

**T.C.**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA**  
**HASTANESİ'NE BAŞVURAN 30 YAŞ VE ÜSTÜ EVRE 1-3 MEME**  
**KANSERLERİNDE ÇEVRESEL RİSK FAKTÖRLERİNİN**  
**SAPTANMASI**

Dr. Ülkü Zengin

**HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI**  
**UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Nilay ETİLER LORDOĞLU

**KOCAELİ- 2015**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	İ
TEŞEKKÜR	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.MEME KANSERİ	3
2.1.1. Dünya’da ve Türkiye’de Meme Kanserinin Sıklığı	3
2.1.2. Meme Kanserinin Mortalitesi	5
2.1.3. Meme Kanserinin Sınıflaması ve Evreleme	6
2.1.4. Meme Kanserinin Risk Faktörleri	10
2.1.4.1. Değiştirilemeyen (Bireysel) Risk Faktörleri	10
2.1.4.1.1. Cinsiyet	10
2.1.4.1.2. Yaş	10
2.1.4.1.3. Genetik Faktörler/Aile Öyküsü/Kişisel Öykü	10
2.1.4.1.4. Irk ve Etnik Köken	11
2.1.4.1.5. Meme Yapısı	12
2.1.4.1.5.1. Dens Meme Yapısı	13
2.1.4.1.6. Benign Meme Hastalıkları	14
2.1.4.1.7. Doğurganlık Özellikleri ve Hormonal Faktörler	15
2.1.4.2. Değiştirilebilir (Çevresel) Risk Faktörleri	18
2.1.4.2.1. Sosyoekonomik Durum	18
2.1.4.2.2. Beslenme Durumu	19
2.1.4.2.3. Beden Kitle İndeksi (BKİ)	19
2.1.4.2.4. Fiziksel Aktivite	20
2.1.4.2.5. Alkol ve Sigara Kullanımı	21
2.1.4.2.6. Göğüs Bölgesine Radyasyon	21
2.1.4.2.7. Dışarıdan Hormon Kullanım (Hormon Replasman Tedavisi ve Kontraseptif	22

Yöntemler)	
2.1.4.2.8. Uyku Kalitesi	24
2.1.4.2.9. Çalışma Ortamı	24
2.1.5. Meme Kanserinin Tanısı, Tedavisi ve Prognozu	27
2.1.6. Meme Kanserinden Korunma Yöntemleri	30
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>34</b>
3.1.Araştırma Bölgesi	34
3.2.Araştırmanın Tipi	34
3.3.Araştırmanın Yeri	34
3.4.Araştırmanın Evreni	34
3.5.Araştırmanın Örneği	34
3.6.Olgu ve Kontrollerin Seçim Kriterleri	34
3.6.1. Olgu Grubu	34
3.6.2. Kontrol Grubu	35
3.7.Araştırmanın Hipotezleri	35
3.8.Araştırmanın Değişkenleri	35
3.8.1. Bağımlı Değişkenler	35
3.8.2. Bağımsız Değişkenler	35
3.9.Tanımlar	36
3.9.1. Olguların Klinik Özellikleri ile İlgili Bilgiler	36
3.9.2. Olgu ve Kontrollerin Sosyodemografik Durumları ile İlgili Bilgiler	36
3.9.3. Olgu ve Kontrollerin Sosyoekonomik Durumları ile İlgili Bilgiler	37
3.9.4. Olgu ve Kontrollerin Doğurganlık Özellikleri ve Hormonal Faktörleri ile İlgili Bilgiler	37
3.9.5. Olgu ve Kontrollerin Kişisel Özellikleri ile İlgili Bilgiler	38
3.9.6. Olgu ve Kontrollerin Meslek ve Uyku Özellikleri ile İlgili Bilgiler	39
3.10. Veri Toplama	40
3.10. Araştırmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri	40

3.11. Araştırmanın Uygulanması	40
3.11.1. Ön Uygulama	40
3.11.2. Araştırmanın Uygulanması	41
3.12. Etik Süreç	43
3.13. Araştırma Verilerinin Düzenlenmesi ve Analizi	43
3.14. Araştırmada Karşılaşılan Kısıtlılıklar	43
3.15. Araştırmanın Güçlü Yanları	44
3.16. Araştırmanın Zaman Çizelgesi	45
4. BULGULAR	46
4.1. Araştırmaya Katılanların Özellikleri	46
4.1.1. Katılımcıların Sosyoekonomik ve Demografik Özellikleri	46
4.1.2. Olguların Klinik ve Patolojik Özellikleri	52
4.2. Araştırmaya Katılanların Risk Faktörleri Açısından Özellikleri	58
4.2.1. Doğurganlık Özellikleri ve Hormonal Faktörler	58
4.2.2. Beslenme Durumu ve Obezite	68
4.2.3. Alışkanlıkları ve Sağlık Davranışları	70
4.2.4. Gece Çalışması ve Uyku Özellikleri	72
4.3. Araştırmaya Katılanların Erken Tanı-Tarama Metodlarını Kullanma Açısından Özellikleri	75
4.4. İleri Analiz	79
5. TARTIŞMA	81
5.1. Araştırmaya Katılanların Özellikleri	81
5.1.1. Sosyoekonomik ve Sosyodemografik Özellikleri	83
5.1.2. Olguların Klinik ve Patolojik Özellikleri	85
5.2. Olgu ve Kontrollerin Risk Faktörleri	86
5.2.1. Doğurganlık Özellikleri ve Hormonal Faktörler	86
5.2.2. Beslenme Durumu ve Obezite	93
5.2.3. Alışkanlıklar ve Sağlık Davranışları	95
5.2.4. Gece Çalışması ve Uyku	96
5.3. Olgu ve Kontrollerin Erken Tanı ve Tarama Yöntemlerini Kullanma Açısından Özellikleri	99
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	102

<b>7. ÖZET</b>	<b>104</b>
<b>8. SUMMARY</b>	<b>105</b>
<b>9. EKLER</b>	<b>106</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>116</b>



## **TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimimde her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen, tez danışmanım Prof. Dr. Nilay ETİLER'e, eğitim sürecinde bilgi ve deneyimleri ile eğitime katkıda bulunan başta Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Onur HAMZAOĞLU'na ve Doç. Dr. Çiğdem ÇAĞLAYAN'a katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tezin veri toplama aşamasında yardımını esirgemeyen başta Genel Cerrahi ve Medikal Onkoloji Bölümü sağlık çalışanlarına, tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hastalıklarının zorlu sürecine rağmen, soruları içtenlikle cevaplayan hasta ve kardeşlerine teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca maddi ve manevi desteğini hep hissettiğim aileme ve canım kızım Merve'ye de sabırları için teşekkür ederim.

## KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltma	Açık Şekli
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADH	Atipili Duktal Hiperplazi
AJCC	<i>American Joint Committee On Cancer</i>
ALH	Atipili Lobüler Hiperplazi
BIRADS	<i>Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (Breast Imaging Reporting and Data System)</i>
BKİ	Beden Kitle İndeksi
BRCA1	Meme kanseri hassasiyet geni 1( <i>Breast Cancer Susceptibility Gene 1</i> )
BRCA2	Meme kanseri hassasiyet geni 2( <i>Breast Cancer Susceptibility Gene2</i> )
CA 15-3	Kanser Antijen 15-3
CEA	Karsinoembriyonik Antijen
CYP 1A1	Sitokrom P450 1A1
DCIS	Duktal Karsinoma İn Situ
DM	Diabetes Mellitus
DMPA	Depomedroksiprogesteron asetat
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ER	Östrojen Rseptörü ( <i>Estrogen Receptor</i> )
FDA	Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi ( <i>Food&amp;Drug Administration</i> )
GA	Güven Aralığı
Gy	Gray
hCG	<i>Human chorionic gonodotropin</i>
HERS	Kalp ve Östrojen/Progesterin Replasman çalışması ( <i>The Heart and Estrogen/Progesterin Replacement Study</i> )
hPL	<i>Human placental lactogen</i>
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
IARC	Uluslararası Kanser Ajansı ( <i>International Agency for Research on Cancer</i> )
ICD-O	Uluslararası Onkolojik Hastalıkların Sınıflandırılması ( <i>International Classification of Disease For Oncology</i> )
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor-1</i>

IVF	<i>in vitro fertilisation</i>
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
LCIS	Lobüler karsinoma in situ
LHRH	Luteinizan Hormon Salgılatan Hormon ( <i>Luteinizing Hormone-releasing Hormone Agonists</i> )
KETEM	Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi
KKMM	Kendi kendine meme muayenesi
KLMM	Klinik meme muayenesi
MKC	Meme koruyucu cerrahi
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme ( <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
MRM	Modifiye radikal mastektomi
OKS	Oral kontraseptif
OR	Odds Oranı
PAH	Polisiklik Aromatik Hidrokarbon
PR	Progesteron Reseptör
PUKİ	Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi
SD	Standart Sapma ( <i>Standart Deviation</i> )
SED	Sosyoekonomik Durum
SEER	Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçlar ( <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i> )
SERM	<i>Selective estrogen receptor modulator</i>
SHBG	<i>Sex-Hormone Binding Globulin</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>
TAR	Topluma Atfedilen Risk
TBSA	Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması
TNSA	Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
TNM	Tümör, Lenf Nod ve Metastaz Evrelemesi
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
WHI	Kadın Sağlığı Girişimi ( <i>Women's Health Initiative</i> )



## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo No</b>	<b>Tablonun adı</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 2.1.</b>	SEER Özet Evreleme	3
<b>Tablo 2.2.</b>	Kadınlarda en sık görülen ilk beş kanserlerin dağılımı	4
<b>Tablo 2.3.</b>	Meme kanserinde histolojik dereceleme	7
<b>Tablo 2.4.</b>	Meme kanseri tümör, lenf nod ve metastaz (TNM) evrelemesi	9
<b>Tablo 2.5.</b>	BIRADS kategorileri	13
<b>Tablo 4.1.</b>	Olgu ve kontrollerin yaş dağılımı	46
<b>Tablo 4.2.</b>	Olgu ve kontrollerin ailelerinde over ve meme kanseri öyküsü	47
<b>Tablo 4.3.</b>	Olgu ve kontrollerin medeni durumları ve sağlık güvenceleri durumu	48
<b>Tablo 4.4.</b>	Olgu ve kontrollerin öğrenim durumu, çalışma durumu, ikamet	49
<b>Tablo 4.5.</b>	Olgu ve kontrollerin eşinin öğrenim durumu ve çalışma durumu	50
<b>Tablo 4.6.</b>	Olgu ve kontrollerin sosyoekonomik durumlarını gösteren değişkenler	51
<b>Tablo 4.7.</b>	Olgu ve kontrollerin kronik hastalığı olma ve ilaç kullanma durumları	52
<b>Tablo 4.8.</b>	Olguların patolojik ve klinik özellikleri	53
<b>Tablo 4.9.</b>	Olguların evreleri ile patoloji sonuçları ve cerrahi tedavilerinin değerlendirilmesi	54
<b>Tablo 4.10.</b>	Olguların evrelerine göre hormon reseptör durumu ve aksiler lenf nodu tutulumu durumu	56
<b>Tablo 4.11.</b>	Olguların yaşlarına göre hormon reseptör durumları	57
<b>Tablo 4.12.</b>	Olgu ve kontrollerin menstrüel siklus özellikleri	58
<b>Tablo 4.13.</b>	Olgu ve kontrollerin menstrüel siklusları ile ilgili risk faktörleri	59
<b>Tablo 4.14.</b>	Olgu ve kontrollerin gebelik ile ilgili özellikleri	60
<b>Tablo 4.15.</b>	Olgu ve kontrollerin ilk gebelik ile ilgili risk faktörleri	61
<b>Tablo 4.16.</b>	Olgu ve kontrollerin gebelik ile ilgili risk faktörleri	62
<b>Tablo 4.17.</b>	Olgu ve kontrollerin emzirme ile ilgili risk faktörleri	63
<b>Tablo 4.18.</b>	Olgu ve kontrollerin menopoz özellikleri	64
<b>Tablo 4.19.</b>	Olgu ve kontrollerin dışarıdan hormon kullanımına ait özellikleri	65

<b>Tablo 4.20.</b>	Olgu ve kontrollerin dışarıdan hormon kullanımı süreleri	66
<b>Tablo 4.21.</b>	Olguların histopatolojik özelliklerinin OKS kullanımına göre dağılımı	67
<b>Tablo 4.22.</b>	Olgu ve kontrollerin beslenme faktörleri özellikleri	68
<b>Tablo 4.23.</b>	Olgu ve kontrollerin BKİ'e göre sınıflandırılması	69
<b>Tablo 4.24.</b>	Olgu ve kontrollerin sigara ve alkol kullanımları	71
<b>Tablo 4.25.</b>	Olgu ve kontrollerin spor yapma durumları	72
<b>Tablo 4.26.</b>	Olgu ve kontrollerin çalışma durumları ve özellikleri	73
<b>Tablo 4.27.</b>	Olgu ve kontrol grubunun çalışma koşulları	74
<b>Tablo 4.28.</b>	Olgu ve kontrollerin uyku kalitesi ve süresi açısından özellikleri	75
<b>Tablo 4.29.</b>	Olgu ve kontrollerin KKMM yapma durumu, sıklığı, mamografi tetkiki yaptırma durumu	76
<b>Tablo 4.30.</b>	Olgu ve kontrollere ait mamografi tetkiki özellikleri	77
<b>Tablo 4.31.</b>	Benign meme hastalığı ve meme biyopsisi	77
<b>Tablo 4.32.</b>	Olgu ve kontrollerin iyi huylu meme hastalığı olma durumuna göre KKMM yapma durumu, sıklığı ve mamografi tetkiki yaptırma durumu	78
<b>Tablo 4.33.</b>	Olgu ve kontrollerin lojistik regresyon sonuçları	80

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Adı	Sayfa No
Şekil 2.1.	Kadınlarda en sık görülen ilk 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızlarının dağılımı 2009(100.000 kişide)	4
Şekil 2.2.	Meme kanserinin yaşa özel hızlarının dağılımı	5
Şekil 2.3.	Normal meme dokusu	8
Şekil 2.4.	Mamografik dansite örnekleri(mamografik dansite A:%0, B: <%10, C:%10-25 arasında, D: %25-50 arasında, E:%50-75 arasında, F: >%75'tir)	12
Şekil 2.5.	Mamografik dansite(MD) ve etken(E) ile meme kanseri(C) arasındaki ilişkiler	13
Şekil 2.6.	Yıllara göre DCIS ve LCIS insidansı.	15
Şekil 2.7.	Bir kadının meme kanseri gelişiminde kritik öneme sahip dönemleri	16
Şekil 3.1.	Araştırmanın akış ve veri toplama şeması	42
Şekil 4.1.	Olgu ve kontrollerin yaş gruplarına göre dağılımı	46
Şekil 4.2.	Olguların Evrelerine Göre Patolojileri	54
Şekil 4.3.	Evrelere göre LN tutulumu	57
Şekil 4.4.	Olgu ve kontrollerin üreme dönemleri boyunca aldıkları kilonun dağılımı	69

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, beraberinde taşıdığı fiziksel rahatsızlıkların yanı sıra sosyal, maddi ve manevi yönleri ile mücadelesi zor bir hastalıktır. Kadınlarda kanserler arasında en sık görülen meme kanseri, insidansının giderek artması, insidans artışının, mortalitesinin ve erken tanı ile kür şansının ülkeler arasında farklılık göstermesi nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur.<sup>1</sup>

Meme kanserinin insidansındaki artıştan mamografi tarama programlarının yaygınlaşması yanında, yaşam tarzı değişiklikleri, üreme faktörlerindeki değişiklikler, dışarıdan hormon alımının artması ve çevresel kirlilikle ilişkili olarak kimyasallara maruziyet gibi çevresel faktörler de suçlanmıştır.<sup>2-4</sup>

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) bağlı Uluslararası Kanser Ajansı (*International Agency for Research on Cancer (IARC)*) dünya genelinde kanser insidans ve mortalitelerini yayınladığı GLOBOCAN verilerine göre 2012 yılında 1.67 milyon yeni vakanın olacağı (tüm kanserlerin %25'i) tahmin edilmiştir.<sup>5</sup> Gelişmekte olan ülkelerde meme kanseri insidans artış hızı, gelişmiş ülkelerin insidans artış hızına göre biraz daha yüksektir ve gelişmekte olan ülkelerde meme kanseri kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık sebebidir. Gelişmiş ülkelerde ise kadınlarda kansere bağlı ölümlerde, akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır.<sup>5</sup>

Türkiye'de meme kanseri insidansı ile ilgili olarak Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2014 yılında yayınladığı rapora göre her dört kadın kanserinden biri meme kanseridir. Meme kanseri tanı konulduğunda lokalize evrede ise, bu hastaların ülkemizdeki sağkalımı %90'dır.<sup>6</sup>

Ülkemizde kansere bağlı ölümler 2002 yılında %12'lerden, 2013 yılının sonuna doğru %20'lere artmıştır. Sağlık Bakanlığı tarafından kanser kontrolü amacıyla tütün kontrolü, asbest kontrolü, radon haritalaması gibi çeşitli kanserlere karşı kontrol planları hazırlanmasına rağmen meme kanseri için herhangi bir kontrol planı hazırlanmamıştır.<sup>7</sup>

Birçok kanser gibi meme kanseri de multifaktöryeldir ve meme kanserlerinin sadece %20-30 kadarı genetik faktörlere bağlıdır.<sup>8,9</sup> Bilinen risk faktörlerinin meme kanseri olgularının yarısından azını açıklayabildiği göz önüne alındığında, henüz bilinmeyen risk faktörlerinin hastalığın patogenezindeki önemi ortaya çıkacaktır.<sup>10</sup> Bu risk faktörlerinin belirsizliği, birincil korunma önlemlerinin alınmamasına, dolayısıyla da hastalığın tanı ve tedavisindeki ilerlemelere rağmen insidansının artmasına ve önemini korumasına sebep

olmaktadır. Türkiye’de meme kanserinin risk faktörleri ile ilgili yapılmış çalışmalar sınırlı sayıdadır. <sup>11</sup>

Araştırmamızın amacı; Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi’ne başvuran 30 yaş ve üzeri Evre 1-3 kadın meme kanseri olguları ve bu olguların sağlıklı kız kardeşlerini çevresel risk faktörleri açısından karşılaştırmaktır. Meme kanseri vakalarının %1’inden daha azı erkek meme kanseri vakalarıdır.<sup>1</sup> Bu araştırmada aksi belirtilmedikçe, kadınlardaki meme kanserinden bahsedilecektir.

Bu çalışmada; 01.01.2014-31.12.2014 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi’ne başvuran, 30 yaş ve üzeri Evre 1-3 meme kanseri olguları ile bu olguların meme kanseri olmadığı bilinen kız kardeşleri incelemeye alınmıştır. Araştırmada olguların klinik özellikleri, hem olguların hem de kontrollerin risk faktörleri açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. MEME KANSERİ

#### 2.1.1. Dünya’da ve Türkiye’de Meme Kanserinin Sıklığı

Meme kanseri kadınlarda görülen en sık kanserdir. 2008 yılında yeni meme kanseri vakalarının tahmini olarak 1.38 milyon olduğu bildirilmiştir. İnsidans Japonya haricindeki diğer gelişmiş ülkelerde yüksek iken, birçok gelişmekte olan ülkede ise düşüktür. İnsidans Doğu Afrika’da yüzbin kadında 19.3, Batı Avrupa’da yüzbin kadında 89.9’a kadar ülkeler arasında değişiklik gösterir.<sup>12</sup> Geçtiğimiz yıllarda dünyanın neredeyse tamamında meme kanserinin insidansı artmıştır. Bu artış en fazla daha önceleri insidansın düşük olduğu, gelişmekte olan ülkelerde olmuştur. İnsidanstaki artıştan meme kanseri taramaları, doğum sayısı ve yaşının, emzirme gibi toplumların sosyokültürel özelliklerinin değişmesi ile dışarıdan hormon alımı, obezite ve azalmış fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişiklikleri asıl olarak sorumlu tutulmuştur.<sup>1</sup>

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Kanser Enstitüsü’nün Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçlar (*Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER)*) Programı, kanserlerin kayıtları için kullanılan özet evreleme sistemidir. Ülkemizde de kullanılan bu evreleme sisteminde, evreleme hastanın tanı aldığı andaki evresini gösterir.<sup>6</sup>

**Tablo 2.1. SEER Özet Evreleme**

0	İn situ	Lokalize
1	lokalize	
2	Bölgesel, yalnız doğrudan yayılım	Bölgesel
3	Bölgesel, yalnız lenf nodu(LN) tutulumu	
4	Bölgesel, hem doğrudan hem de LN tutulumu	
5	Bölgesel, lenf nodu değerlendirilemeyen	
7	Uzak yer(ler)in/nod(lar)ın tutulumu	Uzak
9	Bilinmeyen, saptanmamış	

SEER verilerine göre 1976-2009 yılları arasında Amerika’da 25-39 yaş arasındaki genç kadınlarda uzak evre meme kanserinin arttığı tespit edilmiştir. Yaşa-standardize insidans hızlarının artışının değerlendirildiği bir çalışmada, genç kadınlardaki uzak evre meme kanseri insidansının artması sağlık alanındaki teknolojik yenilikler nedeniyle

önceden tespit edilemeyen uzak metastazların tespit edilmesine bağlanmıştır. Bu durumda önceleri lokal evrede olduğu düşünülen hastaların, uzak evre olarak tanı alması sonucu evre göçü (*stage migration*) söz konusu olur.<sup>13</sup>

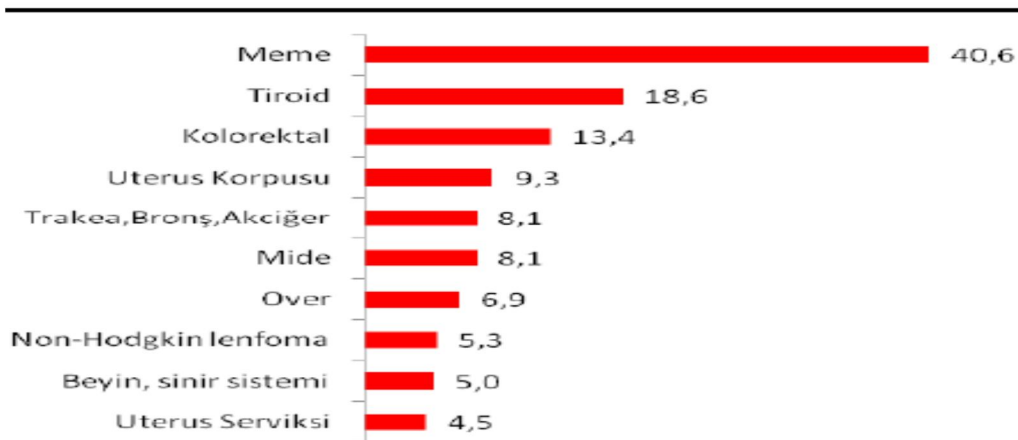
Şekil 2.1’de tüm yaş grupları içinde kadınlarda görülen en sık kanserler gösterilmiştir. Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir (Tablo 2.2). Türkiye’de her dört kadın kanserinden biri meme kanseridir. Ülkemizde meme kanseri yaş dağılımına bakıldığında vakaların %42.5’inin 15-49 yaş arasında olduğu görülmektedir. İnsidans hızları 35-39 yaş grubunda 100.000 kadında 50.8, 40-44 yaş grubunda 100.000 kadında 81.1 ve 45-49 yaş grubunda ise 100.000 kadında 109.1 olarak bildirilmektedir.<sup>6</sup>

**Tablo 2.2. Dünya, Türkiye ve bazı ülke gruplarında kadınlarda en sık görülen ilk beş kanserlerin dağılımı<sup>6</sup>**

	Türkiye	Dünya	IARC’a üye* ülkeler	AB(28 Ülke)*	ABD
1	Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
2	Tiroid	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Akciğer
3	Kolorektal	Uterus serviksi	Akciğer	Akciğer	Kolorektal
4	Uterus korusu	Akciğer	Uterus serviksi	Uterus korusu	Tiroid
5	Akciğer	Uterus korusu	Uterus korusu	Uterus serviksi	Uterus

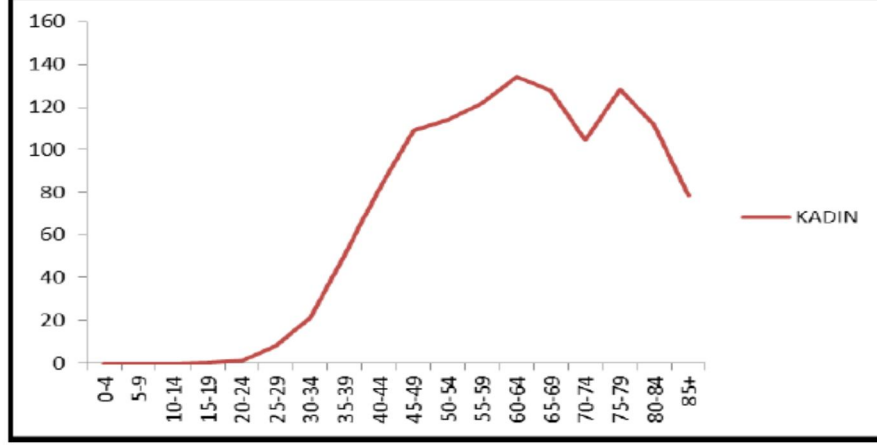
\* Avustralya, Avusturya, Belçika, Brezilya, Kanada, Finlandiya, Danimarka, Hindistan, İrlanda, Japonya, Morokko, Norveç, Hollanda, Katar, Kore Cumhuriyeti, Rusya Federasyonu, İspanya, İsveç, İsviçre ve Türkiye.

\* Avusturya, Belçika, Bulgaristan, Kıbrıs, Çek Cumhuriyeti, Danimarka, Estonya, Finlandiya, Fransa, Almanya, Yunanistan, Macaristan, Hırvatistan, İrlanda, İtalya, Letonya, Litvanya, Lüksemburg, Malta, Holanda, Polonya, Portekiz, Romanya, Slovakya, Slovenya, İspanya, İsveç, Birleşik Krallık.



**Şekil 2.1. Kadınlarda en sık görülen ilk 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızlarının dağılımı 2009 (100.000 kişide)<sup>6</sup>**

Türkiye’de meme kanseri 60-64 ve 75-79 yaşlarında iki pik yapmakta, genel olarak ise yaş ilerledikçe insidans artmaktadır ( Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Meme kanserinin yaşa özel hızlarının dağılımı<sup>6</sup>

### 2.1.2. Meme Kanserinin Mortalitesi

Meme kanserinin insidansı dünya genelinde artmasına rağmen, mortalitesi ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Meme kanserinin fatalitesi 1960’lardan 1980’lerin sonuna kadar artarken, 1980’lerden sonra birçok gelişmiş ülkede azalmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde ise insidansla birlikte fatalite artışı görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerdeki yaşam tarzı değişikliklerinin olmasına, tarama ve tedavi yöntemlerinin yetersizliğine bağlı olarak bu durumun gözlemlendiği düşünülmektedir.<sup>14,15</sup> Ülkeler arasında mortalite hızları 6-19/100.000 kadın arasında değişmektedir ve mortalitesinin ülkeler arasında farklı olması insidansın yüksek olduğu ülkelerdeki sağkalımın iyi olmasına bağlıdır.<sup>12</sup>

Yaklaşık 30 yıldan fazla süredir *IARC* dünya genelinde kanser insidansı ve mortalitesine ait tahmini verileri *GLOBOCAN* serileri ile yayınlamaktadır. Bu veriler ülkelerin bildirimlerine dayanılarak yapılan tahminler olduğu için gerçek duruma yakın sonuçlar verir. Bu verilere göre dünya nüfusunun artması ve yaşlanması devam ettiği müddetçe, insidans ve mortalite hızları aynı kalsa bile küresel kanser yükü artacaktır. Bu kanser yükünün artışı çoğunlukla gelişmekte olan ülkelerde olmaktadır ve gereken önlemler alınmadığı sürece bu bölgelerdeki kanser yükü daha da artacaktır.<sup>12</sup>



Türkiye’de kanser ile ilgili veriler 1983 yılında kurulan Kanserle Savaş Daire Başkanlığı tarafından toplanmaktadır. Veri toplamaya ilk olarak pasif kanser kayıt sistemi ile başlanmıştır. Ancak pasif sistemle yapılan kanser kayıtçılığında yeterli sayıda ve kalitede verinin toplanamaması nedeniyle 1992 yılında aktif sistemle kanser kayıtlarının toplanmasına başlanmıştır. Ülkemizde ilk toplum-tabanlı kanser kayıt merkezi 1992 yılında İzmir’de açılmıştır. 1995-1997 yılları arasında İzmir’de görülen vakaların 5 yıllık rölatif sağkalımlarına bakıldığında kadınlarda %77 sağkalım ile meme kanseri ilk sırada yer almaktadır.<sup>16</sup> Ülkemizde meme kanseri evreleri incelendiğinde veri tabanında yer alan invaziv vakaların sadece %8.4’ünün uzak evrede olduğu görülmektedir. Tanı anında SEER özet evresi lokalize olan vakaların 5 yıllık sağkalım hızı ülkemizde %90’dır.<sup>6</sup>

### **2.1.3. Meme Kanserinin Sınıflaması ve Evreleme**

Neoplazm hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasıdır. Kanseler ilk tespit edildikleri organa, köken aldıkları dokuya göre isimlendirilir. Kanselerin çoğunluğu epitelyal dokudan köken alır ve karsinom olarak isimlendirilir. Meme kanserleri makroskopik özelliklerine göre skiröz, kolloid ya da medüller; histogenezine göre duktal, lobüler, asiner ya da histolojik özelliklerine göre adenokarsinom, papiller veya sarkom olarak isimlendirilebilir.<sup>17</sup> Memenin kanserleri de çoğunlukla epitelyal dokudan köken aldığı için ve bez yapısından dolayı adenokarsinom olarak isimlendirilir. Nadir de olsa memenin mezenkimal dokusundan köken alan sarkomları da görülür.

Ülkeler arasında karşılaştırma yapmak için kanserlerin isimlendirilmelerine uluslararası standartlar getirilmiştir. Bu amaçla kullanılan ICD-O (*International Classification of Disease for Oncology*) 1976 yılında ilk yayınlandığında uluslararası neoplazmların sınıflandırılması için kabul görmüştür. ICD-O, dünya genelinde kanser kayıt merkezlerince kanser insidansı, sağkalım oranlarını kayıt altına almak için kullanılmaktadır. Elde edilen veriler kanser kontrolü, araştırma planlamaları, tedavi planlamaları ve sağlık ekonomisi alanlarında faydalıdır. ICD-O’da iki kodlama mevcuttur; topografik kod ile tümörün orijin aldığı anatomik bölge tanımlanırken, morfolojik kod ile tümörün hücre tipi (histolojisi) ile davranışı (malign veya benign) tanımlanmaktadır. ICD-O üçüncü versiyonu (ICD-O-3) 2000 yılında yayımlanmış ve 2011 yılında gözden geçirilerek revize edilmiştir. Meme karsinomlarının topografik kodları C50 ile başlar; C50’den sonraki sayı memedeki daha spesifik bir bölgeyi gösterir. Morfolojik kodlar 8000

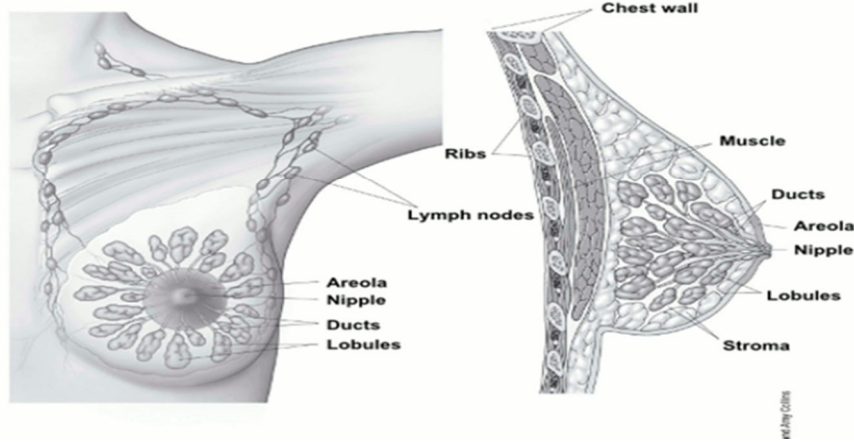
ile başlar, 9992/3 ile biter. Örneğin 8211/3 kodu tubular adenokarsinomu gösterir. Ancak bu kodun yanında C50 varsa meme tubular adenokarsinomu olduğunu gösterir.<sup>18</sup>

Meme kanserlerinin patolojik-histolojik tanısı hastalığın tedavisi ve prognozu açısından hekimlere yol göstericidir. Histolojik olarak tümör hücrelerinin köken aldıkları hücreye benzeme özellikleri diferansiyasyon olarak tanımlanır ve diferansiyasyon ölçümü için dereceleme (*grade*) kullanılır. Bu amaçla meme kanserinde en sık kullanılan metod Modifiye Bloom&Richardson yöntemidir. Tübül ve bez oluşumu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısına 1-3 arasında puan verilerek derece hesaplanır. Tablo 2.3'te Elston ve Ellis tarafından güncellenen histolojik dereceleme metodu görülmektedir.<sup>19</sup> Derece 1 iyi diferansiye ve iyi prognozlu iken derece 3 tümörler az diferansiye ve kötü prognozludur.

