri tanıyıp yok eder. Ancak kanser hücreleri bu mekanizmadan çeşitli yollarla kaçarlar:

- PD-L1/PD- 1 ve CTLA- 4 gibi immun kontrol noktası moleküllerini aşırı ekspresse ederek T lenfosit inhibisyonu oluştururlar.

- Tümör mikroçevresinde T-regülatör hücreleri ve myeloid-drived suppressor cell (MDSC) birikimi, Antitümör immun yanıtı baskılar.
- Ayrıca tümör hücreleri, immunojenik antijenleri azaltarak kendilerini görünmez hale getirirler (18).

2.2.5. Tümör Mikroçevresi ve Anjiyogenez

Tümör dokusu sadece neoplastik hücrelerden değil, fibroblastlar, endotel hücreleri, makrofajlar ve lenfositleri barındıran bir mikroçevreden oluşur. Bu yapı, tümör büyümesi ve metastaz için gerekli besin, oksijen ve sinyal desteğini sağlar. Hipoksik ortamda HIF-1 alfa aktive olur ve VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ekspresyonunu artırarak yeni damar oluşumunu (anjiyogenez) uyarır. Bu mekanizma ,tümörün 1-2 mm3’ ten büyük boyutlara ulaşmasını sağlar (19).



Şekil 1. Kanser metastazı ve yeni damar oluşumu (20)

2.2.6. Metabolik Yeniden Programlanma (Warburg Etkisi)

Tümör hücreleri, oksijen varlığında bile enerji üretiminde anaerobik glikolizi tercih ederler. Bu fenomen Walburg etkisi olarak bilinir. Glikoz, mitikondriyal oksidatif fosforilasyon yerine laktata dönüştürülür; böylece tümör hücreleri hızlı enerji üretimi ve biyosentetik ara ürünleri elde eder.

Bu değişiklik, tümör büyümesini desteklerken tümör mikroçevresinde asidik ph oluşturarak bağışıklık hücre fonksiyonlarını da baskılar (21). Ayrıcı insülin / IGF-1 ekseninin aktivasyonu, hücresel proliferasyonu ve anti-apoptotik sinyalleri güçlendirir.

2.2.7. Tümör İlerleme ve Metastaz

Metastaz süreci çok basamaklıdır:

- Primer tümörden ayrılma,
- Bazal membran invazyonu,
- Dolaşıma giriş (intravasasyon),
- Dolaşımda hayatta kalma,
- Hedef organa tutunma (ekstravasasyon),
- Yeni mikrometastaz oluşumu.

Bu süreçte epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) kritik rol oynar. EMT sırasında hücreler polaritesini kaybederek migrasyon yeteneği kazanır. E-cadherin kaybı ve N-cadherin/vimentin artışı bu dönüşümün göstergesidir (22).

2.3. METABOLİK SENDROM VE METABOLİK PARAMETRELER

2.3.1. Metabolik Sendrom Tanımı

Metabolik sendrom (MetS), obezite ,insülin direnci ,dislipidemi ,hipertansiyon ve glukoz intoleransı gibi bir dizi metabolik bozukluğun birlikte bulunduğu klinik bir tablodur (23). ilk kez 1988 yılında Reaven tarafından "Sendrom X" olarak tanımlanmış ve kardiyovasküler hastalıklar ile tip 2 diyabet gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (24).

Bu sendrom, genetik yatkınlık, yaşam tarzı, diyet alışkanlıkları ve fiziksel hareketsizlik gibi çevresel faktörlerin etkileşimi sonuç ortaya çıkar (25).

2.3.2. Metabolik Sendrom Tanı kriterleri

Metabolik sendromun tanısı için çeşitli kuruluşlar farklı kriterler geliştirmiştir. En sık kullanılan kriterler NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III), WHO (World Health Organization) ve IDF(International Diabetes Federation) tanımlamalarıdır (26).

NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı için aşağıdaki 5 kriterden en az üçünün bulunması gerekir:

- Abdominal obezite: Bel çevresi erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm
- Trigliserid ≥150 mg/dl
- HDL kolesterol: erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl
- Kan basıncı ≥130/85 mmHg
- Açlık plazma glukozu ≥100 mg/dl (27).

Tablo 2. Uluslararası Diyabet Federasyonu metabolik sendrom tanı kriterleri(28)

Parametre	**Kriter**
Abdominal obezite	Bel çevresi erkeklerde ≥94 cm, kadınlarda ≥80 cm*
Plazma trigliserit düzeyi	≥150 mg/dl ya da TG yüksekliği için farmakolojik tedavi almak
Plazma HDL-kolesterol	Kadında <50 mg/dl, erkekte <40 mg/dl ya da düşük HDL-K nedeniyle Farmakolojik tedavi almak
Kan basıncı	≥130/85 mmHg ya da antihipertansif tedavi almak
Açlık kan şekeri	≥100 mg/dl ya da kan şekeri yüksekliği için tedavi almak

IDF kriterlerinde ise abdominal obezite zorunlu kriterdir ve bel çevresi için etnik spesifik eşik değerler kullanılır (29).

2.3.3. Metabolik Sendrom Patofizyoloji

Metabolik sendromun temelinde insülin direnci yer alır. İnsülinin glukoz alımını düzenleyici etkisi azaldığında, pankreas β-hücreleri daha fazla insülin salgılar. Bu durum hiperinsülinemiye, zamanla da glukoz intoleransına yol açar. Ayrıca, viseral

yağ dokusu artışıyla birlikte adipokin dengesi bozulur. Leptin, adiponektin, resistin ve TNF-α gibi moleküllerdeki değişiklikler kronik düşük dereceli inflamasyona neden olur. Bu süreç endotelyal fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres ve aterosklerotik süreçlerin başlamasına zemin hazırlar(26, 30).

2.3.4. Metabolik Parametreler

Metabolik parametreler, vücudun enerji, glukoz, lipid ve protein metabolizması işleyişini değerlendirmeye yarayan biyokimyasal göstergelerdir. Bu parametreler hem metabolik sendromun tanı ve takibinde hem de sistemik hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılır(31).

- Glukoz düzeyi ve Hba1c: Glisemik kontrolün göstergesidir. HbA1c ,uzun dönem glukoz ortalamasını yansıtır (32).
- Lipid profili (TG, LDL, HDL, Total kolesterol): Dislipidemiyi değerlendirir.
- İnsülin düzeyi ve HOMA-IR: İnsülin direncini gösterir (33).
- Ürik asit: Artışı oksidatif stres ve kardiyometabolik risk ile ilişkilidir(34).
- Karaciğer enzim düzeyleri (AST,ALT,GGT): Metabolik yağlanma ve hepatik insülin direncinin dolaylı göstergeleridir (35).
- Adipokinler (Leptin ,Adiponektin):Enerji dengesi ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde rol oynar(36).
- CRP ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçler: Düşük düzeyde inflamasyonun göstergeleridir(37).

2.3.5. Metabolik Sendrom Klinik Önemi

Metabolik sendrom ,sadece kardiyovasküler risk faktörlerinin bir araya gelmesiyle sınırlı değildir; aynı zamanda endotelyal fonksiyon bozukluğu, kronik inflamasyon ve oksidatif stres gibi sistemik süreçleri de içerir (38).

Bu nedenle erken tanı ve müdahale, uzun dönem komplikasyonların önlenmesinde önem taşır. Tedavi yaklaşımları ,yaşam tarzı değişikleri (diyet, egzersiz, kilo kontrolü) ve gerekli durumlarda farmakolojik tedaviyi içerir (39).