**Tablo 2.3. Meme kanserinde histolojik dereceleme<sup>19</sup>**

<b>Özellik</b>		<b>Puan</b>
<b>Tübül ve bez oluşumu</b>	Tümörün çoğu(>%75)	1
	Tümörün %10-75'i	2
	Tümörün çok azı veya hiç(<%10)	3
<b>Nükleer polimorfizm</b>	Küçük, düzenli uniform hücreler	1
	Boyut ve çeşitlilikte orta derecede artış	2
	Belirgin değişiklik	3
<b>Mitoz sayısı</b>	Mikroskop alanına bağlı	1-3

Memede görülen tümörlerin çoğunluğu invaziv duktal veya invaziv lobüler karsinomlardır (Şekil 2.3). Duktal karsinomlar, meme kanserlerinin %80'ini oluşturur ve çoğunlukla öncülü olan "duktal karsinoma in situ"(DCIS)dan gelişir. Tüm DCIS vakaları ilerleme göstermese bile, DCIS'in invaziv meme kanserinin gerçek öncülü olduğu kabul edilir. Duktal kanserler genel olarak desmoplastik özellik gösterir, mamografide yıldızsı (*stellate*) dansiteler yapar, sınırları belirsizdir ve sonografik olarak solid kitle şeklinde görülürler.<sup>20,1</sup>



**Şekil 2.3. Normal meme dokusu.**<sup>21</sup>

İkinci sıklıkta görülen invaziv lobüler karsinomlar, invaziv meme kanserlerinin %5-15'ini oluştururlar ve duktal karsinomlardan klinik ve radyolojik olarak farklıdır. Klinik olarak multifokal ve bilateral olabilen lobüler karsinomlar, genellikle lobüler karsinoma in situ'dan sonra gelişmez. Lobüler karsinoma in situ mamografik olarak bulgu vermeyip genellikle başka bir nedenle yapılan işlem sonucu teşhis edilir.<sup>1,20</sup> Duktal karsinomların tersine, lobuler karsinomlar desmoplastik reaksiyona sebep olmazlar ve normal bez yapısı etrafında veya içerisinde tümör hücreleri çoğalır. Bunun sonucu olarak klinik, radyolojik ve makroskopik olarak lobüler karsinomların büyüklüğü yanlış ölçülebilir.

Lobüler karsinomların pleomorfik, tubululobüler, alveolar, taşlı-yüzük hücreli tipleri vardır. Bu tipler göz önüne alınmadığında, duktal karsinomlar ve lobüler karsinomların prognozları genel olarak birbirine benzer. Klinik ve radyolojik olarak tanınmaları zor olduğundan, lobüler karsinomların konservatif cerrahiden faydalanmaları duktal karsinoma göre daha az olasıdır.

Meme kanserinin daha az görülen formları enflamatuvar meme kanseri, meme başının Paget hastalığı, Filloides tümörü, anjiosarkomdur. Meme kanserinin bazı özel formları vardır. Bunlar daha çok duktal kanserlerin alt grubu olarak düşünülse de, bazılarının prognozu duktal karsinomlardan daha iyiyken, diğerlerinin prognozu duktal karsinomlarla aynı veya daha kötüdür. Bunlardan iyi prognozlu olanlar;

- Adenoid kistik (veya adenokistik) karsinom,
- Düşük derece'li adenoskuamous karsinom (metaplastik karsinomun bir tipi),
- Medüller karsinom,
- Müsinöz (veya kolloid) karsinom,

-Papiller karsinom,

-Tübüler karsinom'dur.

Duktal karsinomla aynı veya daha kötü prognozlu olan alt tipler ise;

-Metaplastik karsinom(en sık),

-Mikropapiller karsinom,

-Mikst karsinom (hem duktal hem de lobüler karsinom özellikleri gösterir)'dur.<sup>21</sup>

Meme kanserinin klinik sınıflandırmasında *American Joint Committee On Cancer (AJCC)* tarafından 2003 yılında yeniden güncellenen tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) sınıflaması kullanılır (Tablo 2.4).

**Tablo 2.4. AJCC'nin meme kanseri tümör, lenf nod ve metastaz (TNM) evrelemesi<sup>22</sup>**

Evre		Tümör Boyutu	LN Durumu	Metastaz Durumu
<b>Evre 0</b>		Tis	N0	M0
<b>Evre 1</b>		T1	N0	M0
<b>Evre 2</b>	<b>A</b>	T0	N1	M0
		T1	N1	M0
		T2	N0	M0
	<b>B</b>	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
<b>Evre 3</b>	<b>A</b>	T0	N2	M0
		T1	N2	M0
		T2	N2	M0
		T3	N1	M0
		T3	N2	M0
	<b>B</b>	T4	N0	M0
		T4	N1	M0
		T4	N2	M0
	<b>C</b>	Herhangi bir T	N3	M0
	<b>Evre 4</b>		Herhangi bir T	Herhangi bir N

#### **2.1.4. Meme Kanserinin Risk Faktörleri**

Meme kanserinin etiyolojisini belirlemek hastalığın insidansının artışıdaki sebeplerin belirlenerek ortadan kaldırılması ve hastalığın önlenmesi açısından önemlidir. Birden fazla risk faktörüne sahip olan kadınlarda hastalık görülmeyebileceği gibi, bilinen hiçbir risk faktörü olmayan kadınlarda da meme kanseri görülebilir. Ayrıca risk faktörleri varlığında ortaya çıkan meme kanserlerinin ne kadarının bu risk faktörlerine bağlı olduğunu kanıtlamak da zordur. Risk faktörlerini değiştirilemeyen (bireysel) risk faktörleri ve değiştirilebilir (çevresel) risk faktörleri olarak ikiye ayrılabiliriz.

##### **2.1.4.1. (Değiştirilemeyen) Bireysel Risk Faktörleri**

###### **2.1.4.1.1. Cinsiyet**

Meme kanserinin en önemli risk faktörüdür. Meme kanserlerinin büyük çoğunluğu kadınlarda görülür. Erkeklerle göre kadınlarda görülmesi 100 kat daha fazladır. Bu durum östrojen ve progesteron seviyelerinin erkeklerde daha düşük olmasına bağlanmaktadır.<sup>21</sup>

###### **2.1.4.1.2. Yaş**

Meme kanseri riski yaşla birlikte artmaktadır. Menopoza kadar geçen sürede her 10 yılda bir insidansı yaklaşık olarak iki kat artar.<sup>23</sup> Kırkbeş yaşın altındaki sekiz kadından birinde invaziv meme kanseri görülürken, 55 yaş ve üzeri 3 kadından ikisinde invaziv meme kanseri görülür.<sup>21</sup> Ancak meme kanseri riskindeki artışta yaklaşık 50 yaşından sonra, azalma görülmeye başlanır. Bu durum yaşla birlikte insidansı artan kanserlerden (örneğin kolorektal kanserler), farklı patogenezi olduğunu, meme kanserinin hormon bağımlı kanserlerden biri olduğunu göstermektedir.<sup>20</sup>

Ayrıca yaşla birlikte meme kanseri histolojik subtiplerinin de değiştiği belirtilmektedir. Postmenopozal dönemde hormon reseptör durumu pozitif (özellikle östrojen reseptör (ER) pozitif) olan meme kanserlerinin arttığı; hormon reseptör durumu negatif (özellikle ER negatif) olanların ise menopoz sonrası azaldığı gösterilmiştir. ER negatif tümörlerin premenopozal cinsiyet hormonlarına bağımlı olduğu ve bu durumun araştırılması gerektiği bildirilmiştir.<sup>20</sup>

###### **2.1.4.1.3. Genetik Faktörler/Aile Öyküsü/Kişisel Öykü**

Meme kanserlerinin %5-10'u kalıtsaldır, yani ebeveynlerden geçen gen defektleri (mutasyonlar) ile olmaktadır. Herediter/kalıtsal meme kanserlerinin bilinen en sık sebebi meme kanseri hassasiyet geni 1 (Breast Cancer Susceptibility Gene 1; BRCA1)

ve meme kanseri hassasiyet geni 2 (Breast Cancer Susceptibility Gene 2; BRCA2) genlerindeki kalıtsal mutasyondur. Normal hücrelerde, bu genler hücrelerin anormal büyümesini engelleyen proteinler üretir. Kalıtsal mutasyonlu bir geni herhangi bir ebeveyninden alan kişide yaşam boyu meme kanseri riski yüksektir. BRCA1 mutasyonu olanlarda meme kanseri riski %55-80 arasında iken, BRCA2 mutasyonu olanlarda bu risk daha azdır (%45). BRCA1 ve BRCA2 en sık görülen olsa da, ATM, TP53, CHEK2, PTEN, CDH1, STK11, PALB2 gibi meme kanseri ile ilgili farklı genler de tanımlanmıştır.<sup>21</sup>

Ailesinde meme kanseri varlığı kişinin meme kanseri gelişme riskini artırmaktadır. Birinci derece akrabalarından (anne, kız kardeş, teyze) birinde meme kanseri varlığı riski 2 kat artırırken, iki tane birinci derece akraba varlığında risk 3 kat artmaktadır. Babada veya erkek kardeşte meme kanseri varlığı riski artırır ancak tam olarak riskin büyüklüğü bilinmemektedir. Meme kanseri olan kadınların ancak %15'inde ailesinde meme kanseri varlığı görülmektedir. Meme kanseri olan kadınların çoğunda (%85) ailede meme kanseri öyküsü yoktur.<sup>21</sup>

Meme kanseri olan bir kadının diğer memesinde veya aynı memenin başka bir kısmında meme kanseri gelişme riski meme kanseri olmayan bir kadına göre 3-4 kat yüksektir ve bu durum rekürrensten farklıdır.<sup>21</sup>

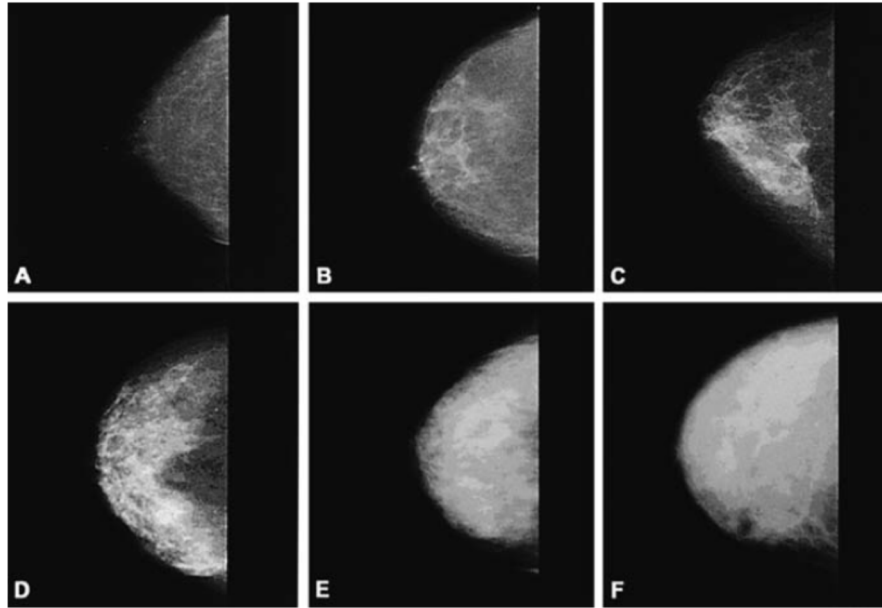
#### **2.1.4.1.4. Irk ve Etnik Köken**

Irk ve etnik kökene bağlı sosyokültürel özellikler kişilerin beslenme, fiziksel aktivite, doğum yaptığı yaşı ve emzirme süresi gibi meme kanseri risk faktörlerini etkileyerek meme kanserine sebep olabileceği gibi, tarama ve tanı yöntemlerini kullanmadaki farklılıklara bağlı olarak da insidanslar arasında farklılık yaratabilir.<sup>24,25</sup> Meme kanseri tüm ırk ve etnik kökenlerdeki kadınlarda en sık görülen kanserdir.<sup>20</sup> Karşılaştırma yapıldığında, genel olarak meme kanseri beyaz kadınlarda daha sık görülürken, yaşa göre hastalığın mortalitesi Afrika Amerikalı kadınlarda yüksektir.<sup>26</sup> Kırkbeş yaş altındaki kadınlarda ise Afrika Amerikalı kadınlarda daha sık görülür.<sup>21,20</sup> Londra'da yapılan bir çalışmada tarama ile tespit edilen meme kanseri için yaş ve sosyoekonomik durum düzeltildikten sonra, etnik kökenin meme kanseri için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>27</sup> Etnik kökenin meme yapısındaki farklılık nedeniyle de meme kanseri için bir risk faktörü olabileceğini öne süren araştırmalar vardır. Yine Londra'da yapılan başka bir çalışmada meme kanseri tarama tetkiki yaptırma açısından etnik grupların farklılık gösterdiği tespit edilmiştir.<sup>28</sup>

İrk ve etnik kökene bağlı insidans ve mortalitedeki farklılıklara ek olarak, histopatoloji veya evreleme gibi tümör özellikleri açısından da farklılık mevcuttur. Afrika Amerikalı kadınlarda, beyaz kadınlara göre hormon reseptör negatif olma durumu ve medüller histoloji daha fazla görülürken, lobüler karsinom daha az görülmektedir ve bu durum mortalitedeki farklılıkların bir kısmını açıklayabilir.<sup>20</sup>

#### 2.1.4.1.5. Meme Yapısı

Mamografik dansite memenin radyolojik görüntüsündeki çeşitliliği göstermektedir ve meme dansitesini oluşturan bağ doku ile epitel doku mamografide beyaz olarak görülmektedir. Mamografik dansite doğrudan meme dokusu bileşimini gösterir ve yaş, endojen ve eksojen hormonlar ile büyüme faktörleri tarafından zamanla değişebilir. Yine de mamografik dansite diğer risk faktörlerinden, bağımsız bir risk faktörüdür. Yaş, vücut ağırlığı, doğum sayısı, menopoz durumu, ailede meme kanseri varlığı, ırk ve etnik köken ile mamografik dansite değişebilir.<sup>29</sup> Örneğin doğum yapan kadınların, nulliparlara göre mamografik dansiteleri daha düşüktür.<sup>1</sup>



**Şekil 2.4. Mamografik dansite örnekleri (mamografik dansite A:%0, B: <%10, C:%10-25 arasında, D: %25-50 arasında, E:%50-75 arasında, F: >%75'tir)<sup>30</sup>**

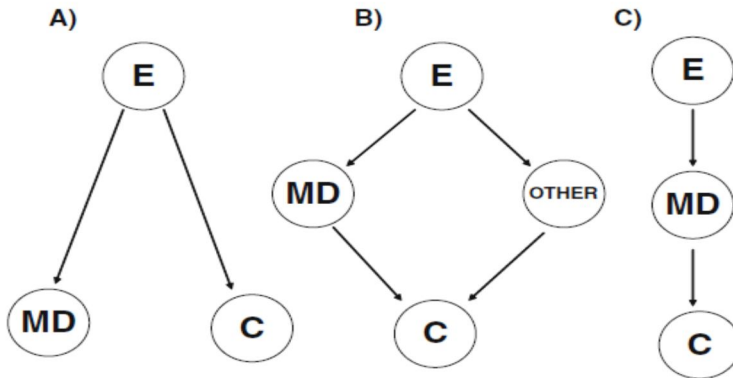
### 2.1.4.1.5.1. Dens Meme Yapısı

Memelerinin dansitesi %75'den fazla olan kadınların (Şekil 2.4'deki F görüntüsü), memelerinin dansitesi az veya hiç olmayan (Şekil 2.4.'deki A ve B görüntüsü) kadınlara göre meme kanseri geliştirme riski 4-6 kat daha fazladır.<sup>30</sup> Orta derecede ailesel riski olanlarda yapılan bir vaka kontrol çalışmasında da mamografik dansitenin risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>31</sup> Meme yapısının dansitesini ve memede görülen değişiklikleri mamografik olarak sınıflamak için Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (*Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS)*) sıkça kullanılmaktadır. Tablo 2.5.'te BIRADS kategorileri gösterilmiştir.

**Tablo 2.5. BIRADS kategorileri**

<b>Kategori</b>	<b>Tanımlama</b>
0	Ek tetkik gerektirenler
1	Normal mamografi
2	Benign bulgular
3	Büyük olasılıkla benign
4	Şüpheli anormallikler (biyopsi önerilir)
5	Malign olma olasılığı çok yüksek lezyonlar (gerekli işlem yapılmalıdır)

Mamografik dansite ile meme kanseri arasındaki ilişki şekil 2.5.'de gösterilmiştir.<sup>30</sup>



**Şekil 2.5. Mamografik dansite (MD) ve etken (E) ile meme kanseri (C) arasındaki ilişkiler<sup>30</sup>**



#### 2.1.4.1.6. Benign Meme Hastalıkları

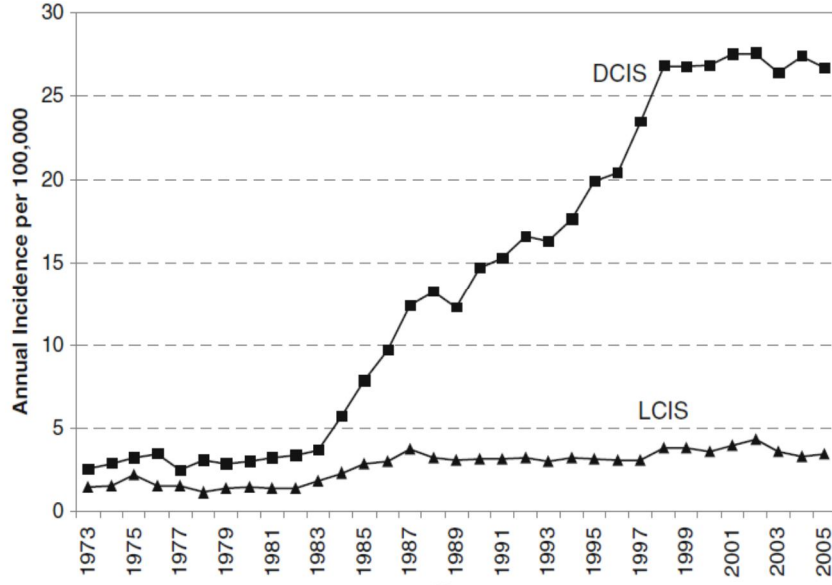
Bazı benign meme hastalıkları takip sırasında meme kanserine dönüşebilir. Genel olarak meme kanserine dönüşme riskine göre benign meme hastalıkları üçe ayrılır: nonproliferatif meme lezyonları, atipisiz proliferatif meme lezyonları ve atipili meme lezyonları.

Nonproliferatif meme lezyonları: Genellikle meme kanseri riskini artırmaz veya çok az artırır. Bu lezyonlar meme dokusunun aşırı büyümesinin görülmediği lezyonlardır. Örnek olarak nonskerozan adenozis, duktal ektazi, fibrosis ve/veya basit kist, yağ nekrozu ve tek bir papillom sayılabilir. Mastit meme dokusunun enfeksiyonudur ve bu grupta sayılmaz. Ancak mastit de meme kanseri riskini artırmaz.<sup>21</sup>

Atipisiz proliferatif lezyonlar, meme dokusunda bulunan duktusların veya lobüllerin aşırı büyümesi ile karakterizedir. Genel olarak normal meme dokusuna sahip kadınlara göre meme kanseri riskini 1.5-2 kat artırmaktadır. Bu lezyonlara örnek olarak atipisiz duktal hiperplazi, fibroadenom, skleroza adenosis, radyal skar ve papillomatosis (birden çok papillom) verilebilir.<sup>21</sup>

Atipili proliferatif lezyonlar ise meme dokusunda bulunan duktus ve lobüllerin aşırı büyümesi ile bu büyüyen hücrelerin bazılarının normal hücrelere benzememesi ile karakterizedir. Bu lezyonlar meme kanseri riskini 3.5-5 kat artırır. Bunlar atipili duktal hiperplazi (ADH) ve atipili lobüler hiperplazi (ALH)'dir.

Bunların dışında lobüler karsinoma in situ (LCIS) da meme kanseri için bir risk faktörüdür. LCIS memede süt üreten lobül hücrelerinin in situ karsinomudur ve bazen DCIS ile birlikte noninvaziv meme kanseri olarak sınıflandırılır. Ancak DCIS'in invaziv meme kanserinin gerçek öncülü olduğunun tersine, LCIS tedavi edilmediğinde invaziv kansere dönüşmeyebilir veya kansere dönüştüğünde de çoğunlukla duktal karsinoma dönüştüğü için kanserin gerçek öncülü olmadığı, sadece risk faktörü olduğu varsayılır. DCIS mamografide kolay saptanır ve tedavi edilirken, LCIS mamografide tanı alamayabilir ve ayrıca bilateral-multifokal olabilir. 1973-2005 yılları arasında yaşa-özel DCIS ve LCIS insidansına bakıldığında, 1980'ler sonrası mamografik taramanın artması ile birlikte DCIS insidansının arttığı fakat LCIS insidansının sabit kaldığı görülmektedir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Yıllara göre DCIS ve LCIS insidansı.<sup>32</sup>

LCIS tanısı olan hastaların herhangi bir memesinde kanser riski 7-11 kat artmaktadır. Bu nedenle hastaların düzenli mamografi ve hekim kontrolü gerekir.<sup>32</sup>

#### 2.1.4.1.7. Doğurganlık Özellikleri ve Hormonal Faktörler

Hastalığın kadınlarda sık görülmesi, doğum yapanlar ve emziren kadınlarda diğer kadınlara göre az görülmesi kadının doğurganlık özelliklerinin risk faktörü olarak değerlendirilmesine sebep olmuştur. Özellikle östrojenlerin meme kanseri riskini artırdığı düşünülmeye rağmen, progesteronun etkisi net olarak bilinmemektedir. Cinsiyet hormonlarının, meme epitel hücrelerinde bölünmeyi hızlandırarak hem kopya hatalarının ve Deoksiribonükleik Asit (DNA) değişikliklerinin olmasına hem de dolaylı olarak büyüme faktörleri üzerinden meme kanseri riski üzerinde etkisinin olduğu düşünülmektedir.<sup>33</sup>

Meme gelişimi, intrauterin 12-14. gestasyonel haftalarda başlar ve tam olarak gelişimi gebelik ile emzirme dönemindeki hormonal uyarılarla tamamlanır. Meme hücrelerindeki farklılaşmanın gebelik ve emzirme dönemine kadar uzaması nedeniyle, karsinojenlere karşı hassas olduğu dönemler vardır. Hızlı meme hücresi bölünmesinin olduğu prenatal, perinatal ve pubertal dönemler ile gebelik sırasında meme dokusunun genotoksik ajanlara hassasiyeti fazladır.<sup>34</sup> Erken menarş olan ancak meme gelişimini geç tamamlayan kadınlarda meme kanseri riski maruziyet süresinin artmasına bağlı olarak

yüksektir.<sup>35</sup> Şekil 2.7’de bir kadının meme kanseri gelişimi açısından riskli olduğu dönemler görülmektedir.



**Şekil 2.7. Bir kadının meme kanseri gelişiminde kritik öneme sahip dönemleri**

Meme kanseri riski bir kadının yaşamı boyunca ovulatar menstrüel sikluslarının toplam sayısı ile ilişkilidir. Bir kadının ne kadar erken menarş yaşı ve geç menopoz yaşı olursa, o kadar fazla yıl cinsiyet hormonlarına maruziyet süresi artar ve dolayısıyla meme kanseri riski de artar. Menarş yaşının bir yıl geciktirilmesiyle premenopozal meme kanseri %9 ve postmenopozal meme kanseri ise %4 azalır.<sup>36</sup> Menarş yaşı 13 yaş ve üzerinde olanlarda, menarş yaşının 12 yaş ve altında olanlara göre meme kanseri riski %34 daha azdır.<sup>37</sup> Erken menarş özellikle premenopozal ve östrojen reseptörü pozitif tümör riskini artırır. Ayrıca menarş sonrası düzenli menslerin görülmesine kadar geçen süre ne kadar azsa meme kanseri riski o kadar fazladır.<sup>33</sup>

Erken yaşta evlenen kadınlarda daha geç yaşta evlenen kadınlara göre, çok doğum yapan kadınlar az sayıda doğum yapan kadınlara göre ve yoksul kadınlar ise zengin kadınlara göre daha fazla meme kanseri riskine sahiptir. Gebelikten önce meme bezlerinde diferansiasyonunu tamamlamamış terminal duktuslar, yüksek proliferatif aktivite halindedir. Gebelik öncesi dönemde meme dokusu karsinojenlere hassas bir yapıdadır ve ileri yaş gebeliklerde karsinojenlere maruziyet süresi uzar.<sup>37</sup> Gebelikleri preterm doğumla sonuçlanan kadınlarda da meme kanseri riskinin arttığı tespit edilmiş, bu durumun birinci ve ikinci trimesterdaki yüksek östrojen seviyelerinin karsinojenlere duyarlılığı artırdığı, ancak üçüncü trimesterde olan diferansiasyonun tamamlanmamasına bağlı olduğu gösterilmiştir. Gebelikte meme epitel hücreleri tamamen farklılaşarak, karsinojenlere dirençli olur.<sup>38</sup> Doğum yapmayanlarda veya ilk gebeliği 30 yaşın üzerinde olanlarda meme kanseri riski artmaktadır. Gebelik ve doğumun meme kanseri riskini ortalama %4 azalttığı gösterilmiştir. Endojen hormonların karsinojenik olduğu konusunda tartışmalar vardır. Endojen hormonların aslında geliştirici rolleri olduğu ve sadece bazı durumlarda

genotoksik aktivitelerinin olduğu öne sürülmüştür. Ailesel risk faktörü olan kadınlarda ilk term doğum yaşının riski artırmadığını gösteren yayınlar da vardır.<sup>39</sup>

Prenatal dönemde, anne karnında meme hücrelerinin hızla proliferasyon gösterdiği ve maternal östrojenin fetusun meme epitel hücrelerini etkileyerek, ileri dönemlerde meme kanseri riskini artırdığı öne sürülmüştür. Bu amaçla maternal östrojen miktarının yüksek olduğunu gösteren belirteçler (bebeğin doğum kilosunun fazla olması, doğum uzunluğu ve plasental ağırlık gibi) ile östrojen hormonunun düşük olduğunu gösteren belirteçler (preeklampsi ve eklampsi gibi) bazı çalışmalarda sorgulanmıştır. Gebelik sırasında fetusun östrojen veya dietil stilbesterol (DES)e maruziyeti sonucu meme kanseri riskinin arttığı, gebeliğinde preeklampsi/eklampsi geçiren anne çocuklarında ise annedeki östrojen miktarı az olduğu için meme kanseri riskinin az olduğu bildirilmiştir.<sup>37</sup>

Emzirme ile hem meme epitelinin diferansiasyonu tamamlanır hem de anovülatuar siklusların oluşması sebebiyle, ovaryan hormonların üretimi geciktirilir. Doğum yapanlarda ve emzirenlerde özellikle Östrojen reseptör pozitif/Progesteron reseptör pozitif (ER+/PR+) meme kanseri riski azalmıştır.<sup>1</sup> İsrail’de hastane tabanlı yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında emzirmenin özellikle premenopozal meme kanseri için koruyucu bir faktör olduğu tespit edilmiştir.<sup>40</sup> Gelişmiş ülkelerdeki insidansın yüksekliğinin bu ülkelerdeki kadınların emzirme özelliklerine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Doğal menopozun her bir yıl gecikmesi ile meme kanseri riski %2.8 artmaktadır. Kırkbeş yaşından önce doğal menopoza giren kadınlarda meme kanseri riski, 55 yaşından sonra menopoza giren kadınlara göre %50 azalmıştır.<sup>41</sup> Menopoz öncesi dönemde cerrahi olarak overleri çıkarılan kadınlarda meme kanseri riski düşüktür. Kırk yaşından önce bilateral ooforektomi yapılanlarda, meme kanseri riski %50 daha azdır. Menopoza 45 yaşından önce girenler, 55 yaşına kadar menstrüel siklusları devam eden kadınların riskinin yarısına sahiptir.<sup>33</sup>

Meme kanseri ile ilgili reproduktif faktörlerinden spontan düşükler ve kürtaj ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Gebeliğin ilk üç ayında, özellikle ilk gebelikte memedeki andiferansiye hücreler çoğalarak, artarlar. Eğer bu ilk gebelik düşük ile sonlanırsa, ikinci ve üçüncü trimesterde olan hücre farklılaşması gerçekleşmemektedir. Bu hücreler genotoksik karsinojenlere hassastırlar ve düşük ile sonlanan ilk gebeliklerin meme kanseri riskini bu şekilde artırdığı düşünülmektedir. 2000-2006 yılları arasında, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde 1492 meme kanseri hastası ve 2167 kontrolde yapılan

araştırmaya göre kürtajın meme kanseri riskini artırdığı saptanmıştır.<sup>23</sup> Fransa, Avustralya ve Rusya’da meme kanseri ile düşük-kürtaj ilişkisini araştıran olgu-kontrol tipteki araştırmaların derlendiği bir çalışmada aile öyküsü pozitif olan kadınlarda ilk doğumlarından önce kürtaj veya düşük olması durumunda meme kanseri riskinin daha da arttığı belirlenmiştir.<sup>42</sup> Çin’de meme kanseri ve reproduktif risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada kürtaj ve düşüğün meme kanseri riskini artırmadığı tespit edilirken<sup>43</sup>, Çin’de yapılan başka bir çalışmada ise birden fazla kürtaj veya düşüğün riski artırdığı tespit edilmiştir.<sup>44</sup> Hasta ve kontrollerle yapılan bu vaka-kontrol tipi çalışmalar hem toplumun kürtaja bakış açısına, hem de hastaların hatırlama biasına bağlı olarak farklılık görülebilmektedir.

#### **2.1.4.2. Değiştirilebilir (Çevresel) Risk Faktörleri**

Son yıllarda neredeyse tüm kanserlerin insidansında artış olmasına rağmen, 1970-2014 yılları arasında ABD’de kolon/rektal kanserlerle kıyaslandığında meme kanserindeki artışın iki kat fazla olduğu tespit edilmiştir. Hatta ABD’de 2014 yılı içinde meme kanserinin(en sık); akciğer/bronş kanseri, kolon/rektum kanseri ve uterus korpus kanserlerinin toplamından daha fazla olacağı beklenmektedir.<sup>45</sup> Bu artışın bireysel risk faktörlerinden ziyade çevresel risk faktörlerine bağlı olduğu düşünülmektedir.

##### **2.1.4.2.1. Sosyoekonomik Durum**

Sosyoekonomik durumun (SED) sağlıkla ilişkisi DSÖ’nün 1997 yılında yayınladığı Sosyal Eşitsizlikler ve Kanser “*Social Inequalities and Cancer*” isimli kitabında, kişi başı gelirin yaşam süresi ile ilişkisi, mesleki riskler ile çevresel kirliliğe maruziyet ile sağlık arasındaki ilişki hem ülkeler arası hem de aynı ülke içinde farklı sosyoekonomik bölgelerde incelenmiştir.<sup>46</sup> Birçok kanser gibi meme kanserinin insidansı da SED ile ilişkilidir. Hem ülkeler arasında, hem de aynı ülkenin farklı bölgeleri arasında meme kanseri insidansı SED’e göre farklılık göstermektedir.<sup>47</sup> SED’in beslenme, fiziksel aktivite veya çalışma ortamı gibi meme kanserinin patogenezinde rol oynayan faktörler üzerinden veya ilk doğum yapılan yaş, toplam gebelik sayısı, emzirme süresi gibi üreme faktörleri üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir. SED meme kanserinin patogenezinde rol oynadığı gibi, tarama tetkiklerini ve tanı yöntemlerini kullanma, tedaviye erişim ve mortalite üzerinden de etki gösterebilmektedir. İngiltere’de yapılan bir çalışmada SED’i kötü/düşük olan kadınlarda tarama ile tespit edilen meme kanseri insidansı az ve

mortalitesi yüksek iken, SED’i iyi olan kadınlarda tarama ile tespit edilen vaka sayısı fazla ve mortalitesi daha düşük olarak tespit edilmiştir.<sup>27</sup> Palmer ve ark.’ın<sup>48</sup> Afrika Amerikalılarda yaptığı çalışmasında SED ile üreme faktörlerinin ilişkisi olduğu ve meme kanseri insidansını bu şekilde etkilediği öne sürülmüştür.

Bölge- veya hane-bazlı SED ölçümünün sosyal sınıf açısından kullanılmasının iki önemli sebebi vardır: 1- Kişisel/bireysel verilere erişim zordur, 2- Toplu ölçümler de bireysel ölçümleri yansıtmaktadır. Bölge bazlı SED ölçümlerinde işsizlik oranı, araba sahibi olmayanların yüzdesi gibi ekolojik değişkenler kullanılmaktadır.<sup>46</sup>

#### **2.1.4.2.2. Beslenme Durumu**

Meme kanserinin yüksek kalorili, bol yağlı besinlerin ağırlıkta olduğu sosyoekonomik durumu yüksek ülke ve bölgelerde daha fazla görülmesi, besin türlerinin meme kanseri riskini artırabileceğinin düşünülmesine sebep olmuştur. Batılı yaşam tarzının, *fastfood* tüketimi sonucu vücuttaki yağ dokusunu artırarak, yağ dokusunda bulunan aromataz ile androjenlerin östrojenlere dönüşmesini artırarak meme kanseri riskini artırdığı düşünülmektedir.<sup>49</sup>

Soya yapısal olarak 17-beta östradiol’e benzeyen ancak zayıf östrojenik etkili bir besin maddesidir. Soyada bulunan genistein isimli maddenin östrojen agonisti veya antagonisti gibi davranarak meme kanseri riskini azalttığı öne sürülmüştür.<sup>38</sup> Soya, endojen östrojen reseptörüne bağlanmak için östrojen ile yarışır ve antikarsinojenik etki eder. Bu etkisinin yanında anti-proliferatif, anti-anjiojenik, anti-oksidatif ve antiinflamatuvar etkileri ile de meme kanserine karşı koruyucu etkide bulunur. Adölesan dönemde soya tüketiminin, yetişkinlikteki tüketimine göre daha fazla koruyucu olduğu öne sürülmüştür.<sup>50</sup>

#### **2.1.4.2.3. Beden Kitle İndeksi (BKİ)**

İnsanlarda enerji dengesi BKİ, kilo değişikliği, bel-kalça oranı ve boy gibi vücuttaki yağ miktarının veya beslenme indekslerinin ölçülmesiyle tespit edilebilmektedir. Mükemmel olmasa da, BKİ vücuttaki yağ yüzdesini göstermede etkin bir methoddur. DSÖ BKİ 18.5’in altındakileri zayıf; 18.50-24.99 arasını normal; 25.00-29.99 arasını kilolu; 30.00-39.99 arasını obez; BKİ 40.00 veya üzerinde olan kişileri ise morbid obez olarak tanımlamaktadır. BKİ’nin yüksek olduğu kişilerde (BKİ>28 kg/m<sup>2</sup>) premenopozal meme kanseri riski %30-40 azalır. Yüksek BKİ premenopozal meme kanserini, anovulatuvar sıklara sebep olarak azaltırken; postmenopozal meme kanseri riskini ise yağ dokudan aromatisasyonla üretilen östrojenlerin artması ile artırır.<sup>51,52</sup> BKİ’deki her 5kg/m<sup>2</sup> artış,

postmenopozal meme kanseri riskini %15 artırmaktadır. Postmenopozal dönemde overden hormon üretimi olmaz,. Sürekli insülin yüksekliği ile karakterize Diabetes Mellitus (DM) da meme kanseri riskini artırır. Obezitede insülin rezistansı ve DM riski artmaktadır. Yüksek insülin seviyeleri *Sex-Hormone Binding Globulin* (SHBG) düzeyini azaltarak dolaşımdaki aktif östrojen düzeyini artırır. Yüksek insülin seviyesi *insulin-like growth factor-1*(IGF-1) düzeyini artırarak da premenopozal meme kanseri riskini artırır.<sup>53</sup> Sadece meme kanserinin etiyojisinde değil, prognozunda da BKİ önemlidir. Meme kanseri tanısını aldıktan sonraki dönemde de kilo alımı hem nüksü artırır, hem de sağkalımı azaltır.<sup>54</sup>

#### **2.1.4.2.4. Fiziksel Aktivite**

Fiziksel aktivitenin çeşitli kanserlerden koruyucu rolünün olduğu birçok epidemiyolojik çalışmada öne sürülmüştür.<sup>55</sup> Fiziksel aktivite ve meme kanseri arasındaki ilişkiye bakıldığında, en yoğun fiziksel aktiviteyi yapan gruptaki kadınlarda meme kanseri riski hiç fiziksel aktivite yapmayan kadınlara göre %20-40 daha azdır. Fiziksel aktivite, düzenli menstrüel siklusları olan kadınlarda doğrudan dolaşan östrojen ve progesteron seviyelerini azaltır. Fiziksel aktivite yoğun olarak yapıldığında ise dolaylı olarak ovaryan fonksiyonları baskılar, ovulasyonu bozar, luteal fazı kısaltır ve hatta aşırı yoğun yapıldığında sekonder amenoreye sebep olur.<sup>56</sup> Fiziksel aktivite yapan kadınların beslenmelerine dikkat ettiği, sigara ve alkol tüketiminin sınırlı olduğu, beden kitle indeksi gibi karıştırıcı faktörlerin de rol oynayacağı unutulmamalıdır.<sup>52, 57</sup> Postmenopozal meme kanserinde topluma atfedilen risklerin (TAR) hesaplandığı bir çalışmada, en yüksek TAR kilo alımı (%21.3) ve fiziksel aktivite (%15.7) olduğu tespit edilmiştir.<sup>58</sup> Fiziksel aktivitenin vücuttaki yağ oranını azaltarak, insülin düzeylerini azalttığı ve bu yolla üzerinden de meme kanseri patogeneze etki ettiği öne sürülmektedir.<sup>59,54</sup> Fiziksel aktivitenin meme kanserine koruyucu etkisi yanında, prognozu da etkileyebileceğini öne sürenler vardır. Abrahamson ve ark.<sup>60</sup> özellikle tanı aldıkları sırada kilolu veya obez olan kadınlarda, tanıdan önceki yılda yapılan egzersizin orta derecede *Hazard Ratio*'yu azalttığını tespit etmişlerdir. Fiziksel aktivitenin yoğunluğu ile vücut ağırlığının birlikte incelendiği bir toplum tabanlı olgu-kontrol çalışmasında ise üreme dönemi ve postmenopozal dönemde herhangi bir yoğunlukta yapılan egzersizin riski azalttığı, postmenopozal dönemde alınan kilonun ise bu etkiyi ortadan kaldırdığı saptanmıştır.<sup>61</sup>

#### **2.1.4.2.5. Alkol ve Sigara Kullanımı**

Alkol, karaciğer kanseri gibi pek çok kanserden sorumlu olabilir. Ancak az miktarda alkol kullanımının meme kanseri üzerine olumsuz etkisinin çok az olduğu, fazla tüketenlerde ise beslenme problemleri ile birlikte sigara kullanımının da etkisinin olduğu göz ardı edilmemelidir.<sup>62</sup> Alkol, karaciğer enzimleri üzerinden östrojen gibi cinsiyet hormonlarının metabolizması üzerinden etki ederek meme kanseri riskini artırmaktadır.<sup>38</sup> Alkol tüketimi özellikle östrojen yolağı üzerinden etkileyerek, östrojen reseptör + tümör riskini artırır.<sup>33</sup> IARC, 2011 yılında alkollü içecekleri Grup 1 karsinojen olarak sınıflandırmıştır.<sup>63</sup>

Sigaranın meme kanseri üzerine etkisi tam olarak kanıtlanamamıştır. Sigaranın özellikle genç, premenopozal kadınlarda etkili olduğu; ancak risk için yeterli kanıt olmadığı belirtilmiştir.<sup>21</sup> Sigaranın içinde bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonların meme kanseri riskinden sorumlu olduğunu ve özellikle 18 yaşından önce sigaraya başlamanın riski artıracığını öne süren çalışmalar vardır.<sup>64</sup> Toplum tabanlı bir vaka-kontrol çalışmasında, etnik kökene bağlı olarak, sigara içenlerde meme kanseri için artmış risk tespit edilmiştir.<sup>65</sup> Sigaranın meme kanseri riskini artırması, sigaranın içinde bulunan polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) metabolizmasında rol oynayan sitokrom P450 1A1 (CYP 1A1) enzimlerindeki varyantlara bağlı olabileceği öne sürülmüştür.<sup>64</sup> Sigara içenlerde erken menopoz olacağı için, sigaranın antiöstrojenik olduğu ve meme kanserine karşı koruyucu etkisinin olduğunu belirten araştırmalar da vardır.<sup>66</sup>

#### **2.1.4.2.6. Göğüs Bölgesine Radyasyon**

İyonizan radyasyon hücrelerde DNA hasarına sebep olarak karsinogeneze sebep olur. Meme iyonizan radyasyonun karsinojenik aktivitesine hassas bir organdır. İyonizan radyasyonun meme kanseri üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar daha çok Hiroşima ve Nagazaki'deki atom bombası sonrası yaşayanlarda ve teşhis veya tedavi için radyasyon kullanılan kişilerde yapılmıştır. Atom bombası sonrası yaşayanlarda yapılan çalışmalarda riskin en fazla 20 yaşın altında maruz kalındığında olduğunu ve en erken 10 yıl sonra artmış riskin ortaya çıktığını tespit etmişlerdir. Bu popülasyonda yapılan çalışmalara göre her gray (Gy) için meme kanseri rölatif riskinin 2.6 olduğu ve absolut riskin ise her 10<sup>4</sup> kişi-yıl-Gy için 6.7 kat daha fazla vaka olduğu tahmin edilmektedir.<sup>67</sup>

Atom bombası sonrası yaşayanlar dışında tıbbi amaçlı radyasyona maruziyet sonucu meme kanseri gelişme riskinin araştırıldığı çalışmalar da vardır. Çocukluk veya



genç erişkin döneminde lenfoma tedavisi veya akciğer tüberkülozu nedeniyle floroskopi sırasında veya herhangi bir nedenle göğüs bölgesine radyoterapi alanlarda meme kanseri riski anlamlı olarak yükselmektedir. Bu artmış risk hastanın radyoterapi aldığı dönemdeki yaşına göre değişir. Özellikle bu dönemde hasta kemoterapi de aldıysa, alınan kemoterapi ovarian fonksiyonları baskılayarak riski bir miktar azaltır. Meme dokusunun hala geliştiği adölesan dönemde alınan radyoterapi, radyasyona bağlı meme kanseri riskinin en fazla arttığı dönemdir. 40 yaşından sonra göğüs bölgesine radyoterapi uygulandığında ise risk artmaz.<sup>67, 68</sup>

Bunların dışında bir memesindeki kanser nedeniyle radyoterapi alan kadınlarda, öbür memesinde de kanser görülme riski normalden fazla olduğunu belirten yazarlar yanında,<sup>69</sup> hiçbir risk artışının olmadığını belirtenler de vardır.<sup>70, 71</sup>

Hipertiroidi veya tiroid kanseri nedeniyle radyoaktif iyot ( $I^{131}$ ) tedavisinin de meme kanserini artırdığı düşünülmektedir. Ancak hem hasta sayısının az olması hem de tanı amaçlı kullanılan radyoaktif iyotun dozunun düşük olması nedeniyle net bir sonuca varılamamıştır.<sup>72,73,74,75</sup> Tanı veya tedavi amaçlı kullanılan radyasyonun, hastanın o dönemdeki yaşına, aldığı radyasyonun dozuna bağlı olarak meme kanseri riski üzerine artırıcı etki edeceği göz ardı edilmemelidir.

#### **2.1.4.2.7. Dışarıdan Hormon Kullanımı (Hormon Replasman Tedavisi ve Kontraseptif Yöntemler)**

Menopoz tıbbi literatüre 1800'lü yılların sonlarında geçmesine karşın, hormon replasman tedavisi ancak 20. yüzyılda kadınlarda "gençlik ve cinsel sağlığın" devamı için kullanılmaya başlanmıştır. 1910 yılında domuz overlerinin ekstreleri kadınlarda yaşlanmaya karşı kullanılan bir ajan olarak piyasaya sürülmüştür. Çek hekim Arnold Lorand, *Old Age Deferred* kitabında bu ekstrelerin "zorlu geçen klimakterik dönemlerini sadece kendileri için değil, eşleri/kocaları içinde kolaylaştırır" ifadesini kullanmıştır. 1942 yılında gebe kadınların idrarından alınan östrojenlerden türetilen ilaç kullanılmaya başlamıştır. Bu ilacın içeriğinde bulunan konjuge östrojenlerin koroner kalp hastalıklarını, meme ve genital kanserleri önlediği, kadınlığı sonsuza kadar sürdürdüklerini öne süren akademisyenler olmuştur.<sup>45</sup>

Konjuge östrojenlerin zararları ile ilgili olarak ilk kez 1975 yılında endometriyum kanserlerini artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmadan sonra Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi'nin ((FDA) (*Food&Drug Administration*)) ilaç firmasına gönderdiği uyarı mektubu

sonucu sadece-östrojen kullanımı histerektomi yapılan kadınlara önerilmiştir. Daha sonraki dönemde östrojen ile birlikte progestin (medroksiprogesteron asetat) eklemenin endometriyum kanseri riskini azalttığı fark edilmiş ve postmenopozal kadınlara östrojen ve progestin kombinasyonları kullanılmaya başlanmış. 1980lerin ortalarında hormon replasman tedavisinin (HRT) osteoporozu engellediğini bildiren yayınlar çıkmaya başlamıştır.<sup>45</sup>

Kalp-damar hastalıklarını önlediğine dair yapılan çalışmalardan biri olan Hemşirelerin Sağlığı Çalışması (*Nurses' Health Study*) sonucunda HRT alan grupta daha az kalp-damar hastalığı olduğu gösterilse de Kalp ve Östrojen/Progestin Replasman Çalışmasında (*The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, (HERS)*) HRT'nin kardiyovasküler yararı olmadığı gösterilmiştir. Postmenopozal kadınlarda plasebo ile kombine HRT'nin karşılaştırıldığı Kadın Sağlığı Girişimi (*Women's Health Initiative, (WHI)*) çalışmasında, HRT'nin hem meme kanserini hem de kardiyovasküler hastalıkları artırdığı gösterildikten sonra HRT kullanımı azalmaya başlamıştır. 2003 yılında HRT kullanımının azalmaya başlaması ile o yıl içindeki meme kanseri hızı %7 azalmıştır.<sup>45,21</sup> Daha sonra yapılan çalışmalarda HRT'nin doğrudan meme kanseri yaptığı; kombine HRT'nin meme kanserinin insidansı ile birlikte mortalitesini de artırdığı gösterilmiştir.<sup>45,76</sup>

Histerektomi olmuş kadınlarda sadece östrojen kullanımı ile plasebonun karşılaştırıldığı çalışmalarda, östrojenin felç riskini artırdığı ancak meme kanseri riskini azalttığı; sadece östrojen grubunda %23 daha az risk olduğu tespit edildikten sonra kombine HRT'nin içeriği patogenezdaki rol açısından araştırılmaya başlanmıştır. HRT ya da kontraseptif yöntemlerde kullanılan progestinler, emzirme döneminde doğal olarak yüksek seviyelerde bulunan progesterondan farklıdır. Progesteron ve progestinler benzer etkilerinin olduğu varsayılarak birbirinin yerine önceleri kullanılmıştır, ancak progesteronun etkileri sentetik progestinlerden farklıdır. Mesela sentetik progestinler gebelikten korunma amaçlı (anti-infertilite) kullanılırken, progesteron ise infertilite tedavisinde luteal destek amaçlı kullanılmaktadır. Dolayısıyla gebelik ve emzirme döneminde yüksek seviyelerde olan progesteronun meme kanseri üzerindeki etkisiyle, HRT veya kontraseptif diğer metodlarda kullanılan progestinin meme kanserinin patogenezi üzerindeki etkisi farklıdır. 2013 yılının sonlarında yayınlanan WHI bulgularına göre kombine HRT alan grupta meme kanseri riski %28 artarken, sadece konjuge östrojen

alan grupta ise meme kanseri riski %21 azalmıştır.<sup>77</sup> Sonuçta yaklaşık 10 yıl önce östrojenler meme kanseri etiyolojisi için suçlanırken, son zamanlarda ise progesteron sorumlu tutulmaya başlanmıştır. IARC kombine hormon replasman tedavisi ile kombine oral kontraseptifleri Grup 1 karsinojen olarak, sadece östrojen içeren hormon replasman tedavisini ise Grup 2A (muhtemel) karsinojen olarak sınıflamıştır.<sup>63</sup>

#### **2.1.4.2.8. Uyku Kalitesi**

Girschik ve ark.<sup>78</sup> uyku bozukluklarının kanser patogenezindeki rolünü üç yolla açıklanabileceğini öne sürmüştür. Buna göre, uyku bozuklukları immün fonksiyonları bozarak, metabolik yolları etkileyip obeziteye sebep olarak ve sirkadyen ritmi etkileyip melatonin salınımını bozarak etki etmektedir. Melatonin gece saatlerinde salınımının yüksek olduğu, pineal bezden salınan bir hormondur. Gece saatlerinde ışığa maruziyet sonucu salınımı bozulur. Körlerde melatonin hormonu seviyelerinde azalma olmadığı için, meme kanseri insidansı düşüktür. Melatonin, östrojen seviyelerini azaltarak meme kanserinden koruyucu etki göstermektedir. Vardiyalı çalışmanın melatonin üzerinden etkisinin araştırıldığı çalışmalar yanında, uyku kalitesi ve yatak odasının ışıklandırılmasının araştırıldığı çalışmalar da vardır. Davis ve ark.<sup>79</sup> gece geç saatlerde uyuyanlarda, gece saatlerinde yatak odasının aydınlık olduğunu belirtenlerde meme kanseri riskinin arttığını tespit etmişlerdir. Ancak uyku ile ilgili Girschnik ve ark.'nın<sup>78</sup> yapmış oldukları çalışmalarında ise uyku bozukluklarının meme kanseri riskini artırmadığı tespit edilmiştir.

#### **2.1.4.2.9. Çalışma Ortamı**

İnsanlarda görülen tüm kanserlerin %2-8'inin meslekle ilişkili kanserler olduğu düşünülmektedir. Çalışma koşulları, çalışma ortamındaki fiziksel ve kimyasal etkenlerin çeşitliliği, maruziyetin zamanlaması ve süresi, etkenlere bireysel yanıtların farklılığı, latent dönemin uzun olması gibi nedenlerle spesifik kimyasalların veya çalışma koşullarının meme kanseri riski üzerine etkilerinin net olarak anlaşılması güçtür.<sup>67</sup>

Genellikle hayvan çalışmalarının ardından tespit edilen kimyasalın kullanıldığı sanayi alanında çalışanlarda karsinojenik etki çalışıldığı ve sanayide daha çok erkek işçiler çalıştığı için sanayide kullanılan kimyasalların meme kanserinin etiyolojisi üzerindeki rolünü tespit etmek zordur.

Karsinogenez mekanizma olarak 3 aşamada gerçekleşir; başlama (*initiation*), gelişme (*promotion*) ve ilerleme (*progression*). Başlama; hücrede muhtemelen genetik

değişiklik veya mutasyona sebep olan, geri dönüşsüz değişikliktir. Başlangıç aşamasının sonunda latent neoplastik hücre oluşmaktadır. Gelişme aşamasında, başlamış (*initiated cell*) hücre klonal çoğalarak, görünür benign tümör haline gelmektedir. İlerleme aşamasında ise benign tümör malign tümöre geri dönüşsüz olarak dönüşmektedir. Bu aşamada DNA'da nokta mutasyonları gibi ek genetik olaylar olmaktadır.<sup>38</sup> Karsinojenik etkenler hem başlama hem de ilerleme (*progression*) aşamasında etki eden genotoksik veya DNA hasarı yapan maddelerdir. Gelişme aşaması sırasında etkili ajanlar hücre bölünmesini uyarırlar; ancak bu ajanların karsinojen olarak adlandırılması belirsizdir. Çünkü hücre çoğalması sırasında da genetik hasar olabilir.

Çalışma ortamındaki fiziksel etkenlerden kanserlerle ilişkisi net olarak bilinen radyasyonun meme kanseri ile ilişkisi de çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışma hayatında radyasyona maruziyet sonucu meme kanseri riskinin arttığı radyoloji teknisyenleri ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>80,81</sup>

Bazı çalışmalarda ise çalışma koşullarından ziyade, çalışmanın doğurganlık üzerinden dolayı olarak meme kanseri riskini etkilediği öne sürülmüştür. Beyaz yakalı olarak çalışanların hem öğrenimleri dolayısıyla gebelik yaşını geciktirdikleri ve doğum sayısını azalttıkları, hem de SED'lerinin daha iyi olması dolayısıyla meme kanseri riskinin arttığı öne sürülmüştür. Bazı çalışmalarda SED ve diğer karıştırıcı faktörler düzeltildikten sonra da, öğretmenler ve sağlık çalışanlarında riskin yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>82,83</sup> Prospektif bir kohort çalışmasında 9 yıllık takip sonucunda görülen 1780 meme kanserinin yönetici işlerde ve büro işlerinde çalışanlarda anlamlı olarak yüksek oranda görüldüğü tespit edilmiştir.<sup>84</sup> Beyaz yakalı çalışanlarda meme kanseri riski ile ilgili olarak da kimyasallara (iç ortam pestisitler, çözücüler, pasif sigara içiciliği, yangın önleyiciler gibi) maruziyet sonucu meme kanseri riskinin arttığı öne sürülmüştür. 1970'lerde saç spreylerinde kullanılan vinil kloridin kuaförlerde meme kanseri riskini artırdığı, tekstil endüstrisinde çalışanlarda boyaların, kuru temizlemede çalışanlarda çözücülerin, nükleer endüstride çalışanların iyonizan radyasyon sonucu meme kanseri riskinin arttığı düşünülmektedir. Ancak "sağlıklı işçi etkisi" nedeniyle, işçi sağlığı ile ilgili çalışmaların değerlendirilmesi zordur.<sup>38</sup> Kadın çalışanların fazla olduğu tarım işçilerinde yapılan çalışmalarda ise, bazı çalışmalar meme kanseri riskinin yüksek olduğunu belirtirken<sup>85</sup>, bazı çalışmalarda da hem koruyucu giysilerin giyilmesi ile pestisitlere maruziyetin azalması hem de fiziksel aktivitenin artması nedeniyle riskin az olduğu belirtilmiştir.<sup>86</sup>

Çalışma koşullarının kanser üzerindeki etkisi vardiyalı çalışanlarda değerlendirilmiş, özellikle vardiyalı çalışmanın gece pineal bezden salınan melatonin hormonunun salınımını bozarak etki ettiği öne sürülmüştür.<sup>79</sup> Hipotalamustaki supraoptik nukleus ortalama 24 saatlik sürelerle çalışan, sirkadyen ritimli bir merkezdir. Gece boyunca ışığa maruz kalan kişilerde melatonin seviyeleri azalır. Melatonin birçok tümör için onkostatiktir. Melatonin azaldığında östrojen gibi hormonlar artmakta, memedeki hormon-sensitif hücrelerin çoğalmaları ve büyümeleri gerçekleşmektedir.<sup>87</sup> Vardiyalı çalışmanın meme kanseri üzerine etkisi özellikle hemşireler üzerinde sıkça çalışılmıştır. Lie ve ark.'nın<sup>88</sup> yaptığı nested-kohort çalışmasında hemşirelerde vardiyalı çalışma ve meme kanseri riski araştırılmıştır. Meme kanseri riskinin ardışık altı veya daha fazla vardiyalı çalışma ve beş yıl ve uzun süreli çalışmada anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Yine aynı yazarların 2013 yılında yayınladıkları başka bir çalışmada vardiyalı çalışma yoğunluğunun meme kanserinin hormon reseptör durumlarına etkisi incelenmiştir.<sup>89</sup> Beş yıldan fazla, altıdan fazla ardışık gece nöbetinin özellikle progesteron reseptör + tümörlerle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Vardiyalı çalışmanın önceki çalışmaların tersine östrojen üzerinden değil, progesteron üzerinden etkili olabileceği öne sürülmüştür. Vardiyalı çalışma IARC tarafından muhtemel karsinojen olarak Grup 2A içinde sınıflandırılırken, bunun dışında sağlık çalışanlarının sterilizasyonda kullandığı etilen oksit 2011 yılında Grup 1 Karsinojen olarak sınıflandırılmıştır.<sup>63</sup>

Vardiya dışındaki çalışma koşullarının da sorgulandığı başka çalışmalarda stres bir risk faktörü olarak ele alınmıştır. Bir çalışmada Wisconsin Lisesinden 1957 yılında mezun olanlar 1957, 1975, 1993 ve 2004 yıllarında izlenerek meme kanseri yönünden risk değerlendirmeleri yapılmıştır. Profesyonel mesleği olan ve yönetici pozisyonunda çalışanların riskinin, mavi yakalılardan ve ev kadınlarından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada profesyonel meslek olarak öğretmenler ve hemşireler gibi bakım hizmetlerinde çalışanlar olduğu için, çalışma koşullarının ve iş stresinin meme kanseri patogenezi üzerine etkisi olduğu düşünülerek kronik stresin kortizol seviyesini artırarak meme kanseri riskini artırdığı öne sürülmüştür.<sup>90</sup> Ancak iş stresinin veya yüklenmenin çalışıldığı başka bir çalışmada ise iş stresinin meme kanseri riskini artırmadığı öne sürülmüştür.<sup>87</sup>

Hayvan çalışmalarında test edilen kimyasal etkenlerden meme bezlerinde tümöre sebep olduğu gösterilen kimyasallar yanma ürünleri (PAH, nitro-PAH), iyonizan

radasyon, endüstriyel kimyasallar (vinil klorid, vinil florid, viniliden klorid, stiren, akrilamid), pestisidler (atrazin, diklorvos) vb. olarak sayılabilir.<sup>91</sup> Hayvan çalışmalarından sonra yapılan insan çalışmalarında ise benzen, 1,3-butadien, etilen oksid, asit kırmızısı 114'ün insanlar için karsinojenik olduğuna dair yeterli kanıt sağlanmıştır.<sup>38</sup>

Bazı araştırmalarda endokrin bozucular olarak adlandırılan, hormonal olarak aktif kimyasalların meme bezi gelişimini ve diğer karsinojenlere cevabı değiştirerek meme kanseri riskini artırdığı öne sürülmektedir. Bu endokrin bozucuların östrojenin etkilerini taklit ederek etki ettikleri ve deterjanlar, pestisitler ve plastiklerde bulduklarını belirtmişlerdir. Çevrede bulunan bu kimyasalların endojen hormonlara göre düzeyinin düşük olduğu, hatta bu kimyasalların bazılarının anti-östrojenik olduğunu ve bu nedenle etkisinin olmadığını savunanlar yanında<sup>92</sup>; bunların endojen hormonların düşük olduğu in utero, prepubertal dönem veya postmenopozal dönemde etkili olduğunu savunanlar da vardır.<sup>34,93</sup>

#### **2.1.5. Meme Kanserinin Tanısı, Tedavisi ve Prognuzu**

Meme kanserinin tanısında anamnez ve fizik muayene önemlidir. Anamnezde hastanın meme kanseri açısından risk faktörleri ile hastalığın belirtileri sorgulanırken, fizik muayenede inspeksiyon ve palpasyon ile hastanın memesinde herhangi bir kitle veya şüpheli lezyonlar araştırılmaktadır. Ayrıca meme ucu değişiklikleri ve koltuk altı lenf nodları değerlendirilmektedir. Hastanın genel fizik muayenesi ile varsa kanserin, diğer organlara yayılımı da değerlendirilmektedir.

Ayrıca tanı amaçlı kullanılan tetkikler;

- 1- Laboratuvar tetkikleri: Eritrosit sedimentasyon hızı, serum alkalen fosfataz, karsinoembriyonik antijen (CEA) ve Kanser Antijen 15-3 (CA 15-3) bakılır.
- 2- Mamografi: Memenin röntgenidir ve iyi, okunabilen mamogram için memenin iki düz plak tarafından sıkıştırılması gerekir. Asıl olarak tarama amaçlı, şikayeti olmayan kadınlarda yapılır. İki farklı planda (mediolateral ve kraniokaudal) çekilir.
- 3- Ultrasonografi: Meme ultrasonu, ses dalgalarının gönderilerek çekildiği bir görüntüleme yöntemidir. Memedeki kitlenin solid-kistik ayırımında; koltuk altı lenf nodlarının tespit edilmesinde; bazen memedeki kitlenin benign-malign ayırımını yapmak için; girişimsel radyoloji sırasında sıkça kullanılmaktadır. Özellikle dens meme yapısına sahip kadınlarda mamografiden daha fazla kanser tespit ettiği için önerilmesine rağmen, ultrasonografinin yalancı pozitifliği fazladır. Ultrasonografi, meme Manyetik Rezonans Görüntüleme

(*Magnetic Resonance Imaging, MRI*)’den daha yaygın olduğu için sıkça kullanılır ancak tarama yöntemi olarak kullanılması önerilmemektedir.<sup>21</sup>

4- MRI: MRI ile X-ışınları yerine, radyo dalgaları ve güçlü mıknatıslar kullanılmaktadır. Memede kanser varlığı araştırılırken, MRI’den hemen önce veya MRI sırasında hastaya *gadolinium* intravenöz yoldan enjekte edilerek detayların görülmesi sağlanır. MRI, yüksek riskli kişilerin erken yaşta başlanan taramalarında, mamografide görülen şüpheli lezyonların değerlendirilmesinde, meme kanseri tanısı alan hastanın ameliyat öncesi tümör boyutunun net olarak değerlendirilmesi için ve öbür memesinde meme kanseri olup olmadığının değerlendirilmesi için ve bazen biyopsi yönlendirmeleri için kullanılır.<sup>21,94</sup>

5- Biyopsi: Meme kanserinin kesin tanısı histopatolojik olarak konulur. Başka bir nedenle yapılan ameliyatlara tespit edilen meme kanserleri dışında, muayene sırasında ve görüntüleme tetkikleri sırasında şüpheli kitlesi olanlara biyopsi yapılmalıdır. Ancak ultrasonografide basit kist tespit edildiyse biyopsi alınmasına gerek yoktur. Biyopsi, İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB), kalın iğne biyopsisi (*Core*), cerrahi (açık) biyopsi (kitlenin tamamının (eksizyonel) veya bir kısmının (insizyonel) alınmasıdır) olarak üç şekilde yapılabilir. Kitlenin hissedilemediği zamanlarda, cerraha yol gösterme amaçlı olarak mamogram eşliğinde tel ile şüpheli alan işaretlenerek biyopsi alınır.