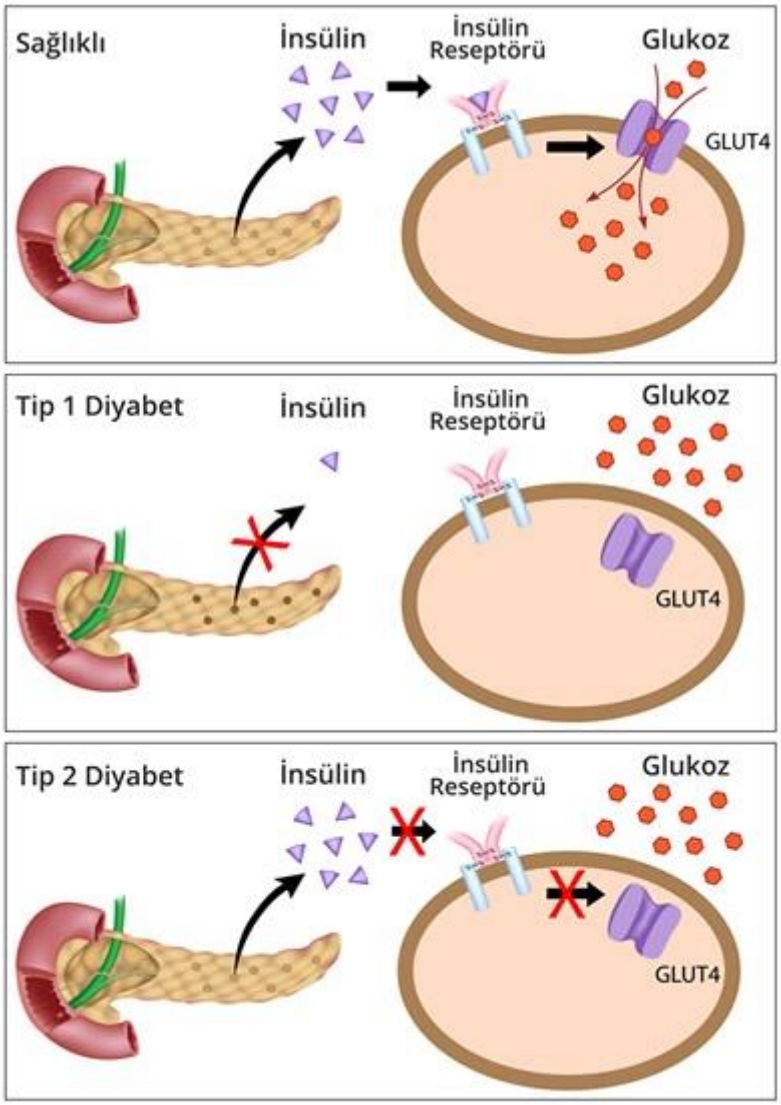
2.3.6. Metabolik Parametrelerin Değerlendirilmesi ve Laboratuvar Göstergeleri

Metabolik sendrom bağlamında metabolik parametrelerin değerlendirilmesi, hem klinik tanı ve risk saptanması hem de izlem için kritik öneme sahiptir.

2.3.6.1. Glukoz Metabolizması ve İnsülin Direnci

Açlık plazma glukozu (≥100 mg/dl) metabolik sendrom tanı kriterleri arasında yer almaktadır (40). HbA1c (glikolize hemoglobin) uzun dönemli ortalama glukoz düzeylerinin göstergesidir ve glukoz metabolizmasının bozulduğunu gösterebilir. İnsülin düzeyleri ve bunlardan türetilmiş indeksler (HOMA-IR) insülin direncinin dolaylı ölçütleridir. İnsülin direnci, metabolik sendromun patofizyolojisinde merkezi bir rol oynar(41).

İnsülin direnci mekanizması: Dokularda insülin etkisine yanıt azalır; bunun sonucunda pankreas daha fazla insülin salgılar, serbest yağ asitleri artar, hepatik glukoneogenez artar, kas glukoz alımı azalır (42).



Şekil 2. İnsülin Direnci(43)

2.3.6.2. Lipid Metabolizması

Trigliserid (TG) düzeyinin yüksek olması, HDL-kolesterolün düşük olması, LDL-kolesterolün artmış olması ya da küçük yoğun LDL partiküllerinin artması metabolik sendromla ilişkili lipid anomalileridir(44).

İnsülin direnci ortamında yağ hücrelerinde artan serbest yağ asitleri (FFA) karaciğerde TG sentezini artırır, very low density lipoprotein (VLDL) üretimini artırır ve VLDL ‘ın HDL ile birleşkesi sonucu HDL temizlenmesi hızlanır. Böylece HDL-C düşebilir (45).

Bu lipid düzensizlikleri yalnızca laboratuvar değeri olarak değil, aterojenik lipoprotein profili olarak ta değerlendirilmelidir.

2.3.6.3. Abdominal Obezite ve Bel Çevresi

Bel çevresi ölçümleri abdominal (visseral) yağ birikiminin dolaylı göstergesidir. Bazı tanımlarda erkeklerde >102 cm ,kadınlarda >88 cm gibi eşik değerler kullanılmaktadır(46).

Abdominal obezite ,insülin direncinin, inflamasyonun ve adipokin aktivitesinin bozulmasının merkezinde yer alır (47)

2.3.6.4. Kan Basıncı

Sistolik kan basıncı ≥130mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥85 mmHg gibi değerler tanı kriterlerinde yer alır (48). Hipertansiyon ,metabolik sendromun bir birleşeni olarak kabul edilir ve vasküler yapı ile ilişkili metabolik bozulmaların göstergesi olabilir (49).

2.3.6.5. İnflamatuvar ve Adipokin Göstergeler

Kronik düşük dereceli inflamasyon, metabolik sendromun patofizyolojisinde önemli bir yer tutar; Bu bağlamda yüksek sensitif CRP (hs-CRP), IL-6, TNF-α gibi inflamatuvar markörler değerlendirilir (50).

Adiponektin (genellikle düşük düzeyde) ve leptin (yüksek düzeyde) gibi adipokinlerin değişimi , özellikle visseral yağ artışı ve insülin direnci bağlamında önemlidir (51).

2.3.6.6. Diğer Parametreler

Karaciğer enzimleri (AST, ALT, GGT) visseral yağlanma ve hepatik insülin direnciyle ilişkili dolaylı göstergeler olabilir (35, 52).

Ürik asit düzeyi de bazı çalışmalarda metabolik sendromla ilişkili bulunmuştur ancak tanı kriterlerinin standart kısmı değildir (53)

HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance) gibi formüller insülin direnci ölçümüne yöneliktir: HOMA-IR = (Açlık insülin [µU/mL] × Açlık glukoz [mg/dl])/405 vb. (laboratuvar ve birim farklılıklarına göre değişebilir) (54).

Tablo 3. Metabolik parametrelerin metabolik sendrom olanlarda ve olmayanlarda karşılaştırılması(55).

	Metabolik sendrom		
	Yok (n=299)	Var (n=94)	*p*
Yaş (yıl)	37,3	46,6	<0,001
Vücut ağırlığı (kg)	73,1	82,8	<0,001
Beden kitle indeksi (kg/m^2)	27,8	32,0	<0,001
Boyun Çevresi (cm)	34,2	36,4	<0,001
Bel Çevresi (cm)	92,4	102,2	<0,001
Kalça Çevresi (cm)	107,3	112,3	<0,001
Bel-kalça oranı	0,86	0,91	<0,001
Abdominal BİA Gövde Yağı (%)	42,1	47,0	<0,001
Abdominal BİA Visseral Yağ	10,8	14,0	<0,001
Konvansiyonel BİA Total Yağ Kitlesi (kg)	26,8	34,0	<0,001
Konvansiyonel BİA Yağ Yüzdesi (%)	35,2	40,0	<0,001
HOMAIR İndeksi	2,17	3,19	<0,001
İnsülin (µU/mL)	9,5	12,9	<0,001
Açlık kan glikozu (mg/dL)	91,1	100,3	<0,001
LDL-Kolesterol (mg/dL)	119,7	135,1	<0,001
HDL-Kolesterol (mg/dL)	53,7	41,3	<0,001
Trigliserit (mg/dL)	96	181	<0,001
TSH (µIU/mL)	1,96	2,23	0,135

2.3.6.7. Klinik ve Araştırma Uygulamaları

Metabolik parametreler ,metabolik sendrom tanısı desteklemeleri yanı sıra ,hastanın izlenmesi ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesi açısından da kullanılabilir .Araştırma ortamında ,bu göstergeler kullanılarak metabolik sendromlu bireylerin risk profili çıkarılabilir ve müdahale stratejileri planlanabilir(56).