6- Diğer testler: Eğer hastada meme ucundan akıntı geliyorsa, bu akıntıdan örnek alınarak mikroskopta kanser hücresi açısından incelenebilir. Yüksek riskli ancak asemptomatik hastalarda deneysel olarak duktal lavaj da kullanılabilir. Meme ucundan ince bir kateter yerleştirilerek serum fizyolojik duktusları yıkayarak, hücre toplamak için verilir ve geri alınır. Alınan örnek mikroskopta kanser hücresinin varlığı açısından incelenir.<sup>21</sup>

Meme kanserinin tanısı konulduktan sonra yapılacak tedavi açısından hasta değerlendirilmelidir. Tedavi seçenekleri genel olarak aşağıdaki gibidir;

- cerrahi,
- radyoterapi,
- kemoterapi,
- hormon tedavisi,
- hedef tedavi,
- kemiğe yönelik tedavi.

Bunun dışında tedavi yöntemleri lokal ve sistemik tedavi olarak sınıflandırılır. Lokal tedavi yöntemleri cerrahi ve radyoterapi olarak; sistemik tedavi yöntemleri ise vücudun

diğer organları ve sistemlerindeki tümör hücrelerini yok etmek amaçlı olarak ağızdan veya intravenöz olarak uygulanan kemoterapi, hormon tedavisi, hedef tedavi yöntemlerini içermektedir.

Cerrahi, memedeki tümörü çıkarmak ve aksilladaki lenf nodlarına tümörün yayılımını değerlendirmek amacıyla yapılır. Cerrahi tedavi yöntemleri meme koruyucu cerrahi (MKC) ve mastektomi olarak ikiye ayrılır. Evre 1 ve 2 meme kanseri hastalarının çoğuna MKC ve radyoterapi, mastektomi kadar etkili bir yöntemdir ve sağkalım şansı birbirine benzerdir.<sup>95,96</sup>

Mastektomide memenin tamamı çıkarılır ve meme ile birlikte çıkarılan dokulara göre basit mastektomi, deri-koruyucu mastektomi, modifiye radikal mastektomi (MRM) ve radikal mastektomi olarak ayrılır. Radikal mastektominin yan etkilerinin fazla olması ve sağkalım ve yaşam kalitesi üzerine etkilerinin farklı olmaması nedeniyle günümüzde pek tercih edilmemektedir.

Kemoterapi sistemik etkili ilaçların ağızdan veya intravenöz yolla verildiği, cerrahiden sonra uygulandığında adjuvan tedavi; cerrahi öncesi tümör boyutunu küçültmek için uygulandığında ise neoadjuvan tedavi olarak isimlendirilen bir tedavi yöntemidir.

Radyoterapi, kanser hücrelerini yok edecek yüksek enerjili ışın ve partiküllerin kullanıldığı bir tedavi yöntemidir. MKC uygulanan hastalarda nüksü engellemek için, mastektomi yapılan hastalarda tümör beş santimetreden büyük olduğunda veya lenf nodlarında tümör saptanırsa veya kemik ve beyin gibi metastaz yapmış dokular için radyoterapi kullanılabilir. Radyoterapi eksternal veya internal (brakiterapi) şeklinde uygulanabilir. Eksternal radyoterapide ışınlar vücudun dışından verilirken, internal radyoterapide memede tümörün çıkarıldığı yere yerleştirilen radyoaktif pelletler içeren alet ile radyoterapi uygulanır.<sup>21</sup> External radyoterapide hastalara uygulanan doz yüksektir, normal dokular brakiterapiye göre daha fazla etkilenir. Ayrıca external radyoterapinin uygulanabilmesi için insizyon yerinin iyileşmesi gerekir. Bu nedenle external radyoterapi yerine uygun hastalarda brakiterapi tercih edilmelidir.<sup>97,98</sup>

Menopoza kadar overler östrojen kaynağı iken, menopoz sonrası adrenal kaynaklı androjenler östrojen kaynağını oluşturur. Hormon tedavisi ile vücuttaki östrojen seviyeleri azaltılarak meme kanseri hücrelerinin büyümesi engellenir. Hormon tedavisi ameliyat öncesi kullanılabileceği gibi, ameliyat sonrasında da nüksü engellemek için veya nüks olduğunda kullanılabilir. Ancak hormon tedavisi sadece hormon reseptörleri pozitif olan



hastalarda faydalıdır. Tamoksifen, Toremifen, Fulvestrant, aromataz inhibitörleri hormonal tedaviye örnektir. Meme kanserinin etiyolojisinde ovaryan hormonlarının rolü olduğu düşünülerek geçmişte hastalara bilateral ooferektomi yapılırken, bu amaçla günümüzde daha çok medikal ovaryan ablasyon kullanılmaktadır. *Luteinizing Hormon- Releasing Hormone* (LHRH) analogları bu amaçla kullanılan hormon tedavileri arasında sayılmaktadır.<sup>99</sup>

Hedef tedavisi, meme hücreleri için büyümeyi artırıcı protein olan HER2/neu proteinine yönelik ilaçlar (Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib gibi<sup>100,101</sup>) ile hormon tedavisinin etkinliğini artırıcı ilaçları (Palbociclib, Everolimus gibi<sup>102,103</sup>) içermektedir.

Kemiğe yönelik tedavi için kullanılan ilaçlar kanserin kemiğe yayıldığında oluşan kemik kırıklarını ve diğer problemleri engellemeye yönelik olarak kullanılırlar. Bifosfanatlar ve Denosumab bu problemlerin görülme sıklığını azaltırlar.<sup>21</sup>

Meme kanserinde prognoz bireysel olarak hastalığın hem evresine hem de hastanın yaşına bağlıdır. Genç yaş ve erken evrelerin prognozu iyidir. Ülkeler arasında sağlık güvencesine, teşhis ve tedavi yöntemlerine erişim, ulusal sağlık harcamaları gibi sebeplere bağlı olarak sağkalım %30-40'tan, %70-80'e kadar değişebilmektedir. Ayrıca meme kanserinden sağkalım üzerinde SED ve ırk/etnik kökenin de etkisi vardır. Afrika Amerikalılarda her evrede mortalite beyazlara göre daha fazladır. Meme kanserinde prognoz üzerinde etkisi olan diğer faktörler hastaların genel durumu, kronik hastalık ve ilaç kullanma durumları, kanser tedavisi sırasındaki beslenme vb. olarak sıralanabilir. Beslenmenin doğrudan meme kanseri sağkalımına etkisi olmayabilir, ancak tanıdan sonra alınan kilonun prognozu olumsuz etkilediği bilinmelidir.<sup>53</sup>

### **2.1.6. Meme Kanserinden Korunma Yöntemleri**

Türkiye'de kadınlarda görülen kanserler arasında %24,1 sıklık ile ilk sırayı alan meme kanserinin risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak değerlendirilebilir.<sup>104</sup> Kadınların reproduktif faktörlerinin kolayca değiştirilemeyeceği açıktır; gelecekte oluşacak sağlık risklerini azaltmak için ilk doğumun erken yaşlarda yapılması veya çok çocuk doğurması kadınlardan beklenemez. Reproduktif faktörlerden tek değiştirilebilir olması muhtemel olan emzirme süresidir.<sup>105</sup> Beslenme, obezite, sigara, alkol, hormon replasman tedavileri, oral kontraseptif kullanımı, çalışma ortamı, uyku kalitesi gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin meme kanserindeki etkileri göz önüne alınarak yaşam koşulları ve sağlıklı yaşam davranışları geliştirilmeye çalışılmalıdır.

Meme Kanserinde Birincil Korunma: Meme kanserinin birincil korunmasında, kanser ortaya çıkmadan, değiştirilebilen risk faktörlerinin ortadan kaldırılması ya da kontrol edilmesi önemlidir. Meme dokusunun hızlı değişiklikleri ve mutageneze en hassas dönem olduğu menarş ile ilk doğum arasındaki dönem birincil korunma açısından en önemli dönemdir. Bu dönemde menarşı geciktirmek için fiziksel aktivite yapmanın önündeki engeller kaldırılmalı ve aktivitenin teşvik edilmesi önerilmektedir.<sup>105</sup> Dengeli ve yeterli beslenme, hayvansal yağ ve proteinden fakir beslenme, alkol ve sigara kullanmama, emzirmenin sürdürülmesi, uzun süreli dışarıdan hormon alınmaması (oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisi gibi), puberte döneminde göğüs bölgesine gereksiz radyasyon alınmaması, düzenli ve kaliteli uyku, çalışma ortamında kimyasallara ve strese maruziyetin azaltılması/yok edilmesi gibi müdahaleler meme kanserinden birincil korunmaya örnektir.<sup>55,57,64,79,106,107</sup>

Ailesinde meme kanseri hikayesi olan, genetik yatkınlığı bulunan kişilere uygulanan bilateral mastektomi de birincil korunmaya girmektedir.<sup>108</sup>

#### Meme Kanserinde İkincil Korunma:

Tarama metodlarının birincil amacı meme kanserinden ölümleri azaltmasıdır. Bu amaçla kullanılacak tetkikler pre-klinik fazda yakalamalı, duyarlılığı ve seçiciliği de yüksek olmalıdır. Tarama yöntemlerinin ne zaman başlanacağı, ne sıklıkta yapılacağı hastalığın o ülkedeki görülen sıklığı kadar, ülkenin varolan kaynaklarının ne kadarının bu tarama için kullanılmasına da bağlıdır. Tarama metodlarının ülkede yer alan tüm duyarlı nüfusu kapsaması, süreklilik göstermesi, tarama ile tespit edilen vakaların tedavisinin sağlanması gereklidir.<sup>109</sup>

Meme kanseri insidansı yıllar içinde giderek artmasına rağmen, mortalitesinin artmaması tarama tetkiklerinin kullanılması ile tedavi yöntemlerindeki yeniliklere bağlıdır. Tarama yöntemi olarak kendi kendine meme muayenesi (KKMM), klinik meme muayenesi (KLMM), mamografi kullanılmaktadır. Bazı durumlarda mamografiye alternatif veya ek olarak ultrasonografi ve MRI da kullanılabilir. Ultrasonografi ve MRI ile mamografiye ilave kanser vakaları tespit edilebilir, ancak yalancı pozitiflikleri göz ardı edilmemelidir.<sup>110</sup>

Meme vücutta bulunan diğer organlardan farklı olarak gözle görülebilen ve rahatça muayene edilebilen bir organdır. Memede var olan bir kitle hasta tarafından düzenli olarak yapıldığında KKMM ile erken evrede yakalanabilir. KKMM'nin etkili olabilmesi için

kadınların düzenli aralıklarla, sürekli yapmaları ve bu muayeneyi bilmeleri yanında bunun için istekli olmaları da gerekir. Meme muayenesi için en uygun zaman genellikle adet döneminden sonraki 2.-3. günlerdir. Adet görmeyen kadınlar içinse her ayın belli bir günü seçilip o günde yapılması tavsiye edilir. Gebelik ve emzirme döneminde de meme kanseri görülebileceği için KKMM yapılmalı, özellikle de emzirmeden sonra yapılmalıdır. KKMM sırasında meme derisinde kızarıklık, çekinti, portakal kabuğu görüntüsü, meme başında herhangi bir değişiklik gözden kaçırılmamalıdır. KKMM ayakta veya yatarak uygulanabilir. Meme muayenesi dairesel hareketler ile veya yukardan aşağıya/aşağıdan yukarıya doğru hareketlerle yapılır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda KKMM yapanların az oranda olduğu, bu nedenle sağlık çalışanlarının hastalara yönelik eğitimler vermesinin gerekli olduğunu tespit edilmiştir.<sup>104,111</sup>

KLMM ise genellikle bir hekim tarafından uygulanan meme muayenesidir ve muayene için en uygun zaman menstruasyondan sonraki ilk haftadır. KLMM, mamografinin etkili olmadığı genç hastalarda hem tarama yöntemi olarak kullanılmalı hem de hastaya KKMM eğitimi için kullanılmalıdır. KKMM gibi, gözlemlenmeli, yatarak ve ayakta muayene yapılmalıdır. KLMM mamografiye ilave olarak kullanıldığı zaman %4 daha fazla invaziv meme kanseri tespit edilir. Ancak KKMM gibi KLMM de mamografiye ilave olarak kullanıldığında mortalitedeki azalma değişmemiştir.<sup>109</sup>

Mamografi memenin röntgenidir ve iki yönlü (kraniokaudal ve mediolateral) çekilir. Mamografi tarama programlarının kullanılmaya başlamasıyla birlikte meme kanserinin insidansı artmış (daha önceleri tanı koyulayamayan evrelerde olguları yakaladığı için), meme kanserine bağlı mortalite azalmıştır. Meme kanserinin ileri yaşlarda görülmesi, genç yaşlarda meme yapısının yoğunluğu nedeniyle mamografinin güvenilirliği az olması nedeniyle mamografi taraması ülkeler arasında farklılık gösterse de en erken 40'lı yaşlarda başlamaktadır. Amerika Radyoloji Birliği (*American College of Radiology*)tek bir mamografi çekimiyle hastanın maruz kaldığı radyasyon dozunu 0.25 cGy olarak belirtmiştir.<sup>112</sup> Bu doz göz önüne alındığında, mamografinin 50 yaş üzerindeki kadınlarda yararı, zararından 100 kat fazladır. Mamografinin meme kanserindeki yerinin önemi kadar, onu değerlendiren radyoloji uzmanının da önemi vardır. Meme kanserinin mamografi görüntüsünün çeşitliliği Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (*BIRADS*) tarafından düzenlenerek, standartlaştırılmıştır.

Mamografinin duyarlılığı %68-92 arasında değişmektedir. Özellikle dens meme yapısına sahip kadınlarda veya fibrokistik hastalığı olan kadınlarda mamografi ile meme kanseri görülemeyebilir. Mamografinin meme kanserini atlama sebepleri: teknik hatalar, gözlemci hataları ve mamografinin kendi sınırlılıklarıdır. Uygun pozisyon ve memenin yetersiz kompresyonu teknik hatalardandır. Gözlemci hataları ise retroareolar veya retrogladular lokalizasyondaki küçük, düzensiz dansitelerde ve dens meme yapısına sahip olanlar ile meme implantları olanlarda vb görülür. Gözlemci hatalarını azaltmak için ikinci bir radyolog değerlendirilmesi veya bilgisayar-yardımlı tespit gibi yöntemler kullanılabilir.<sup>112</sup>

Ülkeler arasında meme kanserinin en sık görüldüğü yaş, toplumun tarama yöntemlerine erişimi, tedavi ve takip imkanlarının durumu farklılık gösterdiği için, taramaya başlama yaşı da farklılık göstermektedir. Amerikan Kanser Topluluğu'nun 2013 yılındaki önerisine göre 20 yaşından sonra her kadına ayda bir defa KKMM; 20-39 yaş arası yılda bir veya üç yılda bir, 40 yaşından sonra ise yıllık KLMM; mamografik taramaya ise 40 yaşında başlanması önerilmektedir.<sup>113</sup> Ailesinde yakın akrabalarında meme kanseri olan kadınlara 6-12 ayda bir KLMM, en genç yaşta meme kanseri tanısı almış akrabasının tanı anındaki yaşından 5-10 yıl önce başlamak kaydıyla yıllık mamografi önerilir. Eğer aile hikayesi pozitif olan hasta 25 yaşından gençse fizik muayene ile tarama tetkikine karar verilir. Meme kanseri riskinin yüksek olduğu bu hastalara meme MR görüntülemesi tercih edilmektedir.<sup>94</sup> Avrupa'da da mamografiye başlama yaşı arasında farklılık vardır. Kanada'da olduğu gibi, bazı Avrupa ülkelerinde mamografi taramaları 50 yaşından sonra başlamaktadır.<sup>114</sup> Avrupa Birliği Kanser Önleme Komitesi mamografi tarama yaşını 50 olarak belirlemiştir. Birleşik Krallık'ta 47-73 yaş arası kadınlara üç yılda bir mamografi taraması önerilirken, Norveç'te ise 50-69 yaş arasındaki kadınlara iki yılda bir önerilmektedir.<sup>113</sup>

Ülkemizde mamografi ile tarama yaşı 40 yaş olarak belirlenmiş, 69 yaşına kadar iki yılda bir mamografi tetkiki yapılması önerilmiştir. Ancak Ulusal Kanser Kontrol Planı'na göre taramaların kapsayıcılığı %20-30 civarındadır. Meme kanseri olgularının önemli bir kısmı hala ileri evrelerde tanı almaktadırlar.<sup>7</sup>

Meme Kanseri Üçüncül Korunma: Meme kanserinde hastaya sosyal ve psikolojik destek vermek, hastanın yaşam kalitesini artırmaya yönelik yöntemlerdir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. ARAŞTIRMA BÖLGESİ**

Kocaeli ili Marmara bölgesinde yer alır. Doğusunda Sakarya, güneyinde Bursa, batısında Yalova, İzmit körfezi ve İstanbul, kuzeyinde ise Karadeniz ile çevrilidir. 2014 yılı Kocaeli nüfusu 1 milyon 722 bin 795 kişidir.<sup>115</sup> Kocaeli ili Türkiye'nin en büyük sanayi illerinden biridir ve iş imkanlarının fazla olması nedeniyle sürekli göç alır. 2013-2014 yılları arasında Kocaeli'nin iç göçü 79.697 kişi olarak bildirilmiştir.<sup>116</sup>

#### **3.2. ARAŞTIRMANIN TİPİ**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirilen bu çalışma olgu kontrol tipinde bir araştırmadır. Araştırmanın planlama aşaması Kasım 2013 tarihinde başlanmış olup, araştırma için aktif veri toplama 15.09.2014 ve 20.02.2015 tarihleri arasında yapılmıştır.

#### **3.3. ARAŞTIRMANIN YERİ**

Araştırma, Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde yapılmıştır.

#### **3.4. ARAŞTIRMANIN EVRENİ**

01.01.2014-31.12.2014 tarihleri arasında 30 yaş ve üzerinde primer meme kanseri tanısı ve tedavisi alan kadın hastalar araştırmanın evrenini oluşturmaktadır.

#### **3.5. ARAŞTIRMANIN ÖRNEĞİ**

Araştırmada, 01.01.2014-31.12.2014 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde tanı konulan ve tedavisi yapılan Evre 1-2-3 meme kanseri tanısı alan tüm kadın hastalar olgu olarak alındı. Araştırmada örnek seçilmedi ve tüm kadın hastalara ulaşılmaya çalışıldı. Araştırmada her bir olgu için bir kızkardeşi kontrol olarak seçildi.

#### **3.6. OLGU VE KONTROLLERİN SEÇİM KRİTERLERİ**

##### **3.6.1. Olgu grubu:**

- Kadın,
- 30 yaş ve üzeri,
- 2014 yılı içinde Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde tanı alan ve tedavi edilen,
- Evre 1-2-3 primer meme kanseri,
- Meme kanseri olmadığı bilinen kız kardeşleri olan hastalar olgu grubu olarak alınmıştır.

### **3.6.2. Kontrol grubu:**

- Araştırma sırasında genetik faktörleri ve erken çocukluk-adölesan dönemdeki risk faktörlerini benzerleştirmek için meme kanseri olmayan, olguların kız kardeşleri, kontrol olarak alınmıştır.

- Eğer olgunun birden fazla kız kardeşi varsa, olguya yaş olarak en yakın, mümkünse büyük olan kız kardeş alınmıştır.

### **3.7. ARAşTIRMANIN HİPOTEZLERİ**

Araştırmanın temel hipotezi, olguların çevresel faktörlere maruziyeti, kontrollere göre farklıdır.

Alt Hipotezler:

Olguların sosyoekonomik durumları, kontrollerden daha iyidir.

Olguların doğurganlık özellikleri, kontrollerden farklıdır.

Olguların hormonal doğum kontrol yöntemlerini kullanma durumu, kontrollerden fazladır.

Olguların hormon replasman tedavisi alma durumu, kontrollerden fazladır.

Olguların sigara ve alkol kullanma durumu, kontrollerden fazladır.

Olguların beden kitle indeksi, kontrollerden fazladır.

Olguların KKMM yapma durumu ve mamografi tetkiki yaptırma durumu, kontrollerden farklıdır.

Olguların meme biyopsisi yaptırma durumu, kontrollerden fazladır.

Olguların çalışma koşulları, kontrollerden farklıdır.

Vardiyalı çalışanlar olgu grubunda daha fazladır.

Olguların uyku süreleri, kontrollerden azdır.

Olguların uyku kalitesi, kontrollerden kötüdür.

Olguların ikamet bölgeleri, kontrollerden farklıdır.

### **3.8. ARAşTIRMANIN DEğİŞKENLERİ**

#### **3.8.1.Bağımlı Değişkenler**

Meme kanseri: Memeden ameliyat sırasında alınan biyopsi materyalinin patolojik incelemesi sonucu primer meme kanseri tanısı araştırmanın bağımlı deęiŐkenidir.

#### **3.8.2.Bağımsız Değişkenler**

Sosyodemografik bilgiler: yaş, medeni durum, sağlık güvence tipi.

Sosyoekonomik bilgiler: öğrenim durumu, meslek, aylık gelir.

Doğurganlık Özellikleri ve Hormonal Faktörler: menarş yaşı, ilk term doğum yaşı, doğum sayısı, emzirme süresi, oral kontraseptif kullanma durumu, enjektabl kontraseptif kullanma durumu, menopoz yaşı, hormon replasman tedavisi kullanma durumu.

Kişisel özellikler: fiziksel aktivite, sigara kullanımı, alkol kullanımı, BKİ.

Meslek ve Uyku Özellikleri: çalışma durumu, vardiyalı çalışma, uyku süresi ve kalitesi araştırmanın bağımsız değişkenleridir.

### **3.9.TANIMLAR**

#### **3.9.1. Olguların Klinik Özellikleri ile İlgili Bilgiler:**

**Olguların Klinik Özellikleri şunlardır:**

**3.9.1.1. Meme Kanseri Patolojisi:** Meme dokusundan alınan patoloji sonucu, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, derece ve hormon reseptör durumu kaydedilmiştir.

**3.9.1.2. Meme Kanseri Evresi:** Olguların tanı aldıkları andaki meme kanserinin evresi kaydedilmiştir.

**3.9.1.3. Meme Kanseri Ameliyatı:** Olguların operasyon bilgilerinden, yapılan ameliyatlara ile ilgili bilgiler alınmıştır.

**3.9.1.4. Meme Kanserinin Lokalizasyonu:** Olguların ameliyat bilgilerinden, tümörün olduğu meme ve memedeki lokalizasyon kaydedilmiştir.

**3.9.1.5. Meme Kanseri Tanısının Konulduğu Tarih:** 01.01.2014-31.12.2014 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde tanı konulan hastalar alınmıştır.

#### **3.9.2. Olgu ve Kontrollerin Sosyodemografik Durumları ile İlgili Bilgiler:**

**3.9.2.1. Yaş:** Olgu ve kontrollerin yaşları, kendi beyanlarına göre doğum yılları alınarak hesaplanmıştır.

**3.9.2.2. Medeni Durum:** Olgu ve kontrollere medeni durumları sorulmuştur.

**3.9.2.3. Sağlık Güvencesi Tipi:** Olgu ve kontrollere kendilerinin sağlık güvencesi sorulmuştur.

**3.9.2.4. Öğrenim Durumu:** Olgu ve kontrollerin sosyodemografik özelliklerinden biri olarak eğitim düzeyi sorgulandı. Bu amaçla olgu ve kontrollere mezun oldukları en son okul sorularak kaydedilmiştir.

#### **3.9.3. Olgu ve Kontrollerin Sosyoekonomik Durumları ile İlgili Bilgiler:**

**3.9.3.1. Çalışma Durumu:** Olgu ve kontrollerin meslekleri çalışıyor ve çalışmıyor olarak ayrılmıştır. Çalışma durumu "tek başına kendi işi", "başkasının hesabına-ücretli" ve "kendi

iş-işveren(kaç işçi çalıştırıyorsa belirtilerek)” olarak kaydedilmiştir. Çalışmama durumu ise “ev işleri/çocuk bakımı”, “emekli (nereden emekli ise belirtilerek)” ve “çalışamaz” olarak kaydedilmiştir. Daha sonra analiz sırasında işçiler, vb. hizmet sektöründe çalışanlar mavi yakalı çalışanlar olarak, öğretmen, hemşire, yönetici, memur vb. çalışanlar ise beyaz yakalılar olarak gruplandırılmıştır.

**3.9.3.2. Aylık Gelir:** Hanehalkının aylık geliri, kira, emeklilik vb. gelirler ile ailede bu gelirle geçinen kişi sayısı açık uçlu sorularak kaydedilmiştir.

**3.9.3.3. Kişi Başı Aylık Gelir:** Hanenin toplam aylık gelirinin, hane halkı nüfusuna bölünmesiyle elde edilmiştir.

**3.9.4. Olgu ve Kontrollerin Doğurganlık Özellikleri ve Hormonal Faktörler ile İlgili Bilgileri:**

**3.9.4.1. Menarş Yaşı:** Olgu ve kontrollerin ilk adet gördükleri “yaş” sorularak kaydedilmiştir.

**3.9.4.2. İlk Term Doğum Yaptıkları Yaş:** Olgu ve kontrollerin tüm gebeliklerindeki yaşları, bu gebeliklerin sonlanma şekli, bebeğin cinsiyeti ve gebeliğin haftası sorulmuştur. Olgu ve kontrollerin, 37 ve üzeri gestasyonel haftada yaptıkları doğum sırasındaki yaşları ilk term doğum yaptıkları yaş olarak alınmıştır.

**3.9.4.3. Doğum Sayısı:** Olgu ve kontrollerin yaptıkları doğum sayısı toplanarak, kaydedilmiştir.

**3.9.4.4. Emzirme Süresi:** Olgu ve kontrollerin tüm bebekleri için emzirdikleri süre “ay” olarak sorulmuş, daha sonra toplanarak, ay olarak kaydedilmiştir.

**3.9.4.5. İstemedden (Spontan) Düşük Sayısı:** Olgu ve kontrollerin spontan düşük ile sonlanan gebeliklerinin sayısı toplanarak, kaydedilmiştir.

**3.9.4.6. İstemli Düşük (Kürtaj) Sayısı:** Olgu ve kontrollerin istemli düşük ile sonlanan gebeliklerinin sayısı toplanarak, kaydedilmiştir.

**3.9.4.7. Hormonal Kontraseptif Kullanma Durumu:** Olgu ve kontrollere OKS kullanıp kullanmadığı sorulmuştur. Olgu ve kontrollerin enjektabl kontraseptif kullanıp kullanmadıkları sorulmuştur. Daha sonra OKS ve/veya enjektabl kontraseptif kullanan kadınlar hormonal kontraseptif yöntemi kullanan, kullanmayanlar ise hormonal kontraseptif yöntemi kullanmayan olarak kaydedilmiştir.



**3.9.4.8. OKS ve Enjektabl Kontraseptif Kullanma Süresi:** OKS kullananların, OKS kullandıkları süre “ay” olarak kaydedilmiştir. Enjektabl kontraseptif kullananların, kullandıkları süre “ay” olarak kaydedilmiştir.

**3.9.4.9. Menopoz:** Olgu ve kontrollere hala mens olup olmadıkları sorulmuştur. Kemoterapi ya da radyoterapi tedavisinden önce düzenli mens olduklarını belirten olgular, “premenopozal” olarak kaydedilmiştir.

**3.9.4.10. Premenopoz:** Olgu ve kontrollere mens olup olmadıkları sorulmuş ve mens olduklarını belirtenler premenopozal olarak belirtilmiştir.

**3.9.4.11. Menopoz Yaşı:** Olgu ve kontrollerin menopozda olup olmadıkları sorgulanmış, menopozda olanlara en son adet gördükleri tarih kaydedilip, yaş olarak hesaplanmıştır.

**3.9.4.12. Hormon Replasman Kontraseptif Kullanma Durumu ve Süresi:** Olgu ve kontrollere HRT kullanıp kullanmadıkları sorulmuş; kullananların HRT kullandıkları süre ay olarak kaydedilmiştir.

**3.9.4.13. Doğurgan Olunan Süre:** Olgu ve kontrollerin menopoza girdiyse, menopoza girdikleri yaştan; girmedilerse görüşmenin yapıldığı zamanki yaşlarından menarş yaşlarının çıkarılmasıyla hesaplanan, doğurgan olunan süre “yıl” olarak kaydedilmiştir.

### **3.9.5. Olgu ve Kontrollerin Kişisel Özellikleri ile İlgili Bilgiler**

**3.9.5.1. Fiziksel Aktivite:** Olgu ve kontrollere “18 yaşından önceki dönemde”, “18-30 yaş arası dönemde”, “30 yaşından sonraki dönemde” haftada kaç saat spor yaptığı sorulmuştur. Bu dönemlerde katılımcılara fiziksel aktivite süreleri “hiç”, “haftada 1 saatten az”, “haftada 1-2 saat”, “haftada 2 saatten fazla” olarak sorulmuş ve katılımcıların beyanına göre kaydedilmiştir. Daha sonra, dönemlere göre fiziksel aktivite hiç yapmadığını belirtenler fiziksel aktivite “yapmayan” olarak gruplandırılırken, kalanlar ise fiziksel aktivite “yapan” olarak gruplandırılmıştır.

**3.9.5.2. Sigara Kullanımı:** Olgu ve kontrollere sigara kullanma durumu sorulmuş, “hiç kullanmayan”, “kullanıp, bırakan”, “evet, kullanıyorum” olarak kaydedilmiştir. Daha sonra sigara kullanımı, hiç kullanmayan ve kullanan olarak gruplandırılmıştır. Sigara kullandığını beyan edenler ile kullanıp bıraktığını beyan edenlerin, kullandıkları sigara adedi ve süresi hesaplanarak “toplam paket/yıl” olarak kaydedilmiştir.

**3.9.5.3. Alkol Kullanımı:** Olgu ve kontrollere alkol kullanıp kullanmadıkları sorulmuş. Kullandığını belirtenlere hala kullanıp, kullanmadığı; daha sonra son 12 ay içindeki

kullanım sıklığı sorulmuştur. Daha sonra olgu ve kontroller alkol kullanan ve kullanmayan olarak gruplandırılmıştır.

**3.9.5.4. Beden Kitle İndeksi:** BKİ şu formülle hesaplanmıştır: vücut ağırlığı(kg)/boy<sup>2</sup>(m).Olguların vücut ağırlığı ve boyu hastalık tanısı konulduğu zaman kayıt edilen, kontrollerin ise görüşme sırasında kendi beyan ettikleri ağırlık ve boy olarak alınmıştır.

### **3.9.6. Olgu ve Kontrollerin Meslek ve Uyku Özellikleri ile İlgili Bilgiler:**

**3.9.6.1. Çalışma Durumu:** Olgu ve kontrollere “ücretli bir işte” çalışıp, çalışmadıkları sorulmuş; “hiç çalışmadım”, “hala çalışıyorum”, “daha önce çalıştım, şimdi emekliyim”, “daha önce çalıştım, işten ayrıldım” olarak sınıflandırılmıştır. Daha sonra hiç çalışmayanlar “çalışmayan” olarak; kalan gruplardakiler ise “çalışan” olarak gruplandırılmıştır.