İyi bir izlem için periyodik ölçümler (örneğin açlık glukozu, lipid profili, bel çevresi, kan basıncı) ve yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte metabolik parametrelerdeki değişimler takip edilmelidir.

2.4. KOMORBİDİTELER

2.4.1. Komorbidite Tanımı ve Kavramsal Çerçeve

"Komorbidite" bir bireyde birincil kabul edilen hastalığa eşlik eden ek kronik hastalıkların varlığını tanımlar. Bu terim Feinstein tarafından 1970'lerde tıbbi literatüre sokulmuş olup; temel fikir ,tek bir tanının hastanın klinik durumunu açıklamaya yetmediği ve çoklu hastalıkların birbirini etkileyerek bakım ihtiyacını, tedavi yanıtını ve prognozu değiştirdiğidir(57).

Komorbidite kavramı sıklıkla "multimorbidite" kavramıyla karıştırılır. Multimorbidite, belirli bir "ana hastalık" tanımlamadan aynı bireyde iki veya daha fazla kronik hastalığın birlikte bulunmasını ifade eder; komorbidite ise genelde bir "indeks hastalık" çerçevesinde diğer ek tanıları tarif eder(58, 59).

Güncel iç hastalıkları pratiğinde ,hastaların klinik yönetiminde neredeyse artık hiçbir hastalık "izole" değil; hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek hastalığı(KBH) gibi durumlar bir arada görülür ve bu birliktelik hem hastaneye yatış ihtiyacını ,hem mortaliteyi, hem de kaynak kullanımını artırır(60).

2.4.2. Komorbiditenin Yaygınlığı

Komorbidite sıklığı özellikle ileri yaşlarda belirgin biçimde artar.65 yaş üstü bireylerde iki veya daha fazla kronik hastalık sahibi olma oranı %60'ların üzerine çıkmaktadır; 75 yaş üstünde nu oran %75'e yaklaşmaktadır.(60).Bunun temel nedenleri arasında yaşam süresinin uzaması, kronik hastalıkların daha iyi yönetilmesi

ve yaşam tarzı değişiklikleri (sedanter yaşam , obezite, yüksek kalorili diyet) sayılabilir(60, 61).

Komorbidite yalnızca yaşlı popülasyonla sınırlı değildir. Tip 2 diyabeti olan orta yaş erişkinlerde hipertansiyon ,dislipidemi ve obezite birlikteliği oldukça sık bildirilmektedir; bu durum metabolik kümelenmeye işaret eder ve uzun dönem kardiyovasküler risk profilini ağırlaştırır(61).

2.4.3. Komorbidite Yükünün Ölçümü

Komorbiditenin klinik araştırmalarda nicel olarak tanımlanması için çeşitli skorlar geliştirilmiştir. En yaygın kullanılanlardan biri Charlson Komorbidite İndeksi (Charlson Comorbidity Index, CCI) 'dir. Charlson ve arkadaşları 1987 yılında ,belirli kronik durumlara ağırlık vererek 1 yıllık mortalite öngörüsünü hesaplayan bir indeks yayınlamıştır(62).

Charlson indeksinde miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, periferik vasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı, diyabet, kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı gibi durumlara belirli puanlar verilir; toplam puan arttıkça mortalite riski artar(63).

CCI'nın güçlü yönü, komorbidite yükünü standardize ederek farklı hasta gruplarını karşılaştırmaya izin vermesidir. Zayıf yönü ise tüm hastalıkların aynı derecede aktif ya da kontrolsüz olmadığını (örneğin iyi regüle diyabet ile komplike diyabet arasındaki fark) tek puan üzerinden özetlenmesidir; bu nedenle "ağırlıklandırılmış ama kaba" bir göstergedir(63).

Tablo 4. Classical and updated Charlson comorbidity index weights(64)

Comorbid conditions[a,b]	cCCI weights	uCCI weights
Myocardial infarction	1	0
Congestive heart failure	1	2
Peripheral vascular disease	1	0
Cerebrovascular disease	1	0
Dementia	1	2
Chronic pulmonary disease	1	1
Rheumatic disease	1	1
Peptic ulcer disease	1	0
Mild liver disease	1	2
Diabetes without chronic complication	1	0
Diabetes with chronic complication	2	1
Hemiplegia or paraplegia	2	2
Renal disease	2	1
Any malignancy without metastasis	2	2[c]
Leukemia	2	
Lymphoma	2	
Moderate or severe liver disease	3	4
Metastatic solid tumour	6	6
AIDS (excluded asymptomatic infection)	6	4
Maximum comorbidity score	33	24

cCCI, classical Charlson comorbidity index; uCCI, updated Charlson comorbidity index. AIDS,acquired immunodeficiency syndrome.

[a] Definition of conditions are listed in Supplementary Table S1 (available on the Cambridge Core website).

[b] To calculate CCI the following comorbid conditions were mutually exclusive: diabetes with chronic complications and diabetes without chronic complications; mild liver disease and moderate or severe liver disease; and any malignancy and metastatic solid tumour.

2.4.4. Başlıca Komorbiditeler

2.4.4.1. Kardiyovasküler Komorbiditeler

Hipertansiyon: Arteriyel hipertansiyon, erişkin popülasyonda en sık görülen kronik hastalıkların başında gelir ve sıklıkla diyabet, kronik böbrek hastalığı, dislipidemi ve obezite ile birlikte bulunur. Hipertansiyon kontrolsüz olduğunda sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalığı riskini artırır(65).

Kategori	Sistolik kan basıncı (mmHg)		Diyastolik kan basıncı (mmHg)
Normal kan basıncı	<120	ve	<80
Artmış kan basıncı	120–139	veya	80–89
Hipertansiyon	≥140	veya	≥90
Evre 1 Hipertansiyon	140–159	veya	90–99
Evre 2 Hipertansiyon	≥160	veya	≥100

Şekil 3. Standart poliklinik kan basıncı düzeylerine göre kan basıncı sınıflandırması(66)

Koroner arter hastalığı/Miyokard enfarktüs öyküsü: Önceden geçirilmiş miyokard enfarktüsü, Charlson skorunda ayrı bir kalem olarak değerlendirilir. Çünkü uzun dönem mortaliteyle güçlü şekilde ilişkilidir(67).

Kalp yetmezliği: Kronik kalp yetmezliği, hemodinamik bozukluk, böbrek perfüzyonunun azalması, su-sodyum retansiyonu, sarkopeni, egzersiz kapasitesinde azalma ve hastane yatışlarının artışı ile ilişkilidir. Bu durum eşlik eden diğer hastalıkların tedavisini zorlaştırır; böbrek fonksiyonu sınırda olan hastada agresif diüretik kullanımı daha komplike hale gelir(68).

2.4.4.2. Metabolik Komorbiditeler

Tip 2 diyabet mellitus (T2DM): Tip 2 diyabet, insülin direnci ve rölatif insülin sekresyon kusuru ile giden kronik hiperglisemi durumudur. Diyabet genellikle

hipertansiyon ,dislipidemi ve abdominal obeziteyle birlikte seyreder; bu birlikte görülme durumu , damar yatağı üzerinde sürekli bir aterosklerotik stres yaratır(69).

Diyabetle beraber retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar; koroner arter hastalığı ve inme gibi makrovasküler komplikasyonlar gelişebilir. Bu nedenle diyabet , hem tek başına bir komorbidite hem de diğer organ sistemlerini etkileyen bir "risk çarpanı" olarak kabul edilir(69).

Dislipidemi: Yüksek trigliserid, düşük HDL kolesterol ve küçük yoğun LDL partiküllerinin artışı gibi aterojenik lipid profili sık olarak eşlik eder ve uzun dönem aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini belirli biçimde artırır(70).