**3.9.6.2. Çalışılan Endüstri ve Süresi:** Çalışmış olduğunu belirten olgu ve kontrollerin çalıştıkları endüstri, yaptıkları iş, çalıştıkları süre açık uçlu sorularak kaydedilmiştir. Daha sonra çalışanlar “mavi yakalı” ve “beyaz yakalı”; çalıştıkları süre ise “10 yılın altında” ve “10 yıl ve üzerinde” olarak gruplandırılmıştır.

**3.9.6.3. Vardiyalı Çalışma Durumu ve Süresi:** Çalışanlara vardiyalı çalışıp, çalışmadığı; vardiyalı çalıştığını belirtenlere haftada çalıştıkları vardiyalı saat ve kaç yıl vardiyalı çalıştıkları açık uçlu sorularak kaydedilmiştir.

**3.9.6.4. Uyku Süresi:** Olgu ve kontrollerin görüşmenin yapıldığı yıldan önceki yıllarda gece uykuya yatma zamanı ve sabah kalkma zamanı sorulmuştur. Gece yatma zamanı “saat 24:00 ve öncesinde yatanlar” ile “24:00 sonrasında yatanlar” olarak sınıflandırılmıştır. Daha sonra uyku süreleri hesaplanmış ve günde “6 saat ve daha az”, “7-8 saat”, “9 saat ve üzerinde” uyuyanlar olarak gruplandırılmıştır.

**3.9.6.5. Uyku Kalitesi:** Olgu ve kontrollere “uykusuzluk” olup olmadığı, “uykuya dalmada problem” olup olmadığı, “sık uyanma” şikayetinin olup olmadığı, “uyku ilacı kullanma durumu” sorularak kaydedilmiştir. Bu sorulara verilen yanıtlar “evet, var” ya da “hayır, yok” olarak gruplandırılmıştır. Ayrıca subjektif olarak katılımcılara uyku kaliteleri ile gece uykusu sırasında ışığın açık olup olmadığı, tüm gece ışığın açık olup olmadığı, göz maskesi kullanıp kullanmadıkları sorulmuş ve kaydedilmiştir.

### **3.10. VERİ TOPLAMA**

Araştırmada olguların meme kanseri patolojisi, ameliyatı ve evresi ile ilgili verileri hastane kayıtlarından alındıktan sonra araştırma kriterlerini karşılayan olgular ile kız kardeşlerine Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Onkoloji polikliniğinde, araştırmacı tarafından hazırlanan soru formu uygulandı (Ek 2).

Soru formu,3 bölüm ve 72 sorudan oluşmaktadır.

#### **1. Bölüm: Sosyodemografik özellikler**

Araştırmaya katılan kadınların yaş, eğitim, medeni durum, mesleği, eşinin eğitimi, eşinin mesleği, hane reisinin geliri, sigara-alkol kullanma alışkanlıkları, boy ve kilo özellikleri sorgulanmıştır.

#### **2. Bölüm: Doğurganlık Özellikleri ve Hormonal Faktörler**

Araştırmaya katılan kadınların ilk adet görme yaşı, doğurganlık ve beslenme ile ilgili öyküleri, hormonal kontraseptif kullanma durumları, hormon replasman tedavisi kullanma durumlarını, menopoz durumlarını, kendi kendine meme muayenesi ve mamografi yaptırma durumları sorgulanmıştır.

#### **3. Bölüm: Çalışma ve uyku ile ilgili özellikler**

Araştırmaya katılan kadınların çalışma koşullarını, çalıştıkları endüstri kolları, görev tanımları, vardiyalı çalışma durumları, günlük uyku süreleri ve uyku özellikleri sorgulanmıştır.

### **3.11. ARAŞTIRMAYA ALINMA VE DIŞLANMA KRİTERLERİ**

30 yaş ve üzerinde Evre 1-2-3 primer meme kanseri olan ve kız kardeşinde meme kanseri olmayanlar olgu olarak alınırken, kız kardeşleri de kontrol grubu olarak alınmıştır.

Sadece bir kız kardeşi olan ve bu kız kardeşinde meme kanseri olanlar, 30 yaşın altında olanlar ve erkek meme kanseri olanlar, kız kardeşi olmayanlar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler çalışmaya alınmamıştır.

### **3.12. ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI**

#### **3.12.1. Ön Uygulama**

Veri toplama aracı olarak hazırlanan soru formunun anlaşılabilirliği ve kullanılabilirliğini saptamak amacıyla 12.10.2014-16.10.2014 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran 20 kadın ile yüz yüze, 10 kadın ile de telefon ile görüşülerek ön uygulama yapılmıştır. Anlaşılamayan sorular tekrar

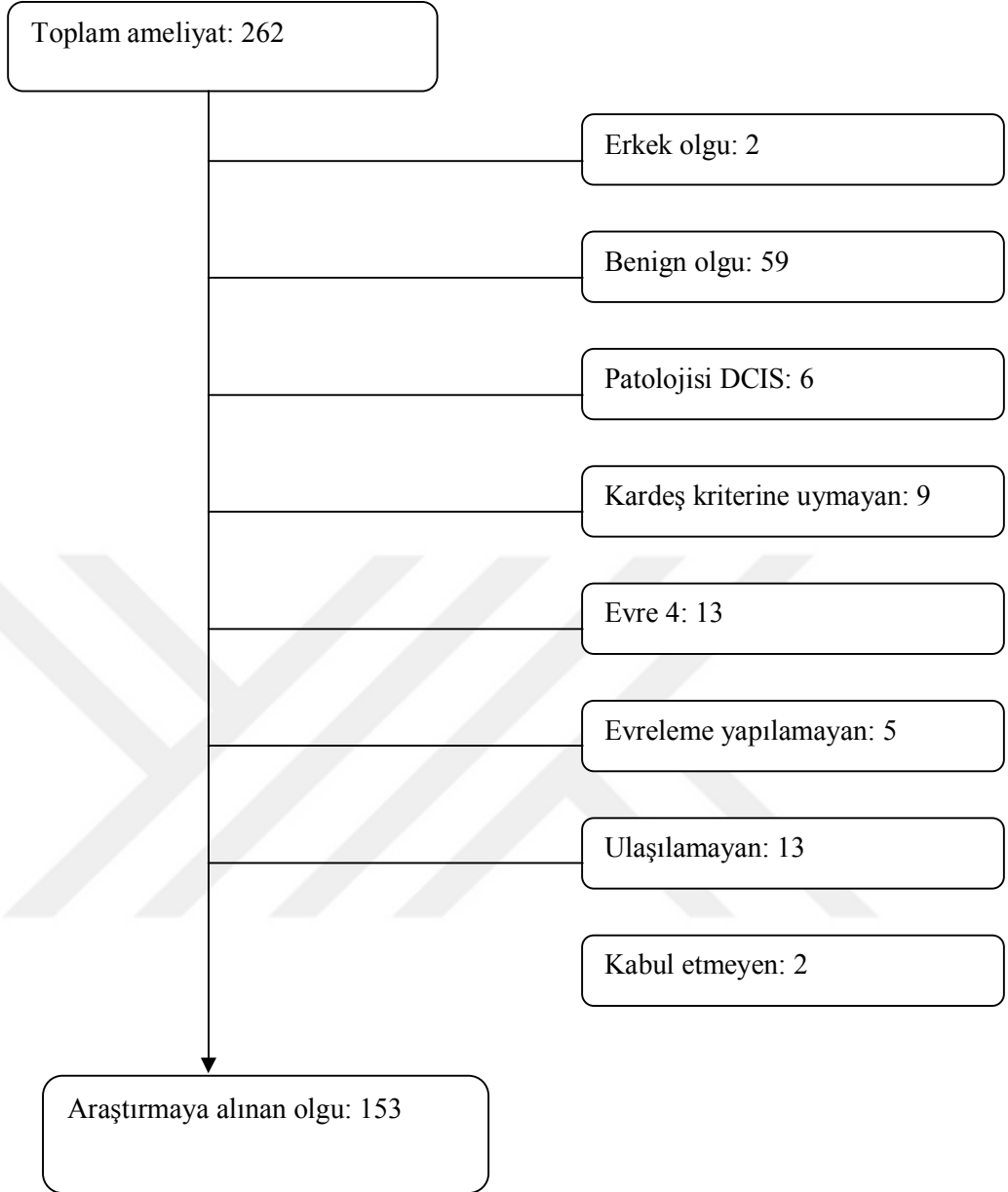
düzenlenerek formlara son şekil verilmiştir. Ön uygulamada formun uygulanmasının 15-20 dakika sürdüğü görülmüştür.

### **3.12.2. Araştırmanın Uygulanması**

2014 yılı içinde primer meme kanseri tanısı alan ve tedavi edilen hastaların tespiti için Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nin İstatistik bölümünden meme ameliyatı kodları [modifiye radikal mastektomi (603670), radikal mastektomi (603660), mastektomi (603750), segmental mastektomi ile birlikte sentinel lenf nodu biyopsisi (603752), segmental mastektomi ile birlikte aksiler diseksiyon (603753)], meme kanseri ICD numarası (ICD: C-50) veya meme biyopsisi kodları verilerek olguların listesi alınmıştır.

Bu liste gözden geçirilerek, tekrarlanan hasta isimleri çıkartıldığında toplam 262 hastaya meme ile ilgili işlem yapılmış olduğu görülmüştür. Bu listedeki hastaların patoloji kayıtları incelendiğinde hastaların ikisinin erkek meme kanseri olduğu; 59 olgunun patolojisinin ise benign olduğu izlenmiştir.

Kalan 201 olgudan, altı olgu DCIS; dokuz olgu ise çalışmaya alınma kriterlerine uymaması (kız kardeşi olmayan, kız kardeşinde meme kanseri olan, tek çocuk olan olgular) nedeniyle araştırmaya alınmamıştır. Kalan olgulardan, 13 olgu evre 4 olduğu için, beş olguya evreleme yapılamadığı ve 13 olguya ise ulaşılamadığı için çalışmaya alınmamıştır. İki olgu ise çalışmaya katılmayı kabul etmemesi nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Toplam 153 olgu araştırmaya dahil olmuştur. Sonuçta araştırmaya katılma oranı %86.4'tür (Şekil 3.1).



### Şekil 3.1. Araştırmanın akış ve veri toplama şeması

Araştırmaya katılmayı kabul eden olgular Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Onkoloji kliniğine çağrılarak yüz yüze görüşme yapılmıştır. Kontrollerden Kocaeli ilinde ikamet edenler ile çevre illerde ikamet eden ve kardeşleri ile birlikte Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne gelenlere yüz yüze görüşülerek soru formu doldurulurken (n:125), il dışında ikamet eden ve gelemeyenler ile telefonda görüşülerek soru formu uygulanmıştır (n:28).

### 3.13. ETİK SÜREÇ

Araştırmaya Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 1/33 karar numarası ve KOU Klinik Araştırmalar Etik Kurul 2015/33 proje numarası ile onay alınmıştır (Ek 1).

### 3.14. ARAŞTIRMA VERİLERİNİN DÜZENLENMESİ VE ANALİZİ

Araştırmada elde edilen veriler araştırmacı tarafından *Statistical Package for Social Science* (SPSS)20.0 veri tabanına aktarılmış ve analiz yapılmıştır.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edilmiştir.

Gruplar arasında ortalamaların karşılaştırılmasında veriler normal dağılım koşullarını karşıladığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (t test), normal dağılım koşulları karşılanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında  $\chi^2$  testi uygulanmıştır.

Odds oranı (ORs), %95 güven aralığı (%95 GA) ve p değeri risk faktörlerinin belirlenmesinde kullanılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi “ $p < 0.05$ ” kabul edilmiştir.

### 3.15. ARAŞTIRMADA KARŞILAŞILAN KISITLILIKLAR

-Araştırmada olgulara ve kız kardeşlerine kardeş olup olmadıkları sorulmuş, ancak anne ve babalarının aynı olup olmadığı sorulmamıştır. Bu nedenle, sadece kardeş oldukları beyanından aynı anne-baba çocukları oldukları varsayılmıştır.

-Araştırmanın olgu-kontrol tipinde olması nedeniyle, olgu ve kontrol grubu kendi evrenlerini temsil etmediği için, bu araştırmanın sonuçları kendi evrenlerine genellenemeyecektir.

-“Olgu” ve “kontrol” evrenlerinin büyüklüğü bilinmediği için, sadece olgu ve kontrol grubunda etkenle karşılaşma boyutu bulunacaktır.

-Olgu-kontrol çalışmalarının doğası gereğiyle, neden bulunmaya çalışıldığı için, nedenin sonuçtan önce var olup olmadığı belirlenemeyecektir.

-Dosyalardan alınan veriler dışındaki veriler bildirim esasına dayanmaktadır. Hafıza faktörü, utanma veya gizleme nedeniyle bias söz konusu olabilir.

-Bazı olguların kız kardeşleri ile Kocaeli'de ikamet etmedikleri için telefonla görüşülerek veri toplanmıştır.

-Kontrollerde ilerleyen yaşlarda meme kanseri çıkma olasılığı vardır. Bu kısıtlılığı en aza indirmek için varsa, olgunun yaş olarak büyük kız kardeşi kontrol olarak alınmıştır.

-Olguların bilgilerinin bir bölümü kayıtlardan bir bölümü de görüşme yoluyla soru formu yöntemi ile toplanmıştır. Kayıtlardaki düzensizlikler ve hafıza biası (hatırlamama etmeni) nedeniyle geriye yönelik bilgi toplandığından bazı sayısal verilerde eksikliğe yol açmış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

-Olguların, kız kardeşleri ile benzerleştirilerek onların kontrol olarak alınması bulgularda hatalara sebep olabilme potansiyeli taşımaktadır.

### **3. 16. ARAŞTIRMANIN GÜÇLÜ YANLARI**

-Meme kanserinin genetik olarak katkısının %27 civarında olduğu yapılan ikiz çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>8</sup> Meme kanseri olgularının büyük çoğunluğunun genetik dışı yani çevresel nedenlere maruziyet sonucu olduğu, olguların çoğunda hiçbir risk faktörü olmadığı düşünüldüğünde çevresel faktörlerin tespiti için kontrol grubu olarak kız kardeşlerin alınması bu araştırmanın güçlü yönlerinden biridir. Olgular, birebir kendi kız kardeşleri ile eşleştirilmişlerdir.

- Olguların, kız kardeşlerinin kontrol olarak seçilmesi, toplum kontrollerine göre genetik faktörlerin kontrolünü sağlamıştır. Ayrıca erken çocukluk döneminde ve ergenlikte benzer sosyoekonomik durumun olmasını sağladığı için, ırk/etnik köken benzerliğini de sağladığı için önemlidir.

- Olgu ve kontrollerin benzer intrauterin ortamı, benzer çocukluk ve adölesan dönemi yaşamaları, olgu ve kontrollerin bu dönemler için benzer karsinojenlere maruziyeti göstermektedir. Yapılan çalışmalarda paylaşılan çevrenin meme kanseri gelişiminden %6-18 sorumlu olduğu, paylaşılmayan çevrenin ise %67-77 sorumlu olduğu gösterilmiştir.<sup>8,9</sup> Sadece bir kardeşte meme kanseri gelişmesi, olguların meme kanseri gelişimi için riskli dönemler olduğu bilinen erken çocukluk ve menarştan sonraki maruziyetlerinin farklı olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle hem genetik faktörlerin hem de paylaşılan çevrenin benzer olduğu kız kardeşlerin kontrol olarak alınması bu araştırmanın güçlü yönlerindedir.

### 3.17. ARAŞTIRMANIN ZAMAN ÇİZELGESİ

	2013	2014 yılı (aylar)						2015 yılı (aylar)		
	yılı									
	K A	O Ş	M N	M H	T A	E E	K A	O Ş	M N	M H
PLANLAMA										
Araştırma Önerisinin Hazırlanması										
Literatür Tarama										
Soru Formunun Hazırlanması										
Pilot Uygulama										
Örneklem seçimi										
UYGULAMA										
Veri toplama										
ANALİZ										
Verilerin analizi										
RAPOR AŞAMASI										
Araştırma raporunun yazılması, basılması										



## 4.BULGULAR

### 4.1.ARAŞTIRMAYA KATILANLARIN ÖZELLİKLERİ

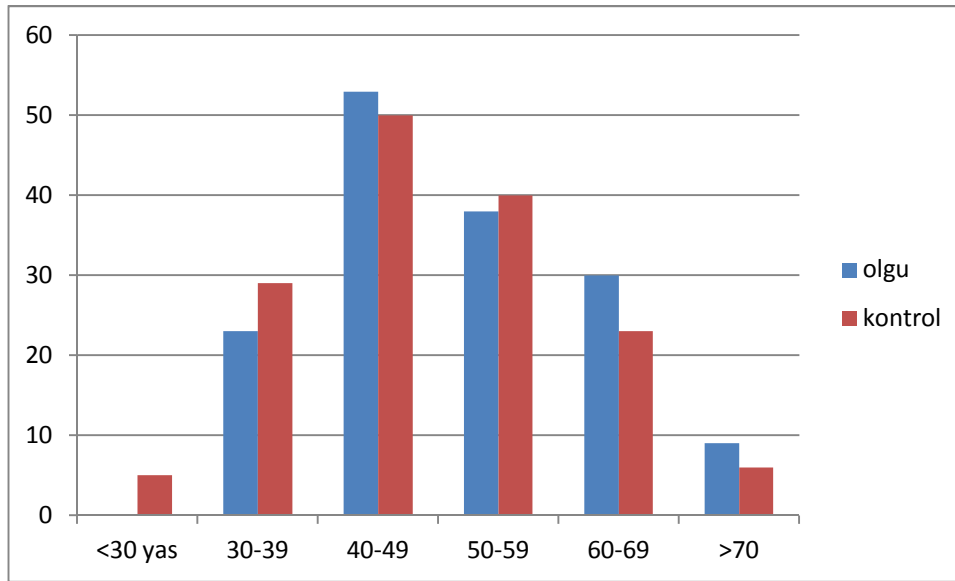
#### 4.1.1. Katılımcıların Sosyoekonomik ve Demografik Özellikleri

Araştırmaya katılan olguların yaş ortalaması  $50.87 \pm 10.75$  yıl, kontrollerin yaş ortalaması ise  $48.91 \pm 11.76$  yıl olarak saptanmıştır ( $p > 0,05$ ). Olguları ve kontrolleri 55 yaşının altındakiler ve 55 yaş ve üzeri olarak sınıflandırdığımızda, her iki grubun yarısından fazlasını 55 yaş altındaki kadınların oluşturduğu izlenmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Olgu ve kontrollerin yaş dağılımı

	Olgu			Kontrol			p değeri
	Ortalama	SD	Ortanca	Ortalama	SD	Ortanca	
Yaş(yıl)	50,87	10,75	50,00	48,91	11,76	47,00	0,117
Yaş Grubu	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde			
<55 yaş	97	63,4	104	68,0			
≥55 yaş	56	36,6	49	32,0			0.106

Olguların ve kontrollerin onarlı yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 4.1'de görülmektedir. Her iki grupta da en fazla 40-49 yaş arası kadınlar olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4.1. Olgu ve kontrollerin yaş gruplarına göre dağılımı

Olgu ve kontrollerin aile öyküsü değerlendirildiğinde katılımcıların 36'sının (%23,5) ailesinde meme kanseri olan hastalar olduğu tespit edilmiştir. Bunlardan 19'unun birinci derece akrabalarında meme kanseri olduğu tespit edilmiştir. Katılımcılardan sadece bir olgu-kontrol çiftinin ailesinde over kanseri olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.2.).

**Tablo 4.2. Olgu ve kontrollerin ailelerinde over ve meme kanseri öyküsü**

	<b>Olgu</b> <b>n (%)</b>	<b>Kontrol</b> <b>n (%)</b>
Meme Kanseri Olanlar	36(%23,5)	36(%23,5)
Annesinde	7(%4,6)	7(%4,6)
Teyzesinde	3(%2)	3(%2)
Diğer kız kardeşinde	9(%5,9)	9(%5,9)
Over Kanseri Olanlar	1(%0,7)	1(%0,7)

Olgu ve kontrollerin medeni durumları ile sağlık güvence türlerine göre dağılımı Tablo 4.3'de gösterilmiştir. Olguların %76,5'inin ve kontrollerin %79,1'inin halen evli olduğu saptanmıştır. Olgu grubunda hiç evlenmemiş olanların, kontrol grubundan daha az olduğu saptanmıştır. Olgu ve kontrollerin sağlık güvence türlerine bakıldığında her iki grupta da en fazla 4/a (SSK), ikinci sıklıkta ise 4/c (Emekli Sandığı) olduğu tespit edilmiştir. Sağlık güvence türü 4/b (Bağ-Kur'lu) olanların kontrol grubunda daha fazla olduğu, herhangi bir sağlık güvencesi olmayanların ise (primi devlet tarafından ödenen ve ödenmeyen) olgu grubunda daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 4.3. Olgu ve kontrollerin medeni durumları ve sağlık güvenceleri durumu**

	<b>Olgu</b>	<b>Kontrol</b>	<b>Test</b>	<b>p</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>İstatistiği</b>	<b>Değeri</b>
<b>Medeni Durum</b>				
Hiç evlenmemiş	5 (%3,3)	10 (%6,5)		
Halen evli	117 (%76,5)	121 (%79,1)		
Eşi Ölmüş	19 (%12,4)	16 (%10,5)		
Boşanmış	10 (%6,5)	5 (%3,3)		
Ayrı yaşıyor	2 (%1,3)	1 (%0,7)	$\chi^2=3,991$	0,407
<b>Sağlık Güvencesi Türü</b>				
Yok	3 (%2,0)	2 (%1,4)		
4/a (SSK)	103 (%67,3)	95 (%62,1)		
4/c (Emekli Sandığı)	24 (%15,6)	28 (%18,3)		
4/b (Bağkur)	20 (%13,1)	25 (%16,2)		
Diğer (Özel Sigorta)	3 (%2,0)	3 (%2,0)	$\chi^2=3,186$	0,671

Olgu ve kontrollerin öğrenim durumları, çalışma durumu ve ikamet yeri özellikleri Tablo 4.4’de verilmiştir. Olgu ve kontrollerin öğrenim durumu, kişi sayısının az olması nedeniyle okur-yazar ve okur-yazar olmayanlar ile ilkokul mezunları, ilkokul ve altı olarak; ortaokul ve lise mezunlarını birlikte ve üniversite ile yüksek okul mezunları birlikte gruplandırılmıştır ve üç grupta analiz yapılmıştır. Olguların %60,1’inin ve kontrollerin ise %66,0’sinin ilkokul mezunu ve altı grupta olduğu, olguların %29,4’ünün, kontrollerin ise %26,2’sinin ortaokul veya lise mezunu olduğu saptanmıştır. Olguların %17,6’sı çalışan ve %7,2’si emekli iken, kontrollerin %13,1’inin çalışmakta olduğu ve %5,3’ünün emekli olduğu tespit edilmiştir. Katılımcıların çalışmama nedenleri incelendiğinde, her iki gruptaki kadınların en fazla “ev işleri ve çocuk bakımı” nedeniyle çalışmadıkları saptanmıştır. Olgu grubunda evde gelir getiren iş yaptığını belirtenler (%15,0), kontrol grubuna (%5,2) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Olguların %74,5’i Kocaeli’de ikamet ettiğini belirtirken, kontrollerin %52,9’u Kocaeli’de ikamet ettiğini belirtmişlerdir.

**Tablo 4.4. Olgu ve kontrollerin öğrenim durumu, çalışma durumu, ikamet yeri özellikleri**

	<b>Olgu</b>	<b>Kontrol</b>	<b>Test</b>	<b>p</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>İstatistiği</b>	<b>Değeri</b>
<b>Öğrenim Durumu</b>				
İlkokul ve altı	92 (%60,1)	101 (%66,0)		
Ortaokul ve lise	45 (%29,4)	40 (%26,2)		
Üniversite ve yüksek okul	16 (%10,5)	12 (%7,8)	$\chi^2=1,285$	0,526
<b>Çalışma Durumu</b>				
Çalışıyor	27 (%17,6)	20 (%13,1)		
Çalışmıyor	126 (%82,4)	133 (%86,9)	$\chi^2=1,232$	0,267
<b>Çalışmama Nedeni</b>				
Ev işleri/çocuk nedeniyle	113 (%89,6)	125 (%94,0)		
Emekli	9 (%7,2)	7 (%5,3)		
Çalışamaz halde	4 (%3,2)	1 (%0,7)	$\chi^2=2,419$	0,298
<b>Evde Gelir Getiren İş</b>				
Yapıyorum	23 (%15,0)	8 (%5,2)		
Yapmıyorum	130 (%85,0)	145 (%94,8)	$\chi^2=8,076$	0,004
<b>İkamet ettiği il</b>				
Kocaeli	114 (%74,5)	81 (%52,9)		
Adapazarı	20 (%13,1)	22 (%14,4)		
Diğer iller	19 (%12,4)	50 (%32,7)	$\chi^2=19,607$	0,000

Olguların ve kontrollerin eşlerinin öğrenim durumuna bakıldığında olguların eşlerinin %50,0'sinin ilkokul ve altı, %37,0'sinin ortaokul ve lise mezunu olduğu, kalan %13,0'ünün ise üniversite ve yüksek okul mezunu grubunda olduğu saptanmıştır. Kontrollerin eşlerinin %51,4'ünün ilkokul ve altı, %34,1'inin ortaokul ve lise mezunu olduğu, %14,5'inin ise üniversite ve yüksek okul mezunu grubunda olduğu saptanmıştır ( $p>0,05$ ). Olgu ve kontrollerin eşlerinin çalışma durumuna bakıldığında, olguların eşlerinin %45,7'sinin, kontrollerin eşlerinin ise %52,9'unun çalışmakta olduğu saptanmıştır (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5. Olgu ve kontrollerin eşinin öğrenim durumu ve çalışma durumu**

	<b>Olgu</b>	<b>Kontrol</b>	<b>Test</b>	<b>p</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>İstatistiği</b>	<b>değeri</b>
<b>Eşinin Öğrenim Durumu*</b>				
İlkokul ve altı	69 (%50,0)	71 (%51,4)		
Ortaokul ve Lise	51 (%37,0)	47 (%34,1)		
Üniversite ve Yüksekokul	18 (%13,0)	20 (%14,5)	$\chi^2=0,297$	0,864
<b>Eşinin Çalışma Durumu*</b>				
Çalışıyor	63 (%45,7)	73 (%52,9)		
Çalışmıyor	75 (%54,3)	65 (%47,1)	$\chi^2=1,450$	0,229

\*Evli olanlar analize alındı.

Olgu ve kontrollerin sosyoekonomik durumlarını gösteren değişkenler Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Olguların hanehalkı nüfusu ortalama  $3,21\pm 1,37$  kişi iken, kontrollerin hanehalkı nüfusu  $3,21\pm 1,21$  kişidir ( $p>0,05$ ). Hanenin aylık gelir olgularda ortalama  $2056,47\pm 1388,54$  TL iken, kontrollerde ortalama  $1952,03\pm 1106,83$  TL olarak saptanmıştır ( $p>0,05$ ). Kişibaşı aylık gelir olgularda  $705,21\pm 434,15$  TL iken, kontrollerde ise  $685,11\pm 500,43$  TL olarak saptanmıştır ( $p>0,05$ ). Hane reisinin mesleğine bakıldığında her iki grupta da en fazla, ücretli-maaşlı çalışan olduğu, kendi hesabına çalışan ile kendi işi-ışveren sayılarının her iki grupta da benzer olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 4.6. Olgu ve kontrollerin sosyoekonomik durumlarını gösteren değişkenler**

	<b>Olgu</b>	<b>Kontrol</b>	<b>Test İstatistiği</b>	<b>p değeri</b>
<b>Hanehalkı nüfusu</b> (Ort±SD)	3,21±1,37	3,21±1,21	MWU <sup>©</sup> =11525,50	1,00
<b>Aylık Gelir TL<sup>§</sup></b> (Ort±SD) (ortanca)	2056,47±1388,54 (2000,00)	1952,03±1106,83 (1800,00)	MWU <sup>©</sup> =23306,50	0,894
<b>Kişi başı gelir TL<sup>§</sup></b> (Ort±SD) (ortanca)	705,21±434,15 (600,00)	685,11±500,43 (600,00)	MWU <sup>©</sup> =11214,50	0,526
<b>Hane reisinin mesleği(n, %)*</b>				
Ev kadını	7 (%4,6)	6 (%3,9)		
Ücretli/maaşlı	112 (%73,2)	116 (%75,8)		
Kendi hesabına çalışan	24 (%15,7)	24 (%15,7)		
Kendi işi-işveren	6 (%3,9)	6 (%3,9)		
Yevmiyeli	2 (%1,3)	1 (%0,7)		
İşsiz	2 (%1,3)	0 (%0,0)	$\chi^2=2,480$	0,779

<sup>§</sup>TL: Türk Lirası

\*Hanereisinin mesleği için bekar veya boşanmış olgu ve kontrollerin kendi meslekleri, diğerleri için eşlerinin meslekleri alındı.

<sup>©</sup>MWU= Mann-Whitney U

Olgu ve kontrollerde kronik hastalık varlığı ve ilaç kullanma durumları Tablo 4.7’de gösterilmiştir. Olguların %40,5’inde, kontrollerin ise %39,9’unda herhangi bir kronik hastalık olduğu saptanmıştır (p>0,05). Olguların %50,9’unda hipertansiyon (HT), %18,5 Diabetes Mellitus (DM), %14,8’inde ise hem HT hem de DM olduğu tespit edilmiştir. Kontrollerde ise %52,9 HT, %22,6 DM, %17,6’sında ise hem HT hem de DM olduğu tespit edilmiştir. Olguların %50,3’ü, kontrollerin %45,1’i sürekli ilaç kullandıklarını belirtmişlerdir (p>0,05). Sonuç olarak olgu ve kontrollerde kronik hastalığı olma durumu ve sürekli ilaç kullanma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

**Tablo 4.7. Olgu ve kontrollerin kronik hastalık varlığı ve ilaç kullanma durumları**

	<b>Olgu</b>	<b>Kontrol</b>	<b>Test</b>	<b>p</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>İstatistiği</b>	<b>Değeri</b>
<b>Kronik Hastalık</b>				
Var	62(%40,5)	61(%39,9)		
Yok	91(%59,5)	92(%60,1)	$\chi^2=0.014$	0,907
<b>Kronik Hastalık</b>				
HT	55(%50,9)	54(%52,9)		
DM	20(%18,5)	23(%22,6)		
HT ve DM	16(%14,8)	18(%17,6)		
Diğer*	17(%15,8)	7(%6,9)		
<b>Sürekli İlaç Kullanma Durumu</b>				
Kullanıyor	77(%50,3)	69(%45,1)		
Kullanmıyor	76(%49,7)	84(%54,9)	$\chi^2=0.838$	0,359

\*Diğer: osteoporoz, tiroid hastalıkları, romatizmal hastalıklar, psöriasis vb.

#### **4.1.2. Olguların Klinik ve Patolojik Özellikleri**

Olguların patolojik ve klinik özellikleri Tablo 4.8’de verilmiştir. Olguların %82,4’ünün patolojisi duktal tipte meme kanseridir. Olguların %58,8’inin tanı aldığı Evre 2 meme kanseri olduğu ve en fazla (%45,1) derece 2 tümör olduğu saptanmıştır. Olguların %60,8’ine mastektomi yapılırken, meme koruyucu cerrahi (MKC) olguların %39,2’sine yapılmıştır. Olgulardaki meme kanserinin lokalizasyonunun en sık %56,9 ile sol memede ve %50,3 ile üst dış kadranda olduğu saptanmıştır.

**Tablo 4.8. Olguların patolojik ve klinik özellikleri**

Özellik	n	%
<b>Patoloji</b>		
Duktal	126	82,4
Lobüler	16	10,5
Diğer‡	11	7,1
<b>Evre</b>		
1	45	29,4
2	90	58,8
3	18	11,8
<b>Derece *</b>		
1	46	30,1
2	69	45,1
3	35	22,9
<b>Ameliyat</b>		
MKC	60	39,2
Mastektomi	93	60,8
<b>Meme<sup>x</sup></b>		
Sağ	65	42,5
Sol	87	56,9
<b>Lokalizasyon<sup>ç</sup></b>		
Üst dış	77	50,3
Alt dış	22	14,4
Santral	16	10,5
Üst iç	12	7,8
Alt iç	12	7,8
Yaygın	10	6,5

‡ Diğer: 2 kribriform, 4 mikst, 3 müsinöz, 1 metaplastik, 1 tubuloalveolar karsinom.

\*3 olgunun derecesi ile ilgili veri bulunamamıştır.

\*1 olgunun bilateral meme kanseri vardı.

§4 olgunun ameliyat notu ve patoloji sonucunda tümör lokalizasyonu belirtilmemiştir.



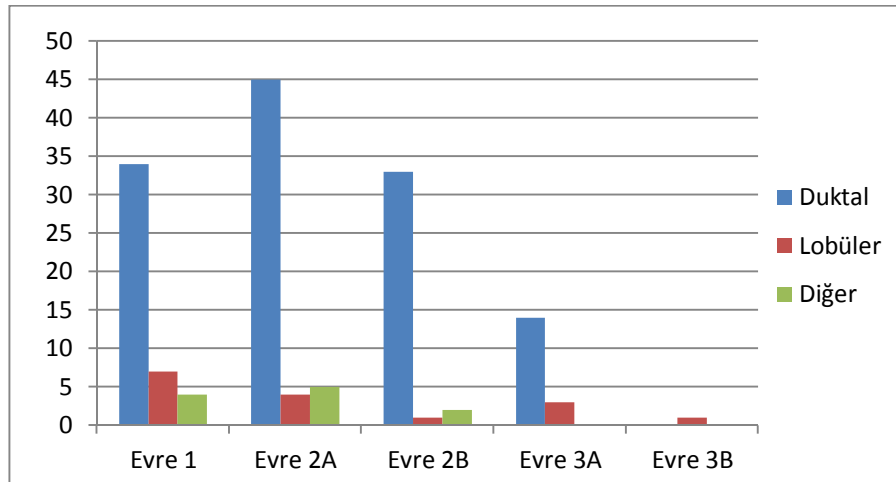
Olguların evrelerine göre patoloji sonuçları ve uygulanan cerrahi tedavi tipleri Tablo 4.9’da verilmiştir. Tüm evrelerde en fazla görülen histopatolojik tip duktal karsinom olarak saptanmıştır. Kribriiform, mikst, müsinöz, metaplastik ve tubulalveolar karsinomlar Evre 1 ve Evre 2 olgularda tespit edilmiştir. Uygulanan cerrahi tedavi tipleri karşılaştırıldığında, Evre 1 olgularda daha çok meme koruyucu cerrahi uygulandığı, diğer evrelerde ise daha çok mastektomi uygulandığı tespit edildi.

**Tablo 4.9. Olguların evreleri ile patoloji sonuçları ve cerrahi tedavilerinin değerlendirilmesi**

	Evre 1	Evre 2A	Evre 2B	Evre 3A	Evre 3B
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Patoloji</b>					
Duktal	34 (75,6)	45 (83,3)	33 (91,6)	14 (82,4)	-
Lobüler	7 (15,6)	4 (7,4)	1 (2,8)	3 (17,6)	1 (100,0)
Diğer*	4 (8,8)	5 (9,3)	2 (5,6)	-	-
<b>Ameliyat</b>					
Mastektomi	17 (37,8)	30 (55,6)	28 (77,8)	17 (100,0)	1 (100,0)
MKC	28 (62,2)	24 (44,4)	8 (22,2)	-	-

\*Diğer: 2 kribriiform, 4 mikst, 3 müsinöz, 1 metaplastik, 1 tubuloalveolar karsinom.

Meme kanseri olgularının evrelerine göre patoloji dağılımları Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



**Şekil 4.2. Olguların evrelerine göre patolojileri**

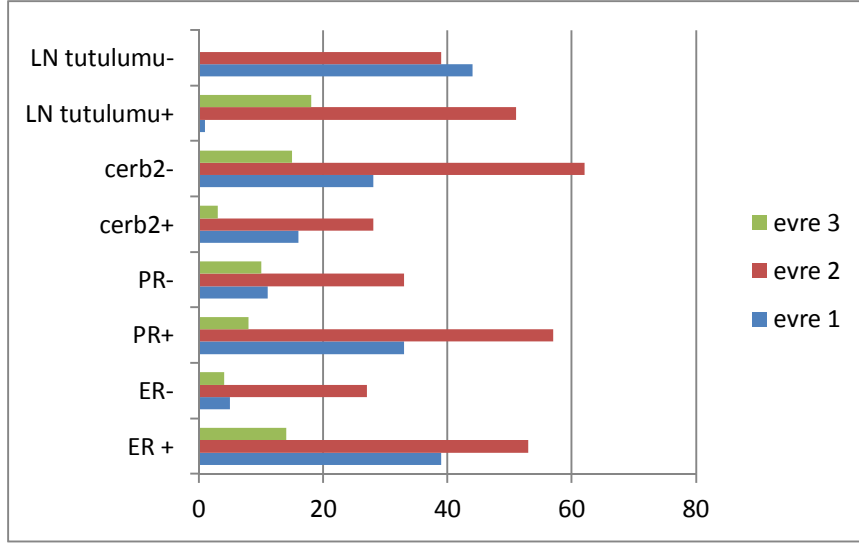
Olguların tümörlerine ait histopatolojik özellikleri Tablo 4.10'da gösterilmiştir, Olguların 45'inin (% 29,4) Evre 1, 54'ünün (%35,3) Evre 2A, 36'sının (%23,5) Evre 2B, 17'sinin (%11,2) Evre 3A ve bir olgunun (%0,6) ise Evre 3B olduğu saptanmıştır. Evrelere göre olguların ER durumu değerlendirildiğinde, ER pozitif tümörlerin en fazla Evre 2A'da olduğu, benzer şekilde PR pozitif tümörlerin de Evre 2A'da olduğu tespit edilmiştir. Evrelere göre ER durumu açısından anlamlı farklılık olduğu, bu durumun Evre 2B meme kanseri grubuna bağlı olduğu saptanmıştır. Evrelere göre PR durumu açısından anlamlı farklılık saptandı ve bu durumun da Evre 2B meme kanseri grubuna bağlı olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Östrojen ve progesteron reseptör durumunun pozitif olması tüm evrelerde, reseptör negatif olmasından daha fazla iken, c-erb 2 durumunun tüm evrelerde negatif olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. Evre 1 ve Evre 2A olgularda aksiller lenf nodu tutulumunun daha az, diğer evrelerde ise aksiller lenf nodu tutulumunun daha fazla olduğu saptanmıştır. LN tutulumu açısından evreler arasındaki anlamlı farklılığı yaratan grubun Evre 1 grup olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 4.10. Olguların evrelerine göre hormon reseptör durumu ve aksiller lenf nodu tutulumu durumu**

	<b>Evre 1</b>	<b>Evre 2A</b>	<b>Evre 2B</b>	<b>Evre 3A</b>	<b>Evre 3B</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>ER durumu*</b>					
Pozitif	39 (88,6)	42 (77,8)	21 (58,3)	13 (76,5)	1 (100,0)
Negatif	5 (11,4)	12 (22,2)	15 (41,7)	4 (23,5)	-
<b>PR durumu*</b>					
Pozitif	33 (75,0)	40 (74,1)	17 (47,2)	8 (47,1)	-
Negatif	11 (25,0)	14 (25,9)	19 (52,8)	9 (52,9)	1 (100,0)
<b>c-erb2 durumu*</b>					
Pozitif	16 (36,4)	17 (31,5)	11 (30,6)	3 (17,6)	-
Negatif	28 (63,6)	37 (68,5)	25 (69,4)	14 (82,4)	1 (100,0)
<b>Hormon reseptör</b>					
Üçlü negatif	2 (4,5)	7 (13,0)	8 (22,2)	4 (23,5)	-
Diğerleri	42 (95,5)	47 (87,0)	28 (77,8)	13 (76,5)	1 (100,0)
<b>LN tutulumu</b>					
Var	1 (2,2)	21 (38,8)	30 (83,3)	17 (100,0)	1 (100,0)
Yok	44 (97,8)	33 (61,2)	6 (16,7)	- (0,0)	-
<b>Toplam n (%)</b>	<b>45 (29,4)</b>	<b>54 (35,3)</b>	<b>36 (23,5)</b>	<b>17 (11,2)</b>	<b>1 (0,6)</b>

\*Evre 1 olgulardan bir olgunun hormon reseptör durumu değerlendirilemedi.

Olguların evrelere göre aksiller lenf nodu tutulumu, ER, PR, c-erb 2 dağılımı Şekil 4.3.'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.3. Evrelere göre LN tutulumu, ER, PR, c-erb 2 dağılımı**

Olguların meme kanseri histopatolojisinde çalışılan hormon reseptör durumları ile yaş gruplarının dağılımı Tablo 4.11’de gösterilmiştir. Olguların çoğunun 55 yaşının altında olduğu, bu yaş grubunda en fazla ER+/PR+ tümör ile cerb-b2- (negatif) tümörler olduğu saptanmıştır. Olguların yaş grupları ile hormon reseptör durumları arasında anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.11. Olguların yaşlarına göre hormon reseptör durumları**

Reseptör Durumu	Olgu n (%)		Test İstatistiği	p Değeri
	<55 yaş	≥55 yaş		
ER+/PR+	59 (%61,5)	38 (%67,9)		
ER+/PR-	12 (%12,5)	7 (%12,5)		
ER-/PR+	1 (%1,0)	0 (%0,0)		
ER-/PR-	24 (%25,0)	11 (%19,6)	$\chi^2=1,251$	0,741
cerb-b2 -	61 (%63,5)	44 (%78,6)		
cerb-b2 +	35 (%36,5)	12 (%21,4)	$\chi^2=3,740$	0,053

## 4.2. ARAŞTIRMAYA KATILANLARIN RİSK FAKTÖRLERİ AÇISINDAN ÖZELLİKLERİ

### 4.2.1. Doğurganlık Özellikleri ve Hormonal Faktörler

Olgu ve kontrollerin menarş yaşı ve menstrüel sikluslarına ait özellikler Tablo 4.12.'de gösterilmiştir. Menarş yaşı olgularda ortalama 13,25±1,43 yıl iken, kontrollerde 13,73±1,08 yıldır (p<0,05). Menstrüel siklusun sıklığı değerlendirildiğinde olguların 29,20±4,32 günde bir mens olduğu, kontrollerin ise 29,64±5,02 günde bir mens olduğu saptanmıştır (p<0,05). Olgularda menstrüel kanamanın ortalama 6,07±1,71 gün sürdüğü, kontrollerde ise menstrüel kanamanın 5,44±2,03 gün sürdüğü saptanmıştır (p<0,05). Doğurgan olunan sürenin olgularda ortalama 31,58±5,83 yıl, kontrollerde ise 29,33±5,96 yıl olduğu saptanmıştır (p<0,05). Menarş ile ilk term doğum arasındaki sürenin olgularda (11,87±7,73 yıl) kontrollere (10,11±7,49 yıl) göre daha uzun olduğu saptanmıştır (p<0,05).

**Tablo 4.12. Olgu ve kontrollerin menstrüel siklus özellikleri**

	Olgu		Kontrol		Test İstatistiği©	p Değeri
	Ort±SD	Ortanca	Ort±SD	Ortanca		
<b>Menarş yaşı (yıl)</b>	13,25±1,43	13,00	13,73±1,08	14,00	8889,500	0.000
<b>Mens sıklığı (gün)</b>	29,20±4,32	30,00	29,64±5,02	30,00	10432,500	0.045
<b>Mens süresi (gün)</b>	6,07±1,71	6,00	5,44±2,03	5,00	8713,500	0.000
<b>Doğurgan olunan süre* (yıl)</b>	31,58±5,83	32,00	29,33±5,96	31,00	9415,500	0.003
<b>Menarş ile ilk term doğum arası süre (yıl)</b>	11,87±7,73	10,00	10,11±7,49	8,00	9722,500	0.010

\*Doğurgan olunan süre menopoz yaşından, menarş yaşı çıkarılarak hesaplanmıştır (menopoza girmeyenlerde şimdiki yaşları hesaba katıldı).

©MWU= Mann-Whitney U

Olgu ve kontrollerin menstrüel siklusuna ait özellikler kategorize edildiğinde ise, 12 yaşından önce menarş olmanın meme kanseri riskini 4,64 kat artırdığı saptanmıştır (OR:4,64, %95 GA: 1,29-16,63). Menstrüel kanama sıklığının 28 günden daha kısa sürede olması ve menstrüel kanama süresinin beş gün ve üzerinde olması, meme kanseri riski ile ilişkili bulunmamıştır. Doğurgan olunan sürenin 20 yıl ve üzerinde olması ile menarş ile ilk term doğum yaşı arasındaki sürenin 10 yıl ve üzerinde olması meme kanseri açısından risk faktörü olarak saptanmıştır [sırasıyla OR (%95 GA); 4,25 (1,17-15,39) ve 2,16 (1,37-3,43)] ( $p<0,05$ )(Tablo 4.13).

**Tablo 4.13. Olgu ve kontrollerin menstrüel siklusları ile ilgili risk faktörleri**

	<b>Olgu n (%)</b>	<b>Kontrol n (%)</b>	<b>OR (%95 GA)</b>	<b>Test İstatistiği</b>	<b>p Değeri</b>
<b>Menarş yaşı</b>					
<12 yaş	13 (%8,5)	3 (%2,0)		$\chi^2=6,959$	0,010
$\geq 12$ yaş	140 (%91,5)	150(%98,0)	4,64(1,29-16,63)		
<b>Mens sıklığı</b>					
<28 gün	32 (%20,9)	21 (%13,7)		$\chi^2=2,761$	0,096
$\geq 28$ gün	121 (%79,1)	132(%86,3)	1,66(0,90-3,03)		
<b>Mens süresi</b>					
$\geq 5$ gün	124 (%81,0)	112(%73,2)		$\chi^2=2,667$	0,102
<5 gün	29 (%19,0)	41 (%26,8)	1,56(0,91-2,68)		
<b>Doğurgan olunan süre</b>					
$\geq 20$ yıl	150 (%98,0)	141(%92,2)		$\chi^2=5,678$	0,017
<20 yıl	3 (%2,0)	12 (%7,8)	4,25(1,17-15,39)		
<b>Menarş ile ilk term doğum arası süre</b>					
$\geq 10$ yıl	84 (%54,9)	55(%35,9)		$\chi^2=11,086$	0,000
<10 yıl	69 (%45,1)	98(%64,1)	2,16(1,37-3,43)		

Olguların ilk term doğum yaptıkları yaş ortalaması ( $25,12\pm 7,63$  yıl) kontrollerinki ile ( $23,84\pm 7,46$ ) benzer olarak saptanmıştır ( $p>0,05$ ). Benzer şekilde, gebelik sayısı, doğum sayısı, spontan düşük sayısı ortalamaları olgu ve kontrollerde istatistiksel olarak farksız olarak saptanmıştır. Olguların yaptığı kürtaj sayısı ise anlamlı olarak ( $0,34\pm 0,68$ ) kontrollerinkinden ( $0,18\pm 0,44$ ) fazla saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14. Olgu ve kontrollerin gebelik ile ilgili özellikleri**

	Olgu		Kontrol		Test	p Değeri
	Ort±SD	Ortanca	Ort±SD	Ortanca	İstatistiği MWU*	
<b>İTDY</b>	25,12±7,63	23,00	23,84±7,46	22,00	9168,00	0,089
<b>Gebelik Sayısı</b>	3,07±1,66	3,00	3,02±1,60	3,00	11679,50	0,974
<b>Doğum Sayısı</b>	2,46±1,41	2,00	2,58±1,42	2,00	11014,50	0,284
<b>Spontan Düşük Sayısı</b>	0,27±0,66	0,00	0,27±0,62	0,00	11703,00	0,998
<b>Kürtaj Sayısı</b>	0,34±0,68	0,00	0,18±0,44	0,00	10617,00	0,041

\*MWU= Mann-Whitney U

Olgu ve kontrollerin ilk term doğum yaptıkları yaş, ilk gebeliklerinin sonucu ve ilk bebeklerin cinsiyeti ile ilgili veriler Tablo 4.15’de gösterilmiştir. İlk term doğum yapılan yaş, 30 yaşından önce ile 30 yaş ve üzerinde olarak gruplandırıldığında, İTDY 30 yaş ve üzerinde olanların meme kanseri OR’nun 5,61 (%95 GA:1,86-16,88) olduğu saptanmıştır. İlk gebeliklerin sonucuna bakıldığında ise her iki gruptaki katılımcıların çoğunun gebeliğinin doğum ile sonlandığı, ancak düşük veya kürtaj ile sonlanan gebeliklerin olgu grubunda kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ve bu durumun meme kanseri riskini 2.88 kat artırdığı tespit edilmiştir (%95 GA: 1,17-7,10; p<0,05). İlk gebeliklerinde sahip olunan bebeklerin cinsiyetlerine bakıldığında, olgu grubundaki kadınların çoğu erkek bebek, kontrol grubundaki kadınların çoğu ise kız bebek doğurmuştur (p<0,05). İlk bebeğin cinsiyetinin erkek olması durumunda meme kanseri riski 2,39 kat artmaktadır (p<0.05).

**Tablo 4.15. Olgu ve kontrollerin ilk gebelik ile ilgili risk faktörleri**

	<b>Olgu</b>	<b>Kontrol</b>	<b>OR</b>	<b>Test</b>	<b>p</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>(%95 GA)</b>	<b>İstatistiği</b>	<b>Değeri</b>
<b>İTDY*</b>					
≥30 yaş	20 (%14,1)	4 (%2,8)		χ <sup>2</sup> =11,532	0,001
<30yaş	122 (%85,9)	137 (%97,2)	5,61(1,86-16,88)		
<b>İlk Gebeliğin Sonucu</b>					
Düşük veya Kürtaj	19 (%13,1)	7 (%5,0)		χ <sup>2</sup> =5,730	0,017
Doğum	126 (%86,9)	134 (%95,0)	2,88(1,17-7,10)		
<b>İlk Bebeğin Cinsiyeti</b>					
Erkek	68 (%54,0)	44 (%32,8)		χ <sup>2</sup> =11,827	0,001
Kız	58 (%46,0)	90 (%67,2)	2,39 (1,45-3,96)		

\*İTGY: Term doğum yapanlar dahil edildi.

Olgu ve kontrollerin tüm gebeliklerine ait özellikler Tablo 4.16'da gruplandırılmıştır. Yapılan doğumlar; hiç doğum yapmayan (nullipar), 1-2 çocuk doğuran ve üç ile daha fazla çocuk doğuranlar olarak gruplandırılmıştır. Hem nullipar, hem de üç ve üzerinde doğum yapanlar kontrol grubunda, olgu grubundan daha fazla olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Olgu ve kontrol grubunda spontan düşük yapan kadınların sayısı aynıdır. Ancak spontan düşük yapanlar düşük sayısına göre bir düşük yapanlar ile iki ve daha fazla düşük yapanlar olarak sınıflandırıldığında, iki ve daha fazla düşük yapanlar kontrol grubunda olgu grubuna göre fazla olarak saptanmıştır ( $p>0,05$ ). Olgu grubu ile kontrol grubu arasında spontan düşük yapma açısından anlamlı farklılık saptanmamışken, meme kanseri olgularının kontrollere göre iki ve daha fazla kürtajı 3,88 kat daha fazla yaptırmış olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ).



**Tablo 4.16. Olgu ve kontrollerin gebelik ile ilgili risk faktörleri**

	<b>Olgu n (%)</b>	<b>Kontrol n (%)</b>	<b>OR (%95 GA)</b>	<b>Test İstatistiği</b>	<b>p Değeri</b>
<b>Parite</b>					
≥3 çocuk	60 (%39,2)	68 (%44,5)	1,00	$\chi^2=0,312$	0,576
1-2 çocuk	82 (%53,6)	73 (%47,7)	1,27 (0,79-2,03)		
Nullipar	11 (%7,2)	12 (%7,8)	1,03 (0,42-2,52)		
<b>Spontan Düşük</b>					
Yok	121 (%79,1)	121 (%79,1)	1,00	$\chi^2=0,054$	0,813
1	28 (%18,3)	27 (%17,6)	1,03 (0,57-1,86)		
≥2	4 (%2,6)	5 (%3,3)	0,80 (0,20-3,05)		
<b>Kürtaj</b>					
Yok	117 (%76,5)	130 (%85,0)	1,00	$\chi^2=5,152$	0,022
1	22 (%14,4)	19 (%12,4)	1,28 (0,66-2,49)		
≥2	14 (%9,1)	4 (%2,6)	3,88 (1,29-14,00)		

Olgu ve kontrollere ait emzirme ile ilgili bilgiler Tablo 4.17’de verilmiştir. Olgu grubu ile kontrol grubu arasında emzirme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Toplam emzirme süresi olgu grubunda ortalama  $31,14\pm 26,98$  ay iken, kontrol grubunda emzirme süresi  $33,86\pm 30,68$  ay olarak saptanmıştır ( $p>0,05$ ). Emzirme süresi emzirmeyenler, 12 ay ve daha kısa süreli emzirenler ile 12 aydan uzun süreli emzirenler olarak gruplandırıldığında, kontrol grubundaki kadınların olgu grubundaki kadınlara göre daha fazla oranda 12 aydan uzun süreli emzirdiği tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.17. Olgu ve kontrollerin emzirme ile ilgili risk faktörleri**

	<b>Olgu n (%)</b>	<b>Kontrol n (%)</b>	<b>OR (%95 GA)</b>	<b>Test İstatistiği</b>	<b>p Değeri</b>
<b>Emzirme Durumu</b>					
Emzirmeyen	17 (%11,1)	14 (%9,2)		$\chi^2=0,323$	0,569
Emziren	136 (%88,9)	139 (%90,8)	1,24 (0,58-2,61)		
<b>Emzirme Süresi</b>					
>12 ay emziren	106 (%69,3)	120 (%78,4)	1,00	$\chi^2=3,627$	0,163
≤12 ay emziren	30 (%19,6)	19 (%12,4)	1,78 (0,95-3,36)		
Hiç emzirmeyen	17 (%11,1)	14 (%9,2)	1,37 (0,64-2,92)		
<b>Emzirme Süresi (ay)</b>	<b>Ort±SD (ortanca)</b>	<b>Ort±SD (ortanca)</b>			
	31,14±26,98 (25,00)	33,86±30,68 (30,00)		10876,00*	0,350

\*MWU: Mann-Whitney U

Olgu ve kontrollerin menopoz özellikleri incelendiğinde, olgu grubundakilerin çoğunun postmenopozal dönemde olduğu tespit edilmiştir. Olguların ve kontrollerin menopoz durumları sorgulandığında, premenopozal dönemdeki kadınların çoğunun kontrol grubunda olduğu, ancak bu durumun istatistiksel olarak anlamlı farklı olmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ). Menopozda olduğunu belirten katılımcılar, 50 yaş ve öncesinde menopoza giren ile 50 yaşından sonra menopoza giren olarak gruplandırıldığında menopoza 50 yaşın üzerinde girmenin meme kanseri riskini 3,30 kat artırdığı saptanmıştır (%95 GA:1,24-8,77) ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.18.).

**Tablo 4.18. Olgu ve kontrollerin menopoz özellikleri**

	<b>Olgu</b> <b>n(%)</b>	<b>Kontrol</b> <b>n(%)</b>	<b>OR</b> <b>(%95GA)</b>	<b>Test</b> <b>İstatistiği</b>	<b>p</b> <b>Değeri</b>
<b>Menopoz Durumu</b>					
Premenopoz	66 (%43,1)	76 (%49,7)		$\chi^2=1,314$	0,252
Postmenopoz	87 (%56,9)	77 (%50,3)	0,76(0,48-1,20)		
<b>Menopoz Yaşı</b>					
>50 yaş	19 (%21,9)	6 (%7,8)		$\chi^2=6,238$	0,022
≤50 yaş	68 (%78,1)	71 (%92,2)	3,30(1,24-8,77)		

\*Olgu grubundan 66 kişi, kontrol grubundan 76 kişi premenopozal olduğu için analize alınmadı.

Olgu ve kontrollerin dışarıdan hormon kullanımlarına ait veriler Tablo 4.19’da gösterilmiştir. Olgulardan beş kişi, kontrollerden ise iki kişi hem OKS hem de enjektabl kontraseptif yöntemi kullandığını belirtmişlerdir. Enjektabl kontraseptif yöntemleri kullandığını belirtenlerin olgu grubunda daha fazla olduğu saptanmıştır (veri gösterilmedi). OKS ve enjektabl kontraseptif yöntemleri kullandığını belirtenler olgu grubunda anlamlı olarak daha fazla olarak saptanmıştır ve hormonal kontraseptif kullanmanın meme kanseri riskini 1,91 kat artırdığı saptanmıştır (%95GA: 1,15-3,16)( $p<0,05$ ). İnfertilite ilaçları kullananların olgu grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fazla olduğu ve infertilite ilaçları kullanmanın, meme kanseri riskini 5,28 kat artırdığı tespit edilmiştir (%95 GA: 1,75-15,91)( $p<0,05$ ). Hormon replasman tedavisinin de benzer şekilde meme kanseri riskini 4,32 kat artırdığı ama bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (%95 GA: 0,90-20,68)( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.19. Olgu ve kontrollerin dışarıdan hormon kullanımına ait özellikleri**

	<b>Olgu</b> <b>n(%)</b>	<b>Kontrol</b> <b>n(%)</b>	<b>OR</b> <b>(%95GA)</b>	<b>Test</b> <b>İstatistiği</b>	<b>p</b> <b>Değeri</b>
<b>Hormonal</b>					
<b>Kontraseptif</b>					
Kullanan	54 (%35,3)	34 (%22,2)		$\chi^2=6,380$	0,010
Kullanmayan	99 (%64,7)	119(%77,8)	1,91(1,15-3,16)		
<b>İnfertilite İlaçları *</b>					
Kullanan	19 (%12,4)	4 (%2,6)		$\chi^2=10,578$	0,001
Kullanmayan	134(%87,6)	149(%97,4)	5,28(1,75-15,91)		
<b>HRT**</b>					
Kullanan	9(%10,3)	2(%2,6)			
Kullanmayan	78(%89,7)	75(%97,4)	4,32(0,90-20,68)	$\chi^2=3,9182$	0,048

\*Yates düzeltmesi yapıldı.

\*\*Sadece menopoza girenler analize alındı.

Olgu ve kontrollerden dışarıdan hormon kullananların, bu tedavileri kullandıkları süreler ile ilgili bilgiler Tablo 4.20’de gösterilmiştir. Olguların OKS kullanım süresi ortalama  $42,27\pm 59,25$  ay iken, kontrollerin OKS kullanım süresi ortalama  $28,34\pm 31,09$  aydır ( $p>0,05$ ). Olguların enjektabl kontraseptif kullanım süresi ortalama  $15,57\pm 25,23$  ay, kontrollerin ise  $3,50\pm 3,88$  ay olarak saptanmıştır ( $p>0,05$ ). İnfertilite ilaçlarının kullanım süresi olgularda  $39,21\pm 42,32$  ay, kontrollerde ise  $20,00\pm 34,68$  ay olarak tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ). HRT kullanım süresi olgu grubunda ortalama  $22,33\pm 28,29$  ay, kontrol grubunda ise  $12,67\pm 9,86$  ay olarak tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.20. Olgu ve kontrollerin dışarıdan hormon kullanımı süreleri**

	Olgu		Kontrol		Test İstatistiği*	p Değeri
	Ort±SD	Ortanca	Ort±SD	Ortanca		
<b>OKS</b>	42,27±59,25	12,00	28,34±31,09	16,00	755,500	0,478
<b>Enjektabl kontraseptif</b>	15,57±25,23	2,00	3,50±3,88	2,00	7,000	0,181
<b>İnfertilite ilaçları</b>	39,21±42,32	24,00	20,00±34,68	3,50	23,500	0,238
<b>HRT</b>	22,33±28,29	6,00	12,67±9,86	8,00	7,000	0,511

\*MWU=Mann-Whitney U

OKS kullanım öyküsünün meme kanseri histopatolojisi üzerindeki değişiklikleri Tablo 4.21’de gösterilmiştir. Tüm olgulardaki evreler değerlendirildiğinde, hem OKS kullanan hem de OKS kullanmayan olgularda Evre 2 meme kanserinin en sık olduğu ve yine histolojik olarak en sık duktal karsinomun görüldüğü tespit edilmiştir. OKS kullanan olgularda en fazla ER+ ve PR+ tümörler görülürken, aynı grupta c-erb 2 ise daha çok negatif olarak tesbit edilmiştir. OKS kullanan ve kullanmayan olgular arasında evre, hormon reseptör durumu, patoloji ve c-erb 2 durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.21. Olguların histopatolojik özelliklerinin OKS kullanımına göre dağılımı**

	OKS Kullanmayan n (%)	OKS Kullanan n (%)	$\chi^2$	p değeri
<b>Evre</b>				
1	27 (%26,8)	18 (%34,6)		
2	58 (%57,4)	32 (%61,6)	5,022	0,081
3	16 (%15,8)	2 (%3,8)		
<b>ER durumu*</b>				
+	76 (%75,2)	40 (%78,4)	0,190	0,663
-	25 (%24,8)	11 (%21,6)		
<b>PR durumu*</b>				
+	62 (%61,4)	36 (%70,6)	1,253	0,263
-	39 (%38,6)	15 (%29,4)		
<b>c-erb 2 durumu*</b>				
+	26 (%25,7)	21 (%41,2)	3,779	0,052
-	75 (%74,3)	30 (%58,8)		
<b>ER/PR durumu<sup>f</sup></b>				
ER+/PR+	62 (%61,3)	35 (%70,0)		
ER+/PR-	14 (%13,9)	5 (%10,0)	1,108	0,575
ER-/PR-	25 (24,8)	10 (%20,0)		
<b>Patoloji<sup>g</sup></b>				
Duktal	84 (%83,2)	42 (%80,8)		
Lobüler	9 (%8,9)	7 (%13,5)	0,925	0,630
Diğer	8 (%7,9)	3 (%5,8)		

\*Evre 1 olgulardan bir olgunun hormon reseptör durumu değerlendirilemedi.

<sup>f</sup>Sadece 1 olgunun ER-/PR+ durumu olduğu için analize alınmadı.

<sup>g</sup>Diğer: 2 kribriform, 4 mikst, 3 müsinöz, 1 metaplastik, 1 tubuloalveolar karsinom.

#### 4.2.2. Beslenme durumu ve obezite

Olguların boy ortalaması 159,98±5,98 cm, kontrollerin ise 160,50±5,30 cm olarak saptanmıştır (p>0,05). Olguların ağırlıklarının ortalaması 73,54±14,58 kg, kontrollerin ise 73,06±12,45 kg olarak saptanmıştır (p>0,05). Olguların ve kontrollerin gençlik dönemlerindeki ağırlıkları ile mevcut ağırlıkları arasındaki farka bakıldığında, olguların ortalama 19,97±12,67 kg, kontrollerin ise 17,91±10,00 kg almış oldukları saptanmıştır (p>0,05). Olguların BKİ'si 28,76±5,53 kg/m<sup>2</sup> ve kontrollerin BKİ'si ise 28,50±5,49 kg/m<sup>2</sup> olarak saptanmıştır (p>0,05) (Tablo 4.22).