2.4.4.3. Solunum Sistemi Komorbiditeleri

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH): Kronik bronşit ve/veya amfizem komponentleri ile karakterize, geri dönüşü tama olmayan hava akımı kısıtlılığı ile giden bir hastalıktır. Sigara maruziyeti başlıca risk faktörüdür; ancak biyoyakıt dumanına kronik maruziyet gibi çevresel faktörlerde önemlidir. KOAH' lı hastalarda hipoksemi, hiperkapni, pulmoner hipertansiyon eğilimi, egzersiz intoleransı, enfeksiyona yatkınlık ve sık alevlenmeler görülebilir(71).

KOAH yalnız başına respiratuvar bir hastalık değil, sistemik inflamasyon, kilo kaybı, kas kitlesinde azalma, anksiyete/depresyon ve kardiyovasküler olay riskinde artışla da ilişkilidir(72).

2.4.4.4. Renal Komorbiditeler

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH):KBH, en az 3 ay süreyle böbrek hasarı bulgusu (albüminüri, yapısal anormallik vb.) ve/veya glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma (GFH<60 mL/dk/1.73 m2) olarak tanımlanır (73). KBH, sıvı-elektrolit dengesi, asit-baz durumu, ilaç eliminasyonu ve kan basıncı kontrolünü doğrudan etkiler. Bu nedenle eşlik eden diğer hastalıkların tedavisinde doz ayarlamaları ve ilaç seçimi kritik hale gelir. Örneğin nefrotoksik ajanlardan kaçınma ,kontrast nefropatisi riski, potasyum tutucu ilaçlarda hiperkalemi riski, hemodinamik dengesizliği tolere edememe gibi sınırlayıcı faktörler ortaya çıkar(74).

Ayrıca KBH, kardiyovasküler mortalite ile güçlü şekilde bağlantılıdır; bu nedenle tek başına "eşlik eden hastalık" olmaktan çıkıp prognozu belirleyen ana faktörlerden biri haline gelir (75).

2.4.4.5. Hepatik Komorbiditeler

Kronik karaciğer hastalığı: kronik hepatitler, alkolle ilişkili karaciğer hastalığı, alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı (NAFLD) ve ilerlemiş durumda siroz, komorbidite yükünün önemli parçalarıdır(76).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu; ilaç metabolizmasını, koagülasyon durumunu, albümin sentezini ve portal hemodinamiği etkileyerek diğer hastalıkların tedavisini zorlaştırır. İleri evre sirozda portal hipertansiyon, asit ,hepatik ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit gibi komplikasyonlar eklenebilir(77).

Ayrıca non-alkolik karaciğer hastalığı, obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik bozukluklarla sıklıkla birliktedir; bu durum onu tipik bir "metabolik komorbidite" haline getirir(78).

2.4.4.6. Nörolojik ve Bilişsel Komorbiditeler

Serebrovasküler hastalık Charlson skorunda yer alan önemli bir komorbiditedir. çünkü hem mortaliteyi hem de fonksiyonel bağımsızlığı etkiler(79).

Buna ek olarak ileri yaş gruplarında demans, deliryum eğilimi ve bilişsel zayıflama; tedavi uyumunu, beslenmeyi, rehabilitasyonu ve taburculuk planlamasını doğrudan etkileyebilir(59, 80).

2.4.4.7. Malnütrisyon, Sarkopeni ve Kırılganlık

Kronik hastalıklara eşlik eden bir diğer ana durum nutrisyonel durumdur. Yetersiz kalori/protein alımı, inflamasyon, immobilite ve yaşlanma ile birlikte sarkopeni (iskelet kas kütlesi ve kas gücünde azalma) ortaya çıkar. Sarkopeni, fonksiyonel bağımsızlığın kaybı, düşme riski, dekübit ülseri gelişimi ve uzamış hastanede kalış süresi ile ilişkilidir(81).

Frailty (kırılganlık); rezerv kapasitesinin azalması, stresörlere karşı toleransın düşmesi ve küçük fizyolojik streslerin bile düşkünlük, fonksiyon kaybı veya mortaliteyle sonuçlanabilmesi olarak tanımlanır(82).

Frailty tek başına bir kronik hastalık değildir; daha çok sistemik bir "dayanıklık kaybı fenotipi"dir ve çoklu komorbidite ile son derece sık örtüşür. Frail hastalarda iyileşme gecikir mobilizasyon zorlaşır, enfeksiyona yatkınlık artar ve taburculuk sonrası yeniden hastaneye yatış oranı yüksektir (83).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. ARAŞTIRMA TÜRÜ

Bu çalışma retrospektif bir araştırma olarak planlanmıştır. Çalışma, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde yürütülmüştür. Araştırmanın amacı, Ocak 2022 ile Aralık 2024 tarihleri arasında herhangi bir nedenle dahiliye servisine yatırılarak izlenen malignite tanılı hastalarda metabolik sendrom ile komorbiditelerin mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Çalışma, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.05.2024 tarihinde "08-2024" Karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Araştırma, Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. KATILIMCI SEÇİMİ

Çalışmaya, belirtilen tarihler arasında dahiliye servisine yatan malignite tanısı bulunan toplam 387 hasta dahil edilmiştir.

Dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri olmak
- Malignite tanısının histopatolojik olarak doğrulanmış olması
- Hastane yatışı sırasında metabolik parametrelerin ölçülmüş olması
- Hastanın tıbbı kayıtlarının eksiksiz erişebilir olması

Dışlanma kriterleri:

- Yetersiz laboratuvar veya dosya verisi bulunan hastalar
- Akut infeksiyon, ağır sepsis veya yoğun bakımda takip gerektiren durumlarla başvuran hastalar
- 18 yaş altı bireyler

Tüm hastaların verileri, elektronik hasta kayıt sistemi (HBYS) ve laboratuvar bilgi sistemi üzerinden elde edilmiştir. Hastalara ait demografik bilgiler, malignite tipi, komorbid hastalıklar, laboratuvar parametreleri ve klinik sonuçlar çalışma formuna kaydedilmiştir.

3.3. ARAŞTIRMA SÜRECİ

Veri toplama süreci, etik kurul onayı alındıktan sonra başlatılmıştır. Araştırma verileri retrospektif olarak toplanmış olup çalışma süresince hastaların mortalite durumları hastane kayıtları ve Sağlık Bakanlığı ölüm bildirim sistemi üzerinden doğrulanmıştır.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), sigara ve alkol kullanım durumları, ek hastalık varlığı ve ek hastalık sayıları ile diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, iskemik kalp hastalığı, KOAH/astım, tiroid hastalıkları, serebrovasküler hastalık ve pulmoner arter hastalığı/derin ven trombozu gibi eşlik eden komorbiditeleri hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyaları üzerinden geriye dönük olarak incelenmiştir.

Çalışmada mortalite durumu temel sonlanım noktası olarak belirlenmiş; hastalar hastane yatışı sırasında exitus gelişimine göre **exitus olan** ve **exitus olmayan** olmak üzere iki gruba ayrılarak analiz edilmiştir.

Metabolik Sendromun Değerlendirilmesi

Metabolik sendrom değerlendirmesi, çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle standart tanı kriterleri birebir uygulanarak yapılamamıştır. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hastalara ait bel çevresi ölçümlerine hasta kayıtlarından ulaşılamamış, bu nedenle abdominal obezite kriteri değerlendirilememiştir. Bu doğrultuda, metabolik sendrom varlığı **"olası metabolik sendrom"** yaklaşımı ile ele alınmıştır.

Olası metabolik sendrom tanımı için metabolik sendromun kalan dört parametresinden (diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve ilgili biyokimyasal/metabolik bozukluklar) **iki veya daha fazlasını** karşılayan hastalar metabolik sendrom lehine kabul edilmiştir. Bu yaklaşım, retrospektif çalışmalar için literatürde önerilen pratik ve uygulanabilir bir yöntem olarak benimsenmiştir.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Öte yandan, mortalite ile ilişkili bağımsız değişkenleri değerlendirmek amacıyla logistic regresyon analizi de kullanılmıştır. Tüm istatistiksel testlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 387 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaşları 21–95 yıl arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 66,0±13,4 yıl ve medyan yaş 67 yıl olarak saptanmıştır. Hastaların %43,2'si (n=167) kadın, %56,8'i (n=220) erkekti. Sigara kullanımı %22,0 (n=85), alkol kullanımı %2,1 (n=8) oranında saptanmıştır. Hastaların %74,9'unda (n=290) en az bir ek hastalık mevcuttur (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
Yaş		21.0 - 95.0	67.0	66.0 ± 13.4	
Cinsiyet	Kadın			167	43.2%
	Erkek			220	56.8%
Sigara Kullanımı	(-)			302	78.0%
	(+)			85	22.0%
Alkol Kullanımı	(-)			379	97.9%
	(+)			8	2.1%
Ek Hastalık	(-)			97	25.1%
	(+)			290	74.9%
Ek Hastalık Sayısı	I			92	31.7%
	II			67	23.1%
	III			72	24.8%
	IV			40	13.8%
	IV+			19	6.6%
Diyabet	(-)			235	60.7%
	(+)			152	39.3%
Hipertansiyon	(-)			193	49.9%
	(+)			194	50.1%
Hiperlipidemi	(-)			304	78.6%
	(+)			83	21.4%
İskemik Kalp Hastalığı	(-)			284	73.4%
	(+)			103	26.6%
Hipo/Hipertiroidi	(-)			342	88.4%
	(+)			45	11.6%
Serebrovasküler Hastalık	(-)			348	89.9%
	(+)			39	10.1%
PAH/ DVT	(-)			366	94.6%
	(+)			21	5.4%
KOAH/ Astım	(-)			324	83.7%
	(+)			63	16.3%
Metabolik Sendrom	(-)			264	68.2%
	(+)			123	31.8%
EX	(-)			88	22.7%
	(+)			299	77.3%

Exitus olan grupta hastaların yaş ortalaması, Exitus olmayan gruba kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti (67,1±12,7'ye karşı 62,2±14,9; p=0,009). Cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, ek hastalık varlığı ve ek hastalık sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Exitus durumuna göre demografik karşılaştırmalar

		EX (-) (n:88)		EX (+) (n:299)		p	
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
Yaş		62.2 ± 14.9	63.0	67.1 ± 12.7	68.0	***0.009***	m
Cinsiyet	Kadın	43 48.9%		124 41.5%		0.218	X^2
	Erkek	45 51.1%		175 58.5%			
Sigara Kullanımı	(-)	71 80.7%		231 77.3%		0.495	X^2
	(+)	17 19.3%		68 22.7%			
Alkol Kullanımı	(-)	85 96.6%		294 98.3%		0.389	X^2
	(+)	3 3.4%		5 1.7%			
Ek Hastalık	(-)	24 27.3%		73 24.4%		0.177	X^2
	(+)	64 72.7%		226 75.6%			
Ek Hastalık Sayısı	I	19 29.7%		73 32.3%		0.929	X^2
	II	16 25.0%		51 22.6%			
	III	16 25.0%		56 24.8%			
	IV	10 15.6%		30 13.3%			
	IV+	3 4.7%		16 7.1%			

Exitus olan ve Exitus olmayan gruplar arasında diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve iskemik kalp hastalığı oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 7).

Tablo 7. Kardiyometabolik komorbiditelerin karşılaştırılması

		EX (-) (n:88)		EX (+) (n:299)		p	
		n	%	n	%		
Diyabet	(-)	48	54.5%	187	62.5%	0.177	X^2
	(+)	40	45.5%	112	37.5%		
Hipertansiyon	(-)	45	51.1%	148	49.5%	0.787	X^2
	(+)	43	48.9%	151	50.5%		
Hiperlipidemi	(-)	68	77.3%	236	78.9%	0.739	X^2
	(+)	20	22.7%	63	21.1%		
İskemik Kalp Hastalığı	(-)	67	76.1%	217	72.6%	0.506	X^2
	(+)	21	23.9%	82	27.4%		

X^2 Ki-kare test

KOAH/Astım varlığı Exitus olan grupta Exitus olmayan gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptandı (%18,4'e karşı %9,1; p=0,038). hipo/ hipertiroidi, serebrovasküler hastalık, PAH/ DVT açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Metabolik sendrom sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,690) (Tablo 8).

Tablo 8. Diğer komorbiditelerin karşılaştırılması

		EX (-) (n:88)		EX (+) (n:299)		p	
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%			
Hipo/Hipertiroidi	(-)	77	87.5%	265	88.6%	0.772	X^2
	(+)	11	12.5%	34	11.4%		
Serebrovasküler Hastalık	(-)	81	92.0%	267	89.3%	0.452	X^2
	(+)	7	8.0%	32	10.7%		
PAH/DVT	(-)	84	95.5%	282	94.3%	0.678	X^2
	(+)	4	4.5%	17	5.7%		
KOAH/Astım	(-)	80	90.9%	244	81.6%	***0.038***	X^2
	(+)	8	9.1%	55	18.4%		
Metabolik Sendrom	(-)	30	34.1%	93	31.1%	0.690	X^2
	(+)	58	65.9%	206	68.9%		

Mortalite ile ilişkili bağımsız değişkenleri değerlendirmek amacıyla logistic regresyon analizi yapılmıştır. İlk planda, **yaş** ve **KOAH/Astım** değişkenleri birlikte dahil edilmiştir. Analiz sonucunda: **yaş**, mortalite ile anlamlı ve bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (p=0.006). Bu sonuç, yaşta her **1 yıllık artışın** mortalite riskini yaklaşık **%2.5 artırdığını** göstermektedir. Ancak, KOAH/Astım değişkeni, univaryant analizlerde anlamlı görünmesine rağmen, çok değişkenli modelde **istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır** (p=0.211). KOAH/Astım alt kategorileri için elde edilen OR değerleri artmış risk eğilimi göstermekle birlikte (%95 GA geniş), anlamlı bulunmamıştır. Başka bir analizde, KOAH/Astım değişkeni çıkarıldığında, **yaş tek başına anlamlı bir prediktör olarak modelde kalmıştır** (p=0.003). **Sonuç olarak**, çok değişkenli düzeltme sonrası, çalışmamızda mortaliteyi öngören **tek bağımsız değişkenin yaş olduğu** saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Logistic Regresyon Analizi, Univaryant ve çok değişkenli Analiz

Adım	Değişken	B	S.E	Wald	df	p	Exp(B)	%95 GA Alt	%95 GA Üst
Step 1	YAŞ	0.025	0.009	7.445	1	0.006	1.025	1.007	1.043
	KOAH/ASTIM (Genel etki)	_	-	3.111	2	0.211	-	-	-
	KOAH/ASTIM (1)	0.782	0.497	2.474	1	0.116	2.186	0.825	5.790
	KOAH/ASTIM (2)	0.570	0.642	0.787	1	0.375	1.768	0.502	6.228
	Constant	-0.460	0.583	0.622	1	0.430	0.632	-	-
Step 2	YAŞ	0.026	0.009	8.754	1	0.003	1.027	1.009	1.045
	Constant	-0.489	0.581	0.707	1	0.400	0.613	-	-

5. TARTIŞMA

Bu retrospektif, tek merkezli çalışmada İç Hastalıkları Kliniğine yatırılarak izlenen malignite tanılı hastalarda mortalite ile ilişkili faktörler değerlendirilmiştir. Çalışmamızın temel bulguları; ileri yaşın mortalite ile anlamlı ilişki göstermesi, buna karşın cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı gibi demografik bilgiler ve sosyal alışkanlıklar ile birlikte metabolik sendrom ve komorbid hastalık varlığı ve eşlik eden komorbidite sayısının mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermemesi şeklinde özetlenebilir. Öte yandan, eşlik eden hastalıklardan KOAH/Astım hastalıklarının varlığı mortal seyreden hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptanması dikkat çekici bir bulgu olarak öne çıkmaktadır.