**Tablo 4.22. Olgu ve kontrollerin beslenme faktörleri özellikleri**

	Olgu		Kontrol		Test İstatistiği*	p Değeri
	Ort±SD	Ortanca	Ort±SD	Ortanca		
<b>Boy (cm)</b>	159,98±5,98	160,00	160,50±5,30	160,00	11006,500	0,365
<b>Ağırlık (kg)</b>	73,54±14,58	72,00	73,06±12,45	72,00	11526,500	0,818
<b>Kilo alımı (kg)</b>	19,97±12,67	19,00	17,91±10,00	17,00	10723,000	0,204
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,76±5,53	28,51	28,50±5,49	27,94	11292,000	0,584

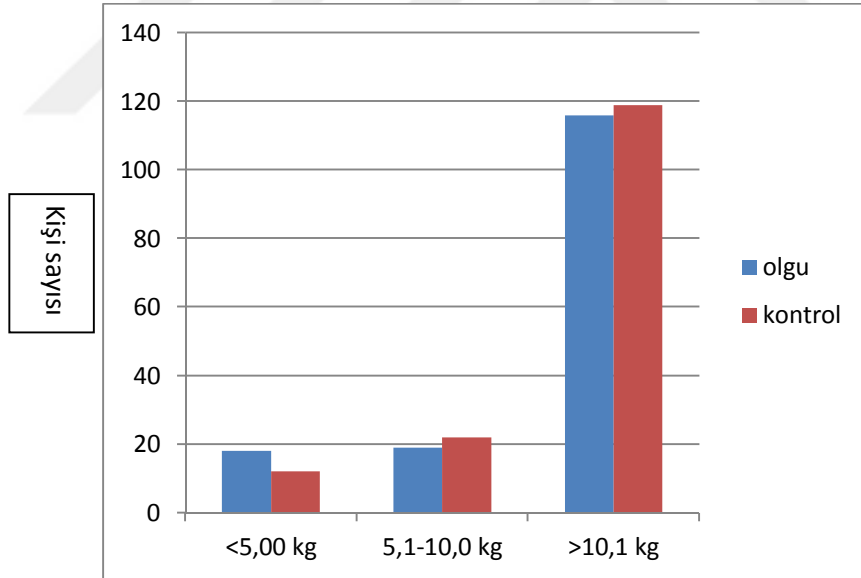
\*MWU: Mann-Whitney U

Olgu ve kontrollerin BKİ'sine göre sınıflandırılması ve gençlik dönemlerinde aldıkları kilo açısından karşılaştırılması Tablo 4.23'de gösterilmiştir. BKİ: 25,0 kg/m<sup>2</sup>'den az olanlar ile 25,0 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olarak sınıflandırıldığında, BKİ'nin 25,0 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olmasının, meme kanseri riskini 1,30 kat artırdığı, ancak bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (%95 GA:0,78-2,17)(p>0,05). Kilo alımı açısından incelendiğinde, kilo alımının meme kanseri açısından koruyucu bir faktör olarak saptanmasına karşın, bu durumun anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p>0,05).

Tablo 4.23. Olgu ve kontrollerin BKİ'e göre sınıflandırılması.

BKİ Kategorisi	Olgu n (%)	Kontrol n (%)	OR (%95 GA)	Test İstatistiği	p Değeri
BKİ <25,0 kg/m <sup>2</sup>	37 (24,2)	45 (29,4)		$\chi^2=1,066$	0,302
BKİ $\geq$ 25,0 kg/m <sup>2</sup>	116 (75,8)	108 (70,6)	1,30(0,78-2,17)		
<b>Kilo alımı</b>					
<5 kg	18 (%11,8)	12 (%7,8)	1,00	$\chi^2=1,458$	0,482
5,0-10,0 kg	19 (%12,4)	22 (%14,4)	0,57(0,22-1,49)		
>10,1kg	116 (%75,8)	119 (%77,8)	0,65(0,29-1,40)		

Olgu ve kontrollerin üreme dönemleri boyunca aldıkları kilo kategorize edildiğinde, üreme dönemleri boyunca aldığı kilo 10,1 kg'dan fazla olanların her iki grupta da en fazla oranda olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Olgu ve kontrollerin üreme dönemleri boyunca aldıkları kilonun dağılımı



### **4.2.3. Alışkanlıkları ve Sağlık davranışları**

Olgu ve kontrollerin alışkanlıkları ve sağlık davranışları ile ilgili veriler Tablo 4.24'de gösterilmiştir. Olgulardan 109 kişi (%71,3) ve kontrollerden 127 kişi (%83,0) sigara kullanmamışken, olgulardan 23 kişi (%15,0) ve kontrollerden 2 kişi (%1,3) daha önceden sigara içtiklerini belirtmişlerdir. Daha sonra olgular ve kontrollerin sigara kullanma durumu, daha önceden sigara içmiş, ancak sonradan bırakmış olanlar ile hala sigara içenler, "içenler" olarak; hiç içmeyenler ise "içmeyenler" olarak gruplandırıldı. Bu gruplama sonucu, olgulardan 44 kişi ve kontrollerden 26 kişi sigara hala içen/önceden içen kişilerdi ve sigara içmenin meme kanseri riskini 1,97 kat artırdığı tespit edilmiştir (%95 GA: 1,14-3,41)( $p<0,05$ ). Olgu ve kontrollerden hala sigara içtiğini belirtenler ile önceden sigara içtiğini belirtenlere ait toplam sigara, paket/yıl olarak değerlendirildiğinde olguların ortalama  $8,73\pm 9,13$  paket/yıl sigara tüketimi (ortanca: 5,83 paket/yıl), kontrollerin ise  $7,23\pm 4,93$  paket/yıl sigara tüketimi (ortanca: 5,80 paket/yıl) olduğu ve her iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ). Olgulardan 8 kişi ve kontrollerden 3 kişi alkol kullandığını belirtmişlerdir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.24. Olgu ve kontrollerin sigara ve alkol kullanımları**

	<b>Olgu n (%)</b>	<b>Kontrol n (%)</b>	<b>OR (%95 GA)</b>	<b>Test İstatistiği</b>	<b>p Değeri</b>
<b>Sigara</b>					
Hiç içmeyen	109 (%71,3)	127 (%83,0)	1,00	$\chi^2=19,213$	0,000
Bırakmış	23 (%15,0)	2 (%1,3)	13,39 (3,08-58,12)		
Hala içenler	21 (%13,7)	24 (%15,7)	1,01 (0,53-1,93)		
<b>Sigara</b>					
İçenler	44 (%28,8)	26 (%17,0)		$\chi^2=6,001$	0,014
İçmeyenler	109 (%71,2)	127 (%83,0)	1,97 (1,14-3,41)		
<b>Sigara (paket/yıl)</b>					
Ort± SD, ortanca	8,73±9,13	7,23±4,93		563,00*	0,729
<b>Alkol</b>					
Kullananlar	8 (%5,2)	3 (%2,0)		$\chi^2=2,357$	0,125
Kullanmayanlar	145 (%94,8)	150 (%98,0)	2,75 (0,72-10,60)		

\*Mann-Whitney U

Tablo 4.25'te olgu ve kontrollerin fiziksel aktivite ile ilgili verileri gösterilmiştir. Olgulardan 34 kişi ve kontrollerden 16 kişi hayatlarının herhangi bir döneminde spor yaptıklarını belirtmişlerdir ( $p<0,05$ ). Olgu ve kontrollerin fiziksel aktiviteleri hayatlarının belli zaman periyotlarına göre incelendiğinde 18 yaşından önce olgu ve kontrollerin aynı oranda spor yaptıkları, 18 yaşından sonra ise olguların daha fazla oranda spor yaptıkları tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Otuz yaşına kadar spor yaptığını belirten kontrol sayısı ile 30 yaşından sonra spor yaptığını belirten kontrol sayısı aynı olmasına karşın, 30 yaşından sonra spor yapan olgu sayısı 16 (%10,5)'dan 28 (%18,3)'e yükselmiştir. Hayatının herhangi bir döneminde spor yapmamanın meme kanseri OR'si 0,40 olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (%95 GA: 0,21-0,77) ( $p<0,05$ ). Otuz yaşına kadar spor yapmamanın meme kanseri riskini 0,72 kat (%95 GA: 0,33-1,59) azalttığı, 30 yaşından sonra spor yapmamanın ise meme kanseri riskini 0,37 kat (%95 GA: 0,18-0,77) azalttığı ve bu azalmaların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.25. Olgu ve kontrollerin spor yapma durumları**

	<b>Olgu</b>	<b>Kontrol</b>	<b>OR</b>	<b>Test</b>	<b>p</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>(%95 GA)</b>	<b>İstatistiği</b>	<b>Değeri</b>
<b>Spor</b>					
Yapmayanlar	119 (%77,8)	137 (%89,5)	0,40	$\chi^2=7,745$	0,005
Yapanlar	34 (%22,2)	16 (%10,5)	(0,21-0,77)		
<b>18 yaşından önce spor</b>					
Yapmayan	145 (%94,8)	145 (%94,8)	1,00		
Yapan	8 (%5,2)	8 (%5,2)	(0,36-2,73)	$\chi^2=0,000$	1,000
<b>18-30 yaşları arasında spor yapan</b>					
Yapmayan	142 (%92,8)	145 (%94,8)	0,71	$\chi^2=0,505$	0,477
Yapan	11 (%7,2)	8 (%5,2)	(0,27-1,82)		
<b>30 yaşına kadar spor yapan</b>					
Yapmayan	137 (%89,5)	141 (%92,2)	0,72	$\chi^2=0,629$	0,428
Yapan	16 (%10,5)	12 (%7,8)	(0,33-1,59)		
<b>30 yaşından sonra spor yapanlar</b>					
Yapmayan	125 (%81,7)	141 (%92,2)	0,37	$\chi^2=7,362$	0,007
Yapan	28 (%18,3)	12 (%7,8)	(0,18-0,77)		

#### **4.2.4. Gece çalışması ve uyku özellikleri**

Olgu ve kontrollerin çalışma durumları ile ilgili veriler Tablo 4.26’da gösterilmiştir. Hem olgu hem de kontrol grubunun çoğunluğunun ev kadınları olduğu tespit edilmiştir. Olgu ve kontrol grubunda ikinci sıklıkta “mavi yakalı” çalışan olduğu saptanmıştır ( $p>0,05$ ). Mavi yakalı olarak çalışmanın meme kanseri riskini 1,66 kat (%95 GA: 0,90-3,96) ve beyaz yakalı olarak çalışmanın meme kanseri riskini 1,63 kat (%95 GA: 0,67-3,96) artırmakta olduğu tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ). Çalışma durumu ev kadını ile çalışanlar (mavi yakalı ve beyaz yakalı çalışanlar birlikte değerlendirilerek) olarak incelendiğinde ise herhangi bir sektörde çalışmanın meme kanseri riskini 1,65 kat artırdığı saptanmıştır (%95 GA: 0,97-2,81)( $p>0,05$ ). Olgu ve kontrollerin çalışma süreleri toplanarak 10 yıldan az ile 10 yıl ve üzerinde çalışanlar olarak kategorize edildi. Olgu grubunda hem çalışan oranının (%28,8), hem de 10 yıl ve üzerinde çalışan oranının (%61,4) kontrollere (sırasıyla %19,6 ve %50,0) göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ). Çalışma süresinin meme

kanseri üzerine etkisi değerlendirildiğinde, 10 yıl ve üzerinde çalışma süresinin olmasının kişinin meme kanseri riskini 1,58 kat artırdığı tespit edilmiştir (%95 GA: 0,62-4,05)( $p>0,05$ ). Çalışanlar arasında vardiyalı çalışanlar değerlendirildiğinde olgu grubunda %27,3 vardiyalı çalışan varken, kontrol grubunda vardiyalı çalışan oranı %6,7 olarak saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Çalışanlar arasında, vardiyalı çalışan olmanın meme kanseri üzerine etkisi değerlendirildiğinde, vardiyalı çalışmanın meme kanseri riskini 5,25 kat artırdığı saptanmıştır ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (%95 GA: 1,08-25,50)( $p<0,05$ )(Tablo 4.26).

**Tablo 4.26. Olgu ve kontrollerin çalışma durumları ve özellikleri**

	<b>Olgu</b>	<b>Kontrol</b>	<b>OR</b>	<b>Test</b>	<b>p</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>(%95 GA)</b>	<b>İstatistiği</b>	<b>Değeri</b>
<b>Çalışma Durumu</b>					
Ev kadını	109 (%71,2)	123 (%80,4)	1,00	$\chi^2=3,459$	0,174
Mavi yakalılar	31 (%20,3)	21 (%13,7)	1,66(0,90-3,96)		
Beyaz yakalılar	13 (%8,5)	9 (%5,9)	1,6 (0,67-3,96)		
<b>Çalışma durumu</b>					
Çalışanlar	44 (%28,8)	30 (%19,6)		$\chi^2=3,451$	0,061
Ev kadını	109 (%71,2)	123 (%80,4)	1,65(0,97-2,81)		
<b>Çalışma süresi</b>					
$\geq 10$ yıl	27 (%61,4)	15 (%50,0)		$\chi^2=0,939$	0,333
$< 10$ yıl	17 (%38,6)	15 (%50,0)	1,58(0,62-4,05)		
<b>Vardiyalı çalışma</b>					
Çalışanlar	12 (%27,3)	2 (%6,7)		$\chi^2=3,686$	0,026
Çalışmayanlar	32 (%72,7)	28 (%93,3)	5,25(1,08-25,50)		

Vardiyalı çalışma süreleri ile ilgili bilgiler Tablo 4.27’de gösterilmiştir. Haftalık çalışılan vardiya süresi olgu grubunda ortalama  $37,83 \pm 20,88$  saat iken, kontrol grubunda  $37,00 \pm 32,52$  saat olarak tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ). Vardiyalı çalışılan yıllar olgu grubunda ortalama  $7,75 \pm 5,70$  yıl, kontrol grubunda ortalama  $4,00 \pm 2,82$  yıl olarak tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.27. Olgu ve kontrol grubunun çalışma koşulları**

	<b>Olgu (Ortalama±SD)</b>	<b>Kontrol (Ortalama±SD)</b>	<b>Test İstatistiği*</b>	<b>p değeri</b>
<b>Vardiyalı Çalışma Saati/Hafta</b>	37,83±20,88	37,00±32,52	0,049	0,961
<b>Vardiyalı çalışma süresi (yıl)</b>	7,75±5,70	4,00±2,82	0,889	0,392

- Student t testi

Katılımcıların uyku özellikleri değerlendirildiğinde hem olgu hem de kontrollerin çoğu 24:00 ve öncesinde yattığını belirtmesine rağmen, olgu grubunun %34,0'ünün, kontrollerin ise %13,7'sinin gece yatma saatinin 24:00'ten sonra olduğu ve bu durumun meme kanseri riskini 3,23 kat artırdığı saptanmıştır (%95 GA: 1,83-5,71) ( $p<0,05$ ). Toplam günlük uyku süreleri kategorize edildiğinde hem olguların hem de kontrollerin çoğu günde yedi-sekiz saat uyurken, olguların %24,2'sinin ve kontrollerin %13,1'inin uyku süresi günde altı saat veya daha az olarak tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Uyku süresi altı saat ve daha az olmak ile dokuz saat ve üzerinde olanların meme kanseri riskini arttığı tespit edilmiştir [sırasıyla OR ve %95 GA; 2,28(1,25-4,18), 2,47(0,96-6,35)]( $p<0,05$ ). Olgu grubunda uykusuzluk problemi olduğunu belirten hasta oranı %47,7 iken, kontrol grubunda bu oran %17,0 olarak saptanmıştır ve uykusuzluk problemi olmanın meme kanseri riskini 4,45 kat artırdığı tespit edilmiştir (%95 GA:2,63-7,56) ( $p<0,05$ ). Olgulardan %50,3'ü uykuya dalma problemi olduğunu belirtirken, kontrollerden %17,0'si uykuya dalma problemi olduğunu belirtmiştir ve bu durumun meme kanseri riskini 4,94 kat artırdığı saptanmıştır (%95 GA:2,91-8,38)( $p<0,05$ ). Sık uyanma problemi olduğunu belirten olgu oranı %53,6 iken, kontrol oranı ise %23,5'tir ve sık uyanmanın meme kanseri riskini 3,75 kat artırdığı tespit edilmiştir (%95 GA:2,29-6,13) ( $p<0,05$ )(Tablo 4.28).

**Tablo 4.28. Olgu ve kontrollerin uyku kalitesi ve süresi açısından özellikleri**

	<b>Olgu</b> <b>n (%)</b>	<b>Kontrol</b> <b>n (%)</b>	<b>OR (%95 GA)</b>	<b>Test</b> <b>İstatistiği</b>	<b>p</b> <b>Değeri</b>
<b>Gece Yatma Zamanı</b>					
Saat 24:00 sonrasında	52 (%34,0)	21 (%13,7)		$\chi^2=17,289$	0,000
Saat 24:00 ve öncesinde	101 (%66,0)	132 (%86,3)	3,23(1,83-5,71)		
<b>Toplam uyuma süresi</b>					
Günde 7-8 saat	102 (%66,7)	126 (%82,4)	1,00		
Günde $\leq 6$ saat	37 (%24,2)	20 (%13,1)	2,28(1,25-4,18)	$\chi^2=9,930$	0,007
Günde $\geq 9$ saat	14 (%9,1)	7 (%4,5)	2,47(0,96-6,35)		
<b>Uykusuzluk</b>					
Var	73 (%47,7)	26 (%17,0)		$\chi^2=32,985$	0,000
Yok	80 (%52,3)	127 (%83,0)	4,45(2,63-7,56)		
<b>Uykuya Dalmada Problem</b>					
Var	77 (%50,3)	26 (%17,0)		$\chi^2=38,065$	0,000
Yok	76 (%49,7)	127 (%83,0)	4,94(2,91-8,38)		
<b>Sık Uyanma</b>					
Var	82 (%53,6)	36 (%23,5)		$\chi^2=29,188$	0,000
Yok	71 (%46,4)	117 (%76,5)	3,75(2,29-6,13)		

#### **4.3. ARAŞTIRMAYA KATILANLARIN ERKEN TANI-TARAMA METODLARINI KULLANMA AÇISINDAN ÖZELLİKLERİ**

Olgu ve kontrollere ait kendi kendine meme muayenesi (KKMM) yapma durumu ve sıklığı ile mamografi tetkiki öyküsüne ait özellikler Tablo 4.29’da verilmiştir. Olgular, kontrollere göre daha fazla KKMM yaptığını belirtmişlerdir ve aralarında anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Her iki grupta da KKMM yapma sıklığı değerlendirildiğinde, her iki grubun da en fazla “aklına geldikçe” KKMM yaptığı saptanmıştır. Gruplar arasında KKMM yapma sıklığı açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ). Olguların çoğu sadece bu hastalıkları sırasında mamografi tetkiki yaptırırken, kontrollerin

çoğunun ise hiç mamografi tetkiki yaptırmamış olduğu tespit edilmiştir. Olgulardan 12 kişiye hiç mamografi tetkiki yapılmamışken, kontrollerden 104 kişi mamografi tetkiki yaptırmamıştır. Olguların ve kontrollerin mamografi tetkiki yaptırma durumları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ve bu farklılığın mamografi tetkiki yaptırmanın olgu grubunda daha fazla olmasına bağlı olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.29. Olgu ve kontrollerin KKMM yapma durumu, sıklığı, mamografi tetkiki yaptırma durumu**

	<b>Olgu</b> <b>n (%)</b>	<b>Kontrol</b> <b>n (%)</b>	<b>Test</b> <b>İstatistiği</b>	<b>p</b> <b>Değeri</b>
<b>KKMM</b>				
Yapan	90 (%58,8)	44 (%28,8)		
Yapmayan	63 (%41,2)	109 (%71,2)	$\chi^2=28,093$	0,000
<b>KKMM sıklığı*</b>				
Aklıma geldikçe	75 (%83,3)	41 (%93,2)		
Her banyoda	13 (%14,4)	3 (%6,8)		
Her ay	2 (%2,2)	-	$\chi^2=2,748$	0,253
<b>Mamografi</b>				
Hiç yaptırmeyen	12 (%7,8)	104 (%68,0)		
Sadece bu hastalıkta yaptıran	92 (%60,2)	24 (%15,7)		
Daha önceden yaptırmış olanlar	49 (%32,0)	25 (%16,3)	$\chi^2=71,548$	0,000

\*Sadece KKMM yapanlar analize alındı.

Tablo 4.30'da olgu ve kontrollere ait mamografi tetkiki yaptırma özellikleri gösterilmektedir. Mamografi tetkiki; daha önceden mamografi tetkiki yaptıranlar bir gruba alınarak, hiç yaptırmayan ve olgular için bu hastalığın tanısı sırasında yaptıranlar, kontroller için kız kardeşlerinin meme kanseri tanısı aldıktan sonra yaptıranlar bir gruba alınarak karşılaştırılmıştır. Hem olgu grubunda (%32,0) hem de kontrol grubunda (%16,3) daha önceden mamografi tetkiki yaptıran oranının çok az olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Önceden mamografi tetkiki yaptıranın meme kanseri riskini 2,41 kat artırdığı ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (%95 GA:1,39-4,16)( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.30. Olgu ve kontrollere ait mamografi tetkiki özellikleri**

	<b>Olgu</b> <b>n(%)</b>	<b>Kontrol</b> <b>n(%)</b>	<b>OR</b> <b>(%95GA)</b>	<b>Test</b> <b>İstatistiği</b>	<b>p</b> <b>Değeri</b>
<b>Mamografi</b>					
Daha önceden çektirenler	49(%32,0)	25(%16,3)		$\chi^2=10,2665$	0,001
Hiç çektirmeyen/ bir kez çektirenler	104(%68,0)	128(%83,7)	2,41(1,39-4,16)		

Tablo 4.31’de benign meme hastalığı ve meme biyopsisi yaptıranma açısından olgu ve kontrol grubunun dağılımı gösterilmiştir. Olgu grubunda, benign meme hastalığı öyküsü olanların %24,2, kontrol grubunda benign meme hastalığı öyküsü olanların %9,8 olduğu saptanmıştır. Olgu grubunda meme biyopsisi yaptırdığını belirtenler %12,4 iken, kontrol grubunda meme biyopsisi yaptırdığını belirtenler ise %0,7’dir ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.31. Benign meme hastalığı ve meme biyopsisi**

	<b>Olgu</b> <b>n (%)</b>	<b>Kontrol</b> <b>n (%)</b>	<b>Test</b> <b>İstatistiği</b>	<b>p</b> <b>Değeri</b>
<b>Benign meme hastalığı</b>				
Var	37 (%24,2)	15 (%9,8)		
Yok	116 (%75,8)	138 (%90,2)	$\chi^2=11,213$	0,001
<b>Meme biyopsisi</b>				
Yaptıran	19 (%12,4)	1 (%0,7)		
Yaptırmayan	134 (%87,6)	152 (%99,3)	$\chi^2=17,333$	0,000

Olgu ve kontrollerin iyi huylu meme hastalığı olma durumuna göre KKMM yapma durumları, KKMM yapma sıklığı ve mamografi tetkiki yaptıranma durumları Tablo 4.32’de gösterilmiştir. Hem olgularda (%83,8), hem de kontrollerde (%73,3) benign meme hastalığı olduğunu belirtenlerin daha fazla oranda KKMM yaptığı tespit edilmiştir. Olgu ve kontroller arasındaki KKMM yapma durumunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). KKMM sıklığı değerlendirildiğinde ise her iki grupta da,



benign meme hastalığı varlığından bağımsız olarak KKMM'nin belli periyodlarla yapılmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ). Mamografi tetkiki yaptırma durumları ile benign meme hastalığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise, olgularda benign meme hastalığı olanlardan %64,9'unun daha önceden mamografi tetkiki yaptırdığı, kontrollerden benign meme hastalığı olanlardan ise %46,7'sinin daha önceden mamografi tetkiki yaptırdığı saptanmıştır. Her iki grup arasında benign meme hastalığı olması durumunda mamografi tetkiki yaptırma durumları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ve farkı yaratan grubun kontrol grubunda, benign meme hastalığı olan ve önceden mamografi çektiren gruba ait olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.32. Olgu ve kontrollerin iyi huylu meme hastalığı olma durumuna göre KKMM yapma durumu, sıklığı ve mamografi tetkiki yaptırma durumu**

	Olgu		Kontrol		Test İstatistiği	p Değeri
	Benign meme hastalığı	Benign meme hastalığı	Benign meme hastalığı	Benign meme hastalığı		
	Var n(%)	Yok n(%)	Var n(%)	Yok n(%)		
<b>KKMM</b>						
Yapanlar	31(83,8)	59(50,9)	11(73,3)	33(23,9)		
Yapmayanlar	6(16,2)	57(49,1)	4(26,7)	105(76,1)	$\chi^2=28,093$	0,000
<b>KKMM sıklığı*</b>						
Aklına geldikçe	25(80,6)	50(84,7)	11(100,0)	30(90,9)		
Her banyoda	5(16,2)	8(13,6)	-	3(9,1)		
Her ay	1(3,2)	1(1,7)	-	-	$\chi^2=2,748$	0,253
<b>Mamografi</b>						
Hiç	3(8,1)	9(7,8)	4(26,7)	100(72,5)		
Sadece bir kez	10(27,0)	82(70,7)	4(26,6)	20(14,5)		
Daha önceden	24(64,9)	25(21,5)	7(46,7)	18(13,0)	$\chi^2=14,814$	0,001
<b>Toplam</b>	<b>37</b>	<b>116</b>	<b>15</b>	<b>138</b>		

\*Sadece KKMM yapanlar analize alındı.

#### 4.4. İLERİ ANALİZ

Tek değişkenli analiz yöntemleri ile bulunan risk faktörlerinin birlikte bulunduğu koşullarda meme kanserini nasıl etkilediğini saptamak için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Meme kanseri için risk faktörü olarak bulunan değişkenler ve risk faktörü olarak bulunmayıp literatürde etkisi gösterilmiş olan değişkenlerden, yaş, kişi başı gelir, medeni durum, çalışma durumu (ev kadını-beyaz yakalı-mavi yakalı), menarş yaşı (12 yaşın altında ile 12 yaş ve üzerinde olma durumu), menstrüel sürenin sıklığı (28 günden kısa ile 28 gün ve üzerinde olarak), menstrüel siklusun uzunluğu (5 günden kısa ile 5 gün ve üzerinde olma durumu), ilk gebeliğin sonlanma şekli (vajinal doğum-sezaryen, düşük-kürtaj ile doğum yapmayanlar), ilk bebeğin cinsiyeti (erkek-kadın), ilk term gebelik yaşı, toplam emzirme süresi, toplam doğum sayısı, toplam kürtaj sayısı, oral kontraseptif kullanma öyküsü, enjektabl kontraseptiflerin kullanma öyküsü, infertilite için ilaç kullanma öyküsü, hormon replasman tedavisi kullanma öyküsü, VKİ (vücut kitle indeksi,  $<25.0 \text{ kg/m}^2$  ile  $\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$ ), 30 yaşına kadar spor yapma durumu (yapan-yapmayan), kilo alımı, vardiyalı çalışma durumu (çalışan-çalışmayan), doğurgan olunan yıllar, ilk term gebelik ile menarş arası süre (yıl), gece yatma zamanı (saat 24:00 ve öncesinde yatanlar ile 24:00'ten sonra yatanlar), uykusuzluk olma durumu modele sokuldu.

Analizin yapılan teknik değerlendirilmesinde, yalnızca a sabitine dayanan -2 Log Likelihood değeri 390,203'ten, bağımsız değişkenlerin katılmasıyla -2 Log Likelihood değeri 324,475'e düşmüştür. Bu azalma ki-kare analizi sonucuna göre anlamlı derecede olup, model uyumunun bağımsız değişkenlerinde katılımı ile anlamlı düzeyde arttığı görülmektedir. Modelin Nagelkerke R kare değeri 0,371 saptanmış olup, bu model bağımlı değişkenin nedenlerini % 37 oranında açıklayabilmektedir. Öngörme oranı sonuçlarına göre kurduğumuz model popülasyonumuzun meme kanseri olma durumlarını % 73 oranında doğru öngörmektedir. Analiz sonucuna göre meme kanseri olma riskini infertilite ilaçları kullanmanın, vardiyalı çalışmanın, gece yatış zamanının 24:00'ten sonra olmasının, uykusuzluk olmasının, ilk bebeğin cinsiyetinin erkek olmasının, doğurgan olunan sürenin (yıl) ve ilk term gebelik ile menarş arasındaki sürenin (yıl) artırdığı saptanmıştır. Analiz sonucunda anlamlı bulunan değişkenler Tablo 4.33'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.33. Olgu ve kontrollerin lojistik regresyon sonuçları**

Değişkenler	B	p değeri	OR	%95 Güven Aralığı	
				En alt	En üst
İnfertilite için ilaç kullanımı	1,386	0,038	3,99	1,08	14,83
Gece yatma zamanı 24:00'ten sonra	1,168	0,002	3,22	1,53	6,74
Uykusuzluk	0,845	0,012	2,33	1,20	4,50
İlk bebeğin cinsiyetinin erkek olması	0,663	0,035	1,94	1,05	3,60
Doğurgan olunan süre (yıl)	0,088	0,015	1,09	1,02	1,18
İlk term gebelik ile menarş arası süre (yıl)	0,268	0,037	1,31	1,02	1,68
Vardiyalı çalışma durumu	1,972	0,031	7,18	1,19	43,17

## 5.TARTIŞMA

Meme kanseri, kadın kanserleri arasında görülen en sık kanser olması ve etiyolojisinde hala bilinmeyen pek çok risk faktörü bulunması nedeniyle kadın sağlığı açısından önemlidir. Diğer yandan, risk faktörlerinin tam olarak tanımlanmamış olması, korunmayı da güçleştirmektedir. Meme kanserinin latent döneminin uzun olması nedeniyle, diğer uzun latent dönemli tüm hastalıklarda da tercih edildiği gibi olgu kontrol çalışması planlanmıştır. Ancak meme kanseri hem genetik risk faktörleri olduğu düşünülen, hem de memenin gelişimindeki bazı hassas dönemlerin olduğu düşünülen bir hastalık olduğu için, bu faktörleri kontrol edebilmek için sağlıklı kız kardeşler kontrol grubu olarak alınmıştır.

Olgu kontrol çalışmalarında geriye dönük inceleme yapıldığı için, etkenin mi önce yoksa hastalığın mı önce ortaya çıktığını kanıtlamak zordur. Olgular, hastalığın tanısı konulduktan sonra kendi durumları ile ilgili olarak geçmişte yaptıklarını sorgulayarak, risk faktörleri ile ilgili durumlarını fazla bildirebilirken, kontroller ise hafıza faktörü nedeniyle geçmişteki maruziyetleri ile ilgili eksik bildirimlerde bulunabilirler. Bu durum olgu-kontrol çalışmalarının kısıtlılığı iken, aynı anda birden çok faktörün sorgulanarak riskli olabileceklerin bulunması ve ileride yapılacak çalışmaları yönlendirmesi de olgu kontrol çalışmalarının güçlü yönlerindedir.

Kız kardeşlerin kontrol grubu olarak alınmasıyla, genetik faktörlerle birlikte, benzer intrauterin ortam, benzer puberte, benzer çocukluk çağındaki çevresel koşullar sağlanırken, olgu ve kontroller arasında çocukluk-adölesan dönemde benzer SED’de kontrol edilerek, ailelerin kız çocuklarına verdiği önem, dolayısıyla öğrenim durumlarının benzer olmasını sağlayarak buna bağlı olabilecek karıştırıcı faktörler engellenmiştir. Ayrıca kontrol grubu olarak kız kardeşleri almanın, bu kız kardeşlerin doğurganlık özelliklerinin ve emzirme paternlerinin de benzer olabilmesini sağlamaktadır. Bu durumda da, emzirme gibi, doğum sayısı gibi meme kanseri açısından koruyucu olduğu ileri sürülen faktörlerin aşırı eşleştirilmeye bağlı olarak etkisi görülmeyebilmektedir.