Yaş ve Mortalite Arasında İlişki

Çalışmamızda exitus ile sonuçlanan hastaların yaş ortalamasının, hayatta kalan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, malignite tanılı hastalarda ileri yaşın mortalite açısından önemli bir risk faktörü olduğunu bildiren çok sayıda çalışma ile uyumludur. İleri yaş, yalnızca kronolojik yaşlanmayı değil; aynı zamanda fizyolojik rezervlerin azalması, immün sistem fonksiyonlarında bozulma, kırılganlık (frailty) gelişimi ve onkolojik tedavilere toleransın azalması gibi çok sayıda olumsuz faktörü de beraberinde getirmektedir(84, 85). Özellikle hastaneye yatırılmayı gerektirecek düzeyde klinik ağırlaşma gösteren malignite hastalarında yaşın, mortaliteyi belirleyen en güçlü demografik değişkenlerden biri olduğu bildirilmektedir(86). Bu bağlamda, çalışmamızda yaş ile mortalite arasında saptanan anlamlı ilişki literatürle uyumlu ve beklenen bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Ayrıca, hem univaryant analizlerde hem de çok değişkenli lojistik regresyon modelinde yaşın mortalite için bağımsız bir belirleyici olduğu saptanmış; yaşta her 1 yıllık artışın mortalite riskini yaklaşık %2.5–2.7 oranında artırdığı görülmüştür.

Cinsiyet ve Alışkanlıklar ile Mortalite Arasında İlişki

Çalışmamızda cinsiyet ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde bazı kanser türlerinde cinsiyete bağlı mortalite farklılıkları bildirilmiş olmakla birlikte, genel malignite popülasyonunu kapsayan çalışmalarda bu ilişkinin tutarsız olduğu görülmektedir(87, 88). Farklı kanser türlerini ve evreleri içeren heterojen hasta gruplarında cinsiyetin tek başına mortalite üzerinde belirleyici bir faktör olmaması öngürülebilir.

Bizim çalışmamızda, sigara ve alkol kullanımı ile mortalite arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Sigara ve alkol kullanımının kanser gelişimi açısından önemli risk faktörleri olduğu bilinmekle birlikte, malignite tanısı aldıktan sonra ve özellikle hastaneye yatırılmış ileri evre hastalarda kısa dönem mortalite üzerindeki etkilerinin sınırlı kaldığı bildirilmektedir(89). Öte yandan, yapmış olduğumuz çalışmada, exitus olan hastalarda sigara içen oranı daha fazla olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Ayrıca, çalışmamızda alkol kullanan hasta sayısının oldukça düşük olması, bu değişken açısından istatistiksel gücü azaltmış olabilir. Bu nedenle, çalışmada, sigara ve alkol kullanımının mortalite ile ilişkili bulunmaması, bu faktörlerin klinik olarak önemsiz olduğu şeklinde yorumlanması doğru olmayacaktır.

Komorbidite ve Mortalite Arasında İlişki

Çalışmamızda en az bir komorbid hastalık varlığı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış; benzer şekilde komorbidite sayısının artışı ile mortalite arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Multikomorbiditenin özellikle uzun dönem mortalite ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri olduğu literatürde yaygın olarak bildirilmiştir(60, 90). Ancak akut klinik kötüleşme ile hastaneye yatırılan malignite hastalarında mortaliteyi belirleyen temel faktörün sıklıkla malignitenin kendisi ve buna bağlı komplikasyonlar olduğu vurgulanmaktadır(91).

Çalışmamızdaki hasta popülasyonunun önemli bir kısmının mortal seyretmiş olması (%77,3), malignitenin ve akut klinik tablonun mortalite üzerindeki baskın etkisini düşündürmektedir. Bu durum, komorbidite varlığı ve sayısının mortaliteyi ayırt edici bir faktör olarak ortaya çıkmasını zorlaştırmış olabilir. Ayrıca

komorbiditelerin yalnızca var olması veya olmaması temelinde değerlendirilmesi, hastalıkların şiddeti, tedavi altında kontrol düzeyi ve organ hasarı gibi prognostik açıdan önemli parametrelerin analiz edilememesi de bu ilişkinin saptanamamasında rol oynamış olabilir.

Çalışmamızda malignite hastalarında eşlik eden diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, iskemik kalp hastalığı, tiroid hastalıkları, serebrovasküler hastalık ve PAH/DVT varlığı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Literatürde bu komorbiditelerin özellikle kardiyovasküler mortalite ve uzun dönem sağkalım üzerinde etkili olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, kısa dönem hastane içi mortalite açısından etkilerinin sınırlı kalabildiği bildirilmektedir(92, 93).

Buna karşın, KOAH/astım varlığının mortal seyreden hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunması klinik açıdan dikkat çekicidir. Solunum sistemi hastalıklarının, malignite hastalarında enfeksiyon riskini artırdığı, solunum yetmezliği gelişimini kolaylaştırdığı ve yoğun bakım ihtiyacını artırarak mortaliteyi olumsuz etkilediği bilinmektedir(94, 95). Özellikle KOAH varlığında azalmış pulmoner rezerv ve sık enfeksiyon öyküsü, hastane içi mortalite için önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır. Bu nedenle çalışmamızda KOAH/astım ile mortalite arasında saptanan anlamlı ilişki literatürle uyumlu ve klinik olarak açıklanabilir bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Lojistik regresyonun univaryant analizlerinde mortalite ile anlamlı ilişki göstermiş olan KOAH/Astım değişkeninin çok değişkenli modelde anlamlılığını kaybetmesi, bu komorbiditenin mortalite üzerindeki etkisinin büyük ölçüde yaş ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Yaş arttıkça KOAH sıklığının belirgin şekilde artması ve malignite hastalarında yaşlanmaya bağlı fonksiyonel rezerv kaybının mortaliteye daha güçlü katkı sağlaması, bu bulgunun biyolojik olarak da tutarlı olduğunu desteklemektedir. Çok değişkenli analizde yalnızca yaşın bağımsız prediktör olarak kalması, malignite nedeniyle yatırılan hastalarda kısa dönem mortalitenin daha çok fizyolojik rezerv azalması, immün senesans, eşlik eden frailty ve yaşın temsil ettiği sistemik kırılganlıkla ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca KOAH/Astım değişkeninin çok değişkenli analizde anlamlılığını yitirmesi, solunumsal komorbiditelerin mortaliteye etkisinin yaş ile kısmen örtüştüğünü, ancak bağımsız bir belirleyici olmadığını ortaya koymaktadır.

Metabolik Sendrom ve Mortalite Arasında İlişki

Çalışmamızda metabolik sendrom varlığı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Metabolik sendromun kanser gelişimi ve uzun dönem mortalite riskini artırdığına dair güçlü kanıtlar bulunmasına rağmen, hastaneye yatırılmış malignite hastalarında kısa dönem mortalite üzerindeki etkisi daha sınırlı görünmektedir(96, 97). Metabolik sendromun kardiyovasküler olaylar ve metabolik komplikasyonlar yoluyla mortaliteyi artırdığı bilinmekle birlikte, çalışmamızdaki hasta grubunda malignitenin kendisi ve akut klinik seyir, metabolik sendromun göreceli etkisini baskılamış olabilir.

Bu çalışmada metabolik sendrom tanımı, retrospektif veri yapısı nedeniyle klasik tanı kriterleri birebir uygulanarak yapılamamıştır. Özellikle bel çevresi ölçümlerine hasta dosyalarından ulaşılamamış olması, metabolik sendromun temel bileşenlerinden biri olan abdominal obezitenin doğrudan değerlendirilmesine olanak vermemiştir. Bu nedenle metabolik sendrom, mevcut biyokimyasal ve klinik veriler temel alınarak **"olası metabolik sendrom"** yaklaşımı ile tanımlanmış ve iki veya daha fazla bileşenin varlığı metabolik sendrom lehine kabul edilmiştir.

Bu yaklaşım, retrospektif çalışmalarda sıklıkla kullanılan pratik bir yöntem olmakla birlikte, özellikle abdominal obezite bileşeninin eksikliği nedeniyle metabolik sendromun patofizyolojik etkilerini tam olarak yansıtamayabilir. Literatürde metabolik sendromun kanser prognozu üzerindeki etkisinin büyük ölçüde obezite, insülin direnci ve kronik inflamasyon aracılığıyla ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu nedenle çalışmamızda metabolik sendrom ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olması, metabolik sendromun onkolojik seyir üzerindeki etkisinin olmadığı şeklinde değil, kullanılan tanımın duyarlılığının sınırlı olması bağlamında değerlendirilmelidir. Bu bulgu, metabolik sendromun malignite prognozundaki rolünün daha doğru şekilde ortaya konabilmesi için bel çevresi ve vücut kompozisyonu gibi antropometrik ölçümleri içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları

Bu çalışma, İç Hastalıkları Kliniğinde yatırılarak izlenen malignite tanılı hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörlere ilişkin gerçek yaşam verileri sunmaktadır. Özellikle ileri yaş ve KOAH/astım varlığının mortalite ile ilişkisini ortaya koyması, klinik pratikte yüksek riskli hasta gruplarının erken dönemde tanımlanmasına katkı sağlayabilir. Bununla birlikte, komorbidite sayısı ve metabolik sendrom gibi faktörlerin bu hasta grubunda mortaliteyi ayırt edici olmaması, malignite hastalarında prognozun çok boyutlu ve karmaşık bir yapı gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları; retrospektif tasarım, tek merkezli olması ve kanser evresi, tümör tipi, uygulanan onkolojik tedaviler ile hastaların performans durumunun analiz edilememesidir. Ayrıca komorbiditelerin şiddeti ve kontrol düzeyine ilişkin verilerin bulunmaması önemli bir sınırlılık olarak sayılabilir. Buna karşın, hasta sayısının görece yüksek olması ve günlük klinik pratiği yansıtması çalışmanın güçlü yönleri arasında yer almaktadır.

6. SONUÇ

Genel olarak, bu çalışmanın sonuçları, malignite tanılı ve hospitalize edilen hastalarda kısa dönem mortalitenin en güçlü belirleyicisinin ilerleyen yaş olduğunu göstermektedir. Solunumsal komorbiditeler klinik seyri olumsuz etkileyebilse de çok değişkenli analizde yaşa kıyasla bağımsız bir katkı göstermemiştir. Bulgular, özellikle ileri yaş grubundaki malign hastalarda yakın izlem, erken müdahale ve bireyselleştirilmiş bakım stratejilerinin mortalite riskinin azaltılmasında kritik öneme sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Deniz EBJTHLJ. Kanser Epidemiyolojisi. 2022;3(2):102-11.

2. Panigrahi G, Ambs SJTic. How comorbidities shape cancer biology and survival. 2021;7(6):488-95.

3. Haimi M, Baker FA, Vinker S, Safadi R, Israel AJDD, Sciences. Association Between High FIB-4 Score and the Risk of Malignancy Development and Mortality: A Retrospective Longitudinal Case–Control Study. 2025:1-13.

4. Aydın ZJMJoSDU. Toplum ve birey için sağlıklı yaşlanma: Yaşam biçiminin rolü. 2006;13(4):43-6.

5. Møller H, Fairley L, Coupland V, Okello C, Green M, Forman D, et al. The future burden of cancer in England: incidence and numbers of new patients in 2020. 2007;96(9):1484-8.

6. Ngoma TJAoo. World Health Organization cancer priorities in developing countries. 2006;17:viii9-viii14.

7. Örün HJB, Research CC. Cancer incidence, mortality and survival in Türkiye as of 2020. 2022.

8. Yılmaz HH, Yazıhan N, Tunca D, Sevinc A, Olcayto EÖ, Özgül N, et al. Cancer trends and incidence and mortality patterns in Turkey. 2011;41(1):10-6.

9. Cancer IAfRo. Predictions of the future cancer incidence and mortality burden worldwide up until 2050. 2024.

10. Alıcı S, İzmirli M, Doğan EJTOD. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran kanser hastalarının epidemiyolojik değerlendirilmesi. 2006;21(2):87-97.

11. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SDJTJon. The world cancer research fund/American institute for cancer research third expert report on diet, nutrition, physical activity, and cancer: impact and future directions. 2020;150(4):663-71.

12. Horton S, Gauvreau CLJCdcp. Cancer in low-and middle-income countries: an economic overview. 2015;3:263-80.

13. Downward JJNrc. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. 2003;3(1):11-22.

14. Levine AJJNRC. p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery. 2020;20(8):471-80.

15. Bach LA, Sumpter DJ, Alsner J, Loeschcke VJC, Medicine MMi. Spatial evolutionary games of interaction among generic cancer cells. 2003;5(1):47-58.

16. Boland CR, Goel AJG. Microsatellite instability in colorectal cancer. 2010;138(6):2073-87. e3.

17. Esteller MJNEJoM. Epigenetics in cancer. 2008;358(11):1148-59.

18. Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DMJNRC. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. 2016;16(5):275-87.

19. Semenza GLJNrc. Targeting HIF-1 for cancer therapy. 2003;3(10):721-32.

20. Rajabi M, Mousa SAJB. The role of angiogenesis in cancer treatment. 2017;5(2):34.

21. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CBJs. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. 2009;324(5930):1029-33.

22. Almalé L, García-Álvaro M, Martínez-Palacián A, García-Bravo M, Lazcanoiturburu N, Addante A, et al. c-Met signaling is essential for mouse adult liver progenitor cells expansion after TGF-β-induced EMT and regulates cell phenotypic switch. 2019.

23. Gogia A, Agarwal PJIjoms. Metabolic syndrome. 2006;60(2).

24. Lemieux I, Després J-PJN. Metabolic syndrome: past, present and future. MDPI; 2020. p. 3501.

25. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson LJNRN. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. 2017;13(1):25-36.

26. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. 2005;112(17):2735-52.

27. Lym YL, Hwang SW, Shim HJ, Oh EH, Chang YS, Cho BLJJotKAoFM. Prevalence and Risk Factors of the Metabolic Syndrome as Defined by NCEP-ATP III. 2003;24(2):135-43.

28. Zimmet P, Alberti KGM, Ríos MSJREdC. A new International Diabetes Federation (IDF) worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. Elsevier Doyma; 2005. p. 1371-5.

29. Adams RJ, Appleton S, Wilson DH, Taylor AW, Dal Grande E, Chittleborough C, et al. Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome: implications of the new International Diabetes Federation consensus definition. 2005;28(11):2777-9.

30. Grundy SMJTJoCE, Metabolism. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. 2007;92(2):399-404.

31. Thomas LJCLDu, results aocl. Metabolic parameters. 1998:186-208.

32. Kovatchev BPJNRE. Metrics for glycaemic control—from HbA1c to continuous glucose monitoring. 2017;13(7):425-36.

33. Gayoso-Diz P, Otero-Gonzalez A, Rodriguez-Alvarez MX, Gude F, Cadarso-Suarez C, García F, et al. Insulin resistance index (HOMA-IR) levels in a general

adult population: curves percentile by gender and age. The EPIRCE study. 2011;94(1):146-55.

34. Ferreira TdS, Fernandes JFR, Araújo LdS, Nogueira LdP, Leal PM, Antunes VP, et al. Serum uric acid levels are associated with cardiometabolic risk factors in healthy young and middle-aged adults. 2018;111(6):833-40.

35. Liu C, Shao M, Lu L, Zhao C, Qiu L, Liu ZJPo. Obesity, insulin resistance and their interaction on liver enzymes. 2021;16(4):e0249299.

36. Stofkova AJER. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. 2009;43(4):157-68.

37. Il'Yasova D, Ivanova A, Morrow JD, Cesari M, Pahor MJB. Correlation between two markers of inflammation, serum C-reactive protein and interleukin 6, and indices of oxidative stress in patients with high risk of cardiovascular disease. 2008;13(1):41-51.

38. Silveira Rossi JL, Barbalho SM, Reverete de Araujo R, Bechara MD, Sloan KP, Sloan LAJDmr, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. 2022;38(3):e3502.

39. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. 2009;120(16):1640-5.

40. Hsiao F-C, Hsieh C-H, Wu C-Z, Hsu C-H, Lin J-D, Lee T-I, et al. Elevated fasting glucose levels within normal range are associated with an increased risk of metabolic syndrome in older women. 2013;24(5):425-9.

41. Placzkowska S, Pawlik-Sobecka L, Kokot I, Piwowar AJBp. Indirect insulin resistance detection: Current clinical trends and laboratory limitations. 2019;163(3):187-99.

42. Petersen MC, Shulman GIJPr. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. 2018.

43. Savaş HB, Gültekin FJMJoSDU. İnsülin direnci ve klinik önemi. 2017;24(3):116-25.

44. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw JJDm. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. 2006;23(5):469-80.

45. Narayanaswamy RA, Krishnegowda V. j: A Comprehensive Study of Methods A Implemented in Systems for Retrieving.

46. Grundy SMJTicm. Metabolic syndrome update. 2016;26(4):364-73.

47. Westphal SAJCc. Obesity, abdominal obesity, and insulin resistance. 2008;9(1):23-31.

48. Jung JY, Oh C-M, Choi J-M, Ryoo J-H, Chung P-W, Hong HP, et al. Levels of systolic and diastolic blood pressure and their relation to incident metabolic syndrome. 2019;142(4):224-31.

49. Marchi-Alves LM, Rigotti AR, Nogueira MS, Cesarino CB, Godoy SdJRdEdEdU. Metabolic syndrome components in arterial hypertension. 2012;46:1348-53.

50. Das UNJEroe, metabolism. Metabolic syndrome is a low-grade systemic inflammatory condition. 2010;5(4):577-92.

51. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav AJCca. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. 2013;417:80-4.

52. Wallace TM, Utzschneider KM, Tong J, Carr DB, Zraika S, Bankson DD, et al. Relationship of liver enzymes to insulin sensitivity and intra-abdominal fat. 2007;30(10):2673-8.

53. Raya-Cano E, Vaquero-Abellán M, Molina-Luque R, De Pedro-Jiménez D, Molina-Recio G, Romero-Saldaña MJSr. Association between metabolic syndrome and uric acid: a systematic review and meta-analysis. 2022;12(1):18412.

54. Mojiminiyi OA, Abdella NAJCC, Medicine L. Effect of homeostasis model assessment computational method on the definition and associations of insulin resistance. 2010;48(11).

55. Bozkuş Y, Mousa U, Kirnap NG, İyidir ÖT, Ramazanova L, Nar A, et al. Kadınlarda metabolik sendromun alternatif prediktörleri. 2020;13(2):341-9.

56. Liberopoulos E, Mikhailidis D, Elisaf MJOr. Diagnosis and management of the metabolic syndrome in obesity. 2005;6(4):283-96.

57. Feinstein ARJJocd. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. 1970;23(7):455-68.

58. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland MJTAoFM. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. 2009;7(4):357-63.

59. Boyd CM, Fortin MJPhr. Future of multimorbidity research: how should understanding of multimorbidity inform health system design? 2010;32(2):451-74.

60. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie BJTL. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. 2012;380(9836):37-43.

61. Vernay M, Salanave B, de Peretti C, Druet C, Malon A, Deschamps V, et al. Metabolic syndrome and socioeconomic status in France: the French Nutrition and Health Survey (ENNS, 2006–2007). 2013;58(6):855-64.

62. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CRJJocd. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. 1987;40(5):373-83.

63. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi J-C, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. 2005;43(11):1130-9.

64. Ternavasio-De La Vega H, Castaño-Romero F, Ragozzino S, González RS, Vaquero-Herrero M, Siller-Ruiz M, et al. The updated Charlson comorbidity index is a useful predictor of mortality in patients with Staphylococcus aureus bacteraemia. 2018;146(16):2122-30.

65. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. 2003;42(6):1206-52.

66. Arıcı M, Birdane A, Güler K, Yıldız BO, Altun B, Ertürk Ş, et al. Türk hipertansiyon uzlaşı raporu. 2015;43(4).

67. Charlson ME, Charlson RE, Peterson JC, Marinopoulos SS, Briggs WM, Hollenberg JPJJoce. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. 2008;61(12):1234-40.

68. Braunwald EJCr. Research advances in heart failure: a compendium. 2013;113(6):633-45.

69. Diabetes ADAJC. Standards of medical care in diabetes—2022 abridged for primary care providers. 2022;40(1):10-38.

70. Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, Cleeman JI, Gordon DJ, Wolz M, et al. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002. 2005;294(14):1773-81.

71. Sin DD, Doiron D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Celli BR, et al. Air pollution and COPD: GOLD 2023 committee report. 2023;61(5).

72. Tamondong-Lachica DR, Skolnik N, Hurst JR, Marchetti N, Rabe APJ, Montes de Oca M, et al. GOLD 2023 update: implications for clinical practice. 2023:745-54.

73. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco AL, De Jong PE, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. 2013;3(1):1-150.

74. Levey AS, Coresh JJTl. Chronic kidney disease. 2012;379(9811):165-80.

75. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. 2012;308(22):2349-60.

76. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. 2018;69(2):406-60.

77. Garcia-Tsao GJDd. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. 2016;34(4):382-6.

78. Al Dailaty A, Ghanem A, Abou Daher G, Chaaban T, Chatila RJTAiCD. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: an emerging comorbidity in COPD. 2025;16:20406223251378868.

79. Tessier A, Finch L, Daskalopoulou SS, Mayo NEJAopm, rehabilitation. Validation of the Charlson Comorbidity Index for predicting functional outcome of stroke. 2008;89(7):1276-83.

80. Schaink AK, Kuluski K, Lyons RF, Fortin M, Jadad AR, Upshur R, et al. A scoping review and thematic classification of patient complexity: offering a unifying framework. 2012;2(1):1-9.

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

82. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. 2001;56(3):M146-M57.

83. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood KJTl. Frailty in elderly people. 2013;381(9868):752-62.

84. Balducci L, Extermann MJTo. Management of cancer in the older person: a practical approach. Oxford University Press; 2000. p. 224-37.

85. Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour M, Selby P, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. 2015;26(6):1091-101.

86. Wedding U, Röhrig B, Klippstein A, Pientka L, Höffken KJJocr, oncology c. Age, severe comorbidity and functional impairment independently contribute to poor survival in cancer patients. 2007;133(12):945-50.

87. Cook MB, McGlynn KA, Devesa SS, Freedman ND, Anderson WFJCe, biomarkers, prevention. Sex disparities in cancer mortality and survival. 2011;20(8):1629-37.

88. Berrino F, Verdecchia A, Lutz JM, Lombardo C, Micheli A, Capocaccia RJEJoC. Comparative cancer survival information in Europe. 2009;45(6):901-8.

89. Islami F, Chen W, Yu X, Lortet-Tieulent J, Zheng R, Flanders W, et al. Cancer deaths and cases attributable to lifestyle factors and infections in China, 2013. 2017;28(10):2567-74.

90. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. 2011;10(4):430-9.

91. Oken MMJCi. Multiple myeloma: prognosis and standard treatment. 1997;15(1):57-64.

92. Wang R, Gross CP, Halene S, Ma XJLr. Comorbidities and survival in a large cohort of patients with newly diagnosed myelodysplastic syndromes. 2009;33(12):1594-8.

93. Søgaard M, Thomsen RW, Bossen KS, Sørensen HT, Nørgaard MJCe. The impact of comorbidity on cancer survival: a review. 2013;5(sup1):3-29.

94. Grose DB. Comorbidity in lung cancer: influence on treatment and survival: University of Glasgow; 2016.

95. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GJERJ. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. 2009;34(2):380-6.

96. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Rafaniello C, et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis. 2013;44(3):634-47.

97. Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE, Rosamond WD, Folsom ARJCIIJotACS. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. 2006;107(1):28-36.