Meme kanseri çevresel risk faktörlerinin incelendiği bu araştırmada; tek değişkenli yapılan analiz sonuçlarına göre menarş yaşının 12 yaşından önce olması, doğurgan olunan sürenin 20 yıl ve üzerinde olması, menarş ile ilk term gebelik arası sürenin 10 yıl ve üzerinde olması, ilk term doğum yaşının 30 yaş ve üzerinde olması, ilk gebeliğinin düşük veya kürtajla sonlanması, ilk bebeğinin cinsiyetinin erkek olması, kürtaj sayısının iki ve

üzerinde olması, menopoz yaşının 50 yaşından sonra olması, hormonal kontraseptif yöntemlerin kullanımı, infertilite için ilaç kullanımı, HRT kullanımı, sigara kullanımı, vardiyalı çalışma, gece yatma zamanının saat:24.00'ten sonra olması, günlük uyku süresi altı saat ve altında veya dokuz saat ve üzerinde olması, uykusuzluk, uykuya dalamama, sık uyanma, benign meme hastalığı olması, önceden meme biyopsisi yaptırmış olması ve önceden mamografi çektiği olmasının meme kanserini etkilediği bulunmuştur. Anlamlı bulunan değişkenler ve literatürde etkisi olduğu belirtilen etmenlerden oluşturulan lojistik regresyon modelinde ise meme kanseri olma riskinin; sadece infertilite ilaçları kullanma, gece yatma zamanının saat: 24.00'ten sonra olması, uykusuzluk olması, doğurgan olunan süre, ilk bebeğin cinsiyetinin erkek olması, vardiyalı çalışma ve menarş ile ilk term gebelik arasındaki süre ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve tüm kadın kanserlerinin yaklaşık %23'ünü oluşturmaktadır.<sup>12</sup> Meme kanseri insidansı yıllar içinde giderek artmasına rağmen, en belirgin artış önceden insidansın düşük olduğu gelişmekte olan ülkelere aittir. İnsidans artışı dünya genelinde tüm ülkelere görülmesine karşılık, meme kanserine bağlı mortalite gelişmiş ülkelere azalırken, gelişmekte olan ülkelere artmıştır.<sup>1</sup> Meme kanserinin risk faktörlerinin belirlenerek, ortadan kaldırılması meme kanserine bağlı hastalık yükünü azaltacaktır.

Belli bazı kanserler dışında, kalıtsal faktörler tüm kanser vakalarının çok azının etiolojisinden sorumludur. Kalıtsal faktörler varlığında gelişen kanserler, genellikle daha erken yaşta ortaya çıkmakta; ailede birden çok kişide görülmektedir. İkiz kardeşler monozigot olduğunda aynı genetik yapıyı, dizigot olduğunda ise %50 genetik yapıyı ve intrauterin ortamı paylaşmaktadır. İkizlerde yapılan çalışmalar sonucunda, ailesel veya herediter faktörlerin birçok kanser için riski artırdığı bulunsun da, her iki kardeşte de aynı kanser türünün görülme olasılığının sadece %10 olduğu tespit edilmiştir.<sup>8</sup>

Genetik faktörlerin meme kanseri üzerine etkisi bilinmesine rağmen, kadınlarda görülen meme kanserlerinin %70'inden fazlasını sporadik olgular oluşturmaktadır.<sup>34</sup> İkizlerle yapılan kohort çalışmalarının derlendiği bir çalışmada kolorektal kanserler, meme kanseri ve prostat kanseri için genetik faktörlerin etkisinin %27-42 arasında olduğu, dolayısıyla kanserlerde çevresel etkenlerin en önemli risk faktörü olduğu belirtilmiştir.<sup>8</sup> İsveç'te yapılan bir çalışmada eş zamanlı meme kanseri olan 12 monozigotik ikizden sadece ikisinde BRCA2 mutasyonu görülürken, hiçbirinde BRCA1 mutasyonu

görülmemiştir.<sup>8</sup> Genetik faktörlerin çevresel faktörlerle ilişkisinin incelendiği araştırmalarda, bir kanser geninin çevresel faktörler olmadan aktive olmayabileceği belirtilmiştir.<sup>8,117</sup> Multifaktöryel bir hastalık olan meme kanseri olgularında çevresel risk faktörlerinin önemi düşünülerek, bu çevresel risk faktörlerini saptamayı amaçlayarak bu çalışma planlanmıştır. Genetik olarak benzer olmasa da, kalıtsal faktörleri dışlamak, meme gelişimi açısından üç önemli dönemden ikisi olan prenatal dönem ve peripubertal dönemin özelliklerini kontrol altına alabilmek için meme kanseri olguları, kendi sağlıklı kız kardeşleri ile eşleştirilerek kontrol grubu olarak alınmıştır.

## **5.1. Araştırmaya Katılanların Özellikleri**

### **5.1.1 Sosyoekonomik ve Sosyodemografik Özellikleri**

Çalışmamızda olguların yaş ortalaması  $50,87 \pm 10,75$ , kontrollerin yaş ortalaması ise  $48,91 \pm 11,76$  yıl olarak saptanmıştır. Olgu ve kontrollerin yaşlarını onarlı yaş gruplarına ayırdığımızda en fazla olgunun 40-49 yaş arasında olduğu saptanmıştır. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun istatistik verilerine göre ülkemizdeki tüm yaş grupları içinde %23,4 olan meme kanseri, en sık 25-49 yaş grubu kadınlarda görülmektedir (%34,4).<sup>6</sup> Yine olguları 55 yaşın altındaki ile 55 yaş ve üzerindeki kadınlar olarak iki gruba ayırdığımızda, olgu grubunun %63,4'ünün 55 yaşın altındaki kadınlardan oluştuğu tespit edilmiştir. Bu bulgulara benzer olarak Ege Üniversitesi'nde 3897 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada olguların en sık 45-49 yaş arasında, ikinci sıklıkta ise 40-44 yaş arasında olduğu saptanmıştır.<sup>118</sup> Bu veriler menopoza kadar yaşla birlikte meme kanseri riskinin arttığını gösteren diğer çalışmalarla benzerdir.<sup>14,15,37</sup> Ülkeler arasında meme kanseri olgularının ortalama görülme yaşı farklı olabilmektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada, Çinli kadınların Avrupa Birliği'nde yaşayan kadınlara göre veya Amerikalı kadınlara göre ortalama 10 yaş daha erken meme kanserine yakalandığı tespit edilmiştir.<sup>119</sup>

Araştırmamızda olguların % 76,5'inin, kontrollerin ise %79,1'inin evli olduğu tespit edilmiştir. Olgu ve kontrollerin medeni durumları hem hastalığın patogenezinin sorumlu olduğu düşünülen doğurganlık özellikleri bakımından hem de ikincil korunma metodlarını kullanma açısından önemlidir. Çalışmamızda boşanmış ve ayrı yaşayanlar olgularda daha fazla olmasına rağmen, hiç evlenmemişler kontrollerde daha fazla olarak tespit edilmiştir. Bir çalışmada boşanma, eşinin ölümü, finansal kayıp gibi stresli durumların meme kanseri riski ile ilişkisi değerlendirilmiş ve sadece eşinin ölümünün meme kanseri riskini artırdığı tespit edilmiştir.<sup>120</sup> Olguların sağlık güvenceleri

incelendiğinde %67,3'ünün 4/a (SSK), %15,6'sının 4/c (Emekli Sandığı) ve kontrollerin %62,1'inin 4/a (SSK), %18,3'ünün 4/c (Emekli Sandığı) olduğu saptanmıştır. Olguların ve kontrollerin sağlık güvencesi açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasına rağmen, 4/a sağlık güvencesi olanların her iki grupta da fazla olması olgu ve kontrollerin SED'lerinin düşük olduğunu, dolayısıyla erken tarama yöntemlerini kullanmama durumlarını göstermesi açısından önemlidir. Özmen ve ark.<sup>121</sup> sağlık güvencesi 4/c (Emekli Sandığı) olanların, sağlık güvencesi olmayanlara göre mamografiyi iki kat daha fazla yaptırdıklarını tespit etmişlerdir.

Olguların ve kontrollerin ikamet ettikleri iller değerlendirildiğinde, olguların %74,5'i kontrollerin ise %52,9'u Kocaeli'de ikamet etmektedir. Olguların %60,1'inin, kontrollerin ise %66,0'sının ilköğretim mezunu veya okur-yazar veya okur-yazar olmayan grupta olduğu tespit edilmiştir. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2013 (TNSA 2013) raporuna göre Türkiye'de eğitimi olmayan/ilköğretim bitirmemiş kadınlar %12,0 iken, ilköğretim bitirdiğini belirtenler ise %34,6 olarak bildirilmiştir.<sup>122</sup> Araştırmamızda olguların %17,6'sı, kontrollerin ise %13,1'i ücretli bir işte çalışmakta olduklarını belirtmişlerdir. TNSA 2013 raporuna göre kadınların %31,1'i ücretli veya ücretsiz olarak halen çalışmakta olduğunu belirtmişlerdir.<sup>122</sup>

Araştırmamızda olguların hanehalkı nüfusu ortalama  $3,21 \pm 1,37$  kişi, kontrollerin hanehalkı nüfusu ise  $3,21 \pm 1,21$  kişi olarak saptanmıştır. TNSA 2013 raporuna göre Türkiye'de hanehalkı ortalama büyüklüğü kentte 3,6, kırdaki ise 3,9 kadardır.<sup>122</sup> Bizim araştırmamızda hanehalkı büyüklüğü TNSA 2013 raporundan daha küçüktür. Hanenin aylık geliri olgularda ortalama  $2056,47 \pm 1388,54$  TL iken, kontrollerde ortalama  $1952,03 \pm 1106,83$  TL'dir. Ortalama kişi başı gelir olgularda  $705,21 \pm 434,15$  TL, kontrollerde ise  $685,11 \pm 500,43$  TL'dir. Hanehalkı geliri ile ilgili olarak Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK)'nin 2013'te yaptığı "Gelir ve Yaşam Koşulları Araştırması, 2013" raporuna göre Türkiye'de hanehalkı başına düşen ortalama yıllık kullanılabilir gelir  $29,479$  TL'dir.<sup>123</sup> TNSA 2013 raporunda hanenin aylık gelir ve giderlerinin sorgulanmadığı, hanehalkının refah düzeyinin dayanıklı tüketim mallarının mülkiyeti sorgulanarak belirlendiği raporda kırdaki refah düzeyi en düşük ile düşük hanelerin olduğu, hanehalkı refah düzeyi yüksek olanların ise daha çok kentlerde olduğu belirtilmiştir.<sup>122</sup>

Olguların %40,5'inde herhangi bir kronik hastalık olduğu, kontrollerin ise %39,9'unda herhangi bir kronik hastalık olduğu saptandı. Kronik hastalığı olma durumları

açısından olgu ve kontroller arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bazı çalışmalarda DM ve insülin rezistansının overden steroid hormonlarının üretimini artırıp, karaciğerden üretilen SHBG miktarını azaltarak meme kanserine sebep olduğu ileri sürülmüştür.<sup>124</sup> Bunun yanında bu hastalıkların kronik enflamasyona sebep olarak enflamatuar sitokinler yolu ile kansere sebep olacağı belirtilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda da, DM ile kanser arasındaki ilişkinin BKİ'e veya kullanılan ilaçlara bağlı olabileceği belirtilmiştir.<sup>125</sup> Çalışmamızda hem DM varlığı, hem de sürekli kullanılan ilaç bakımından olgu ve kontroller arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durumun sebebi olarak çalışmamızda kız kardeşleri almanın aşırı benzerleştirmeye bağlı olarak (*overmatching*), var olan ilişkiyi engellediği düşünülmektedir.

### 5.1.2. Olguların Klinik ve Patolojik Özellikleri

Çalışmamızda olguların %82,4'ünün patolojisi invaziv duktal meme kanseri, %10,5'inin patolojisi ise invaziv lobüler meme kanseri olarak saptanmıştır. Özmen ve ark.'nın<sup>126</sup> 13.420 meme kanseri olgusunda yaptıkları çalışmasında olguların %79'unun invaziv duktal kanser, %7,4'ünün ise invaziv lobüler kanser olduğu bildirilmiştir. Olguların tanı anındaki evrelere bakıldığında, olguların %29,4'ü Evre 1, %58,8'i Evre 2 ve %11,8'i ise Evre 3 olduğu tespit edilmiştir. Özmen ve ark.'nın<sup>126</sup> çalışmasında da, çalışmamızla benzer olarak olguların çoğunun (%54'ünün) Evre 2 olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada histolojik derecelere bakıldığında, olguların %5'inin derece 1, %45'inin derece 2 ve %50'sinin derece 3 olduğu belirtilirken, araştırmamızda olguların %30,1'inin derece 1, %45,1'inin derece 2 ve %22,9'unun ise derece 3 olduğu saptanmıştır. Araştırmamızda olguların %60,8'ine mastektomi yapıldığı tespit edilmiştir. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılan bir retrospektif çalışmada olguların %76,6'sının invaziv duktal meme kanseri olduğu ve olguların çoğuna (%66) MKC yapıldığı belirtilmiştir.<sup>127</sup> Yapılan çalışmalarda uygun hastalara yapıldığında MKC'nin mastektomiden daha az yan etkileri olduğu ve sağkalıma etkisinin mastektomi ile aynı olduğunu göstermiştir.<sup>127,128</sup> Evrelere göre yapılan cerrahi yöntemlere bakıldığında, sadece Evre 1'deki olguların çoğuna MKC'nin uygulandığı, diğer tüm evrelerde ise mastektominin çoğunlukla uygulandığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak mastektominin daha fazla uygulandığı tespit edilmiş ve bunun nedeni olarak hastaların evrelerinin uygunluğu dışında, MKC sonrası tedavi süreçlerine hasta uyumunun da göz önüne alındığı düşünülmüştür. Olguların tümör lokalizasyonuna bakıldığında



literatürle benzer olarak, en sık sol meme ve üst dış kadranda tümörün bulunduğu tespit edilmiştir.<sup>127</sup> Olguların hormon reseptör durumu incelendiğinde, tüm evrelerde ER+, PR+ ile c-erb 2 durumu negatif olanların çoğunlukta olduğu tespit edilmiştir. Üçlü negatif meme kanserinin ise sadece 21 olguda olduğu ve ileri evrelerde daha fazla oranda olduğu tespit edilmiştir. Üçlü negatif meme kanseri ile ilgili olarak ülkemizde yapılan bir çalışmada, olguların %14,9'unun üçlü negatif meme kanseri olduğu ve ileri evrelerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir.<sup>129</sup>

## **5.2. Olgu ve Kontrollerin Risk Faktörleri**

### **5.2.1. Doğurganlık Özellikleri ve Hormonal Faktörler**

Menarş yaşının her bir yıl öne gelmesiyle, meme kanseri riskinin %4 arttığı belirtilmektedir.<sup>130</sup> Menarş yaşının erken olması ile ovuluar sikluslarla geçen süre artmakta ve meme epitelinin hormonlara maruziyetini artırarak, meme kanseri gelişimi için ortam oluşturmaktadır.<sup>36</sup> Menarş yaşı, çalışılan topluma, ırka veya beslenme düzeyine bağlı olarak değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde beslenmenin iyileşmesiyle 1800'lerden 1950'lere kadar menarş yaşının giderek düştüğü, ülkeler arasındaki meme kanserindeki insidans farklılıklarının bir kısmının menarş yaşındaki farklılığa bağlı olduğu ileri sürülmektedir.<sup>106</sup> Erken menarş etkileyen prenatal ve infant dönemindeki maruziyetlerin değerlendirildiği bir çalışmada, adölesan anne çocuğu olmanın, ilk doğum olmanın, düşük doğum ağırlıklı doğmanın, gebeliği sırasında annenin çeşitli hastalıklar (DM, hipertansif hastalıklar gibi) geçirmesinin çocuğun erken menarş yaşı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.<sup>106</sup> Amerikalılarda Japonlara göre daha erken menarş görülürken, Afrikalılarda da Amerikalılara göre daha erken menarş görülmektedir. Bazı çalışmalarda bizim bulgularımızdaki gibi menarş yaşı olgularda, kontrollere göre daha erken iken<sup>131</sup>, bazı çalışmalarda ise menarş yaşı olgu ve kontrollerde birbirine benzer olarak bulunmuştur.<sup>57,132</sup> Literatürde meme kanseri olgularında erken menarş ile meme kanserinin derecesinin ve lenf nodu tutulumunun artarak, prognoz ve sağkalım üzerine olumsuz etkisinin olduğu da bildirilmiştir.<sup>133</sup> Araştırmamızda olgularda menarş yaşı (13,25±1,43 yıl) kontrollere göre (13,73±1,08 yıl) daha erken olarak bulunmuş olmasına karşın, bu ilişki ileri analizde ortaya çıkmamıştır.

Literatürde menstruasyon özelliklerinin meme kanseri ile ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Afrika Amerikan kadınlarda yapılan bir çalışmada menstrüel siklusun 28 gün ve daha uzun aralıklarla olması meme kanseri için koruyucu bir faktör

olarak tespit edilmiştir.<sup>134</sup> Ancak literatürde menstrüel siklus sıklığının meme kanseri için risk faktörü olmadığını bildiren yayınlar da vardır.<sup>133,135</sup> Bu çalışmada olgularda ve kontrollerde mens sıklığının ortalaması karşılaştırıldığında, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, mens sıklığı 28 günden daha kısa ile 28 gün ve daha uzun olarak gruplandırıldığında ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Olgu ve kontrollerin menstrüel kanama süresi karşılaştırıldığında, olguların mens siklusunun uzunluğunun kontrollerden daha uzun olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olduğu tespit edilmiştir. Menstrüel siklusun uzunluğu beş günden kısa ile beş gün ve üzerinde olarak gruplandırıldığında ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Menstrüel siklusun uzunluğu ile ilgili bulgular literatürle uyumlu bulunmuştur.<sup>134</sup>

Prenatal dönem, peripubertal dönem ve gebelik döneminin meme gelişimi için kritik önemli dönemler olduğu bilinmektedir.<sup>34</sup> İnsan meme dokusunun intrauterin 12-14 gestasyonel haftalarda başladığı, bu dönemde başlayan meme gelişiminde meme duktusları oluşmaya başladığı bildirilmektedir. Peripubertal dönemde ise, meme bezlerinde proliferasyon başlar (*terminal end buds*). Gebelik döneminde meme bezlerinde laktasyona hazırlık ile meme gelişimi tamamlanmış olur. Bu dönemlerden menarş yaşı ile ilk term gebelik arasındaki süre hem meme epitelinin karsinojenlere hassasiyeti bakımından hem de toplam siklus sayısı bakımından önemlidir.<sup>35,36</sup> Bu sürenin uzaması ile birlikte meme kanseri riskinin arttığı bilinmektedir. Çalışmamızda menarş yaşı ile ilk term gebelik yaşı arası sürenin olgularda kontrollere göre daha uzun olduğu (sırasıyla  $11,87 \pm 7,73$  ve  $10,11 \pm 7,49$  yıl), 10 yılda ve daha fazla olmasının meme kanseri riskini 2,16 kat artırdığı saptanmıştır. Bu dönemin 10 yıl ve üzerinde olduğu kadınlarda, bu dönemde kullanılan alkolün riski artırdığı, menarş ile ilk term gebelik arasının 10 yıldan kısa süreli olduğu kadınlarda ise riski değiştirmediği bir araştırmada saptanmıştır.<sup>35</sup> On Avrupa ülkesinde yapılan bir kohort çalışmasında, menarş ile ilk term gebelik yaşı arasındaki sürenin özellikle hormon reseptör pozitif tümörler için risk faktörü olduğu bildirilmiştir.<sup>136</sup> Araştırmamızdaki menarş yaşı ile ilk term gebelik yaşı arasındaki sürenin meme kanseri arasındaki bulgular literatürle uyumlu bulunmuştur.<sup>136</sup>

Doğurgan olunan süre de benzer şekilde olgularda kontrollere göre daha uzun olarak saptanmıştır (sırasıyla  $31,58 \pm 5,83$  ve  $29,33 \pm 5,96$  yıl). Doğurgan olunan süre,

geçirilen toplam siklus sayısı ile ilişkilidir ve meme kanseri açısından bu sürenin uzun olması literatürde risk faktörü olarak bildirilmiştir.<sup>36</sup> Çalışmamızda tek değişkenli analizlerde bu süre 20 yıldan kısa olanlar ile 20 yıl ve üzerinde olanlar olarak ayrıldığında, doğurgan olunan süre 20 yıl ve daha fazla olduğunda meme kanseri riskinin 4,25 kat artırdığı, çok değişkenli analizde ise her bir yıllık artışın, söz konusu riski 1,09 kat artırdığı bulunmuştur. Düzenli siklusları olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, toplam menstrüel siklus sayısının artması ile meme kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir.<sup>137</sup> Almeida ve ark.'nın<sup>131</sup> yapmış olduğu çalışmada benzer şekilde doğurgan olunan sürenin meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir.

İlk gebeliğin term doğum ile sonlanması meme epitel hücrelerin farklılaşmasını sağlaması açısından önemlidir.<sup>138</sup> Gebeliğin ilk aylarında meme epitelinde başlayan yoğun proliferasyon, gebeliğin ileri dönemlerinde *human chorionic gonadotropin* (hCG) ve *humanplacental lactogen* (hPL) etkisi ile, laktasyona hazırlık için farklılaşmaya dönüşür. Bu farklılaşma olmadan gebeliğin terminasyonunun meme kanseri riskini artırdığı öne sürülmüştür.<sup>43,45</sup> Bu nedenle ilk term doğumun erken yaşta gerçekleşmesi kadar, ilk gebeliğin terme ulaşması da önemlidir. Özmen ve ark.'nın<sup>23</sup> yaptığı bir olgu-kontrol çalışmasında da olgu ve kontrollerin çoğu 25 yaşının altında ilk doğumunu gerçekleştirmiştir. Ülkeler arasında ilk term doğum yaşları açısından farklılık olabilmektedir. İran'da yapılan bir olgu kontrol çalışmasında, ilk term gebelik yaşının olgularda ortalama  $20,52 \pm 4,98$  yıl ve kontrollerde ise  $20,11 \pm 3,79$  yıl olduğu tespit edilmiştir.<sup>139</sup> Başka bir olgu kontrol çalışmasında da, ilk term gebelik yaşı açısından olgu ve kontroller arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.<sup>57</sup> Literatürde ilk term doğum yaşı için belirlenen yaş sınırı 30 yaştır.<sup>24</sup> İlk term gebelik yaşını 30 yaşın altında ile 30 yaş ve üzerinde olarak ayırdığımızda, 30 yaş ve üzerinde ilk term gebeliği olanların meme kanseri riskinin 5,61 kat artırdığı tespit edilmiş olmasına karşın bu ilişki çok değişkenli analizde gözlenmemiştir. Çalışmamızda olgu ve kontrollerin çoğu 30 yaşından önce doğum yapmıştır. Evlenme yaşının erken olduğu gelişmekte olan İran, Türkiye gibi ülkelerde, ilk term gebelik yaşının olgularda ve kontrollerde 30 yaşından önce olması beklenen bir durumdur. Hindistan'da Varughese ve ark.'nın<sup>140</sup> ve İran'da Veisy ve ark.'nın<sup>141</sup> yaptıkları çalışmalarında olguların çoğu ilk doğumlarını 30 yaşından önce gerçekleştirdiğini bildirmişlerdir. Amerika'da yapılan bir çalışmada da olguların çoğunun doğumunu 30 yaşından önce yaptığı bildirilmiştir.<sup>142</sup> Andrieu ve ark.<sup>138</sup> 30 yaşından sonra

doğum yapmanın meme kanseri için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise olgu ve kontrollerin ilk term gebelik yaşları arasında fark olmadığı saptanmıştır.<sup>57,139</sup>

Olgu ve kontrollerin ilk gebeliklerinin sonlanmasına bakıldığında olguların ve kontrollerin çoğunun ilk gebeliklerinin doğum ile sonlandığı, ancak düşük ve kürtaj ile sonlanan gebeliklerin olgu grubunda daha fazla olduğu saptanmıştır. İlk gebeliğin terme ulaşması ile meme epitel hücrelerinin farklılaşması tamamlanmakta ve karsinojenlere dirençli hale gelmektedir. İlk gebeliğin terme ulaşmadan sonlanması ile meme kanseri riskinin arttığını bildirenler yanında<sup>40,44,143,42,138</sup>, artmadığını belirtenler de vardır.<sup>144</sup> Çalışmamızda ilk gebeliğin düşük veya kürtaj ile sonlanmasının meme kanseri riskini 2,88 kat artırdığı ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (%95 GA: 1,17-7,10).

İlk bebeğin cinsiyeti açısından olgu ve kontroller karşılaştırıldığında, olgu grubunda daha çok erkek bebeklerin olduğu saptanmıştır ve ilk bebeğin cinsiyetinin erkek olması meme kanseri açısından risk faktörü olarak bulunmuştur (OR:2,39, %95 GA:1,45-3,96). Literatürde ilk bebeğin cinsiyetinin erkek olması durumunda sağkalımın azaldığını belirtenler yanında<sup>145</sup>, ilk bebeğin cinsiyeti ile bu durumun değişmediğini savunanlar da vardır.<sup>146,147</sup> Ayrıca literatürde de gebeliğinde preeklampsi geçirenlerin meme kanseri riskinin daha az olduğu, bunun bir sebebinin androjen seviyelerinin yüksekliği ve östrojen-progesteron seviyelerinin düşüklüğüne veya diğer sebebin fetusun cinsiyetine bağlı olabileceği öne sürülmüştür. İlk gebeliğinde preeklampsi geçiren kadınların incelendiği bir çalışmada, erkek bebek doğuran kadınların meme kanseri riskinin azaldığı bildirilmiştir.<sup>148</sup> Kadınların erkek çocuk doğurmalarının meme kanseri riskini azaltmalarının, erkek fetusun olması ile alfa-fetoprotein seviyesinin ve SHBG seviyesinin artmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür.<sup>149</sup> Araştırmamızda literatürden farklı olarak ilk çocuğun erkek olmasının risk faktörü olarak bulunması, toplumumuzun erkek çocuğu daha fazla istemesine, dolayısıyla ilk çocuğu kız olanların doğurganlığının yüksek olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Araştırmamızda toplam spontan düşük yapanların sayısı olgu ve kontrol grubunda benzer olmasına karşın, kürtaj yaptığını belirten olgu sayısı, kontrollerden fazla bulunmuştur. Tek değişkenli analizlerde, iki ve daha fazla kürtaj yaptırmanın meme kanseri riskini 3,88 kat artırdığı saptanmıştır (%95 GA:1,29-14,00). Literatürde kürtaj ile meme kanseri arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır.<sup>44</sup> Ancak kürtaj ile ilgili olarak toplumda suçluluk duygusunun yaratılması nedeniyle bildirimde hatalar (daha

çok eksik bildirim-*underreporting*) olabilmektedir ve varolan ilişkiyi gizleyebilmektedir. Kürtaj sayısının fazla olduğu Çin’de yapılan çalışmalarda kürtajın meme kanserine sebep olduğunu bildirenler yanında<sup>44</sup>, risk faktörü olmadığını bildiren yayınlar da vardır.<sup>43</sup>

Çalışmamızda olgu ve kontroller arasında yaptıkları toplam doğum sayısı ile meme kanseri arasında ilişki saptanmamıştır ve bu durum olgu ve kontrollerin kardeş olmaları nedeniyle benzer doğum paternine sahip olmalarına bağlanmıştır. Jordan ve ark.’nın<sup>150</sup> yaptıkları olgu-kontrol çalışmasında da doğum sayısının olgu ve kontroller arasında farklı olmadığı bildirilmiştir. Shema ve ark.’nın<sup>40</sup> yaptığı olgu-kontrol çalışmasında ise, olguların ortalama 2,53±1,52 doğum, kontrollerin ise 3,12±1,97 doğum yaptıkları tespit edilmiştir. Araştırmamızda olgular ve kontroller hem ortalama emzirme süreleri açısından, hem de emzirme durumları açısından karşılaştırıldığında, her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Emzirmenin birçok çalışmada meme kanserine karşı koruyucu faktörlerden biri olduğu bildirilmesine<sup>40,151</sup> rağmen, bazı araştırmalarda olgu ve kontrol grubu arasında fark tesbit edilmemiş<sup>150,152</sup>, hatta bir araştırmada emzirme meme kanseri için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir.<sup>153</sup> Araştırmamızda hem doğum sayısının, hem emzirme süresinin olgu grubu ve kontrol grubu arasında farklı olarak tespit edilmemesi, olgu ve kontrollerin aynı ailede, çevrede yetişerek, aynı kültürü almasına, yani aşırı eşleştirmeye (*overmatching*) bağlı olduğu düşünülmektedir.

Meme kanseri riski menopoza kadar yaşla birlikte artmaktadır ve menopoz yaşının her bir yıl gecikmesi ile meme kanseri riski yaklaşık olarak %3 artmaktadır.<sup>130</sup> Çalışmamızda olgu grubunda premenopozal dönemde olduğunu belirten kadınlar %43,1, kontrol grubunda ise %49,7’dir. Menopoz döneminde olanların yaş dağılımı değerlendirildiğinde, olgu grubunun %21,9’u 50 yaşından sonra menopoza girdiğini belirtirken, kontrol grubunun % 7,8’i 50 yaşından sonra menopoza girdiğini bildirmiştir ve bu durum meme kanseri riskini 3,3 kat artırmaktadır (%95 GA:1,24-8,77). İran’da yapılan bir olgu-kontrol çalışmasında da, kontrollerin çoğu premenopozal dönemde iken, 50 yaşından sonra menopoza girenlerin ise olgu grubunda daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>141</sup> Menopoza doğal olarak erken yaşta girmenin veya suni olarak cerrahi veya medikal olarak *luteinizing hormone releasing hormone (LHRH)* agonistleri ile hormon üretiminin durdurulması ile meme kanseri riskinin azaldığı bilinmektedir. Bir çalışmada, 10 yıl boyunca yüksek doz LHRH agonisti ile düşük doz (0.625 mg konjuge östrojen) östrojen birlikte verildiğinde, meme kanseri riskinin %50 azalacağı öne sürülmektedir.<sup>154</sup> Menopoz

yaşının gecikmesi ile artan meme kanseri riski, hormon replasman tedavisi kullanımı ile de artmaktadır. IARC 2005 yılında OKS ile birlikte kombine HRT'yi de Grup 1 karsinojen olarak sınıflandırmıştır.<sup>155</sup> Olgularda ve kontrollerde HRT kullanma sıklığı az olmasına rağmen, olgularda HRT kullananlar (n=9,%10,3), kontrollere göre (n=2, %2,6) daha fazla oranda idi. HRT kullanmanın, meme kanseri riskini 4,32 kat artırdığı tespit edilmiştir (%95 GA: 0,90-20,68). Menopozla birlikte kadınlığın, gençliğin ve çekiciliğin bittiği; hormon replasman tedavisi ile bu durumun ömür boyu süreceği ileri sürülerek 1910'larda kullanılmaya başlanılan HRT'nin, meme kanseri riskini artırdığının açıklandığı 2002'den sonra HRT kullanımı dünyada genel olarak azalmıştır.<sup>45</sup> İsrail'de yapılan bir ekolojik çalışmada, 2000-2007 yılları arasında HRT kullanımının azaldığı, meme kanseri insidansının ise arttığı tespit edilmiştir. Bu durumu yazarlar mamografi ile tarama programının kullanımına bağlamışlardır.<sup>156</sup> Çinli kadınlarda yapılan bir çalışmada ise HRT kullanımının meme kanseri riskini 1,27 kat artırdığı tespit edilmiştir.<sup>157</sup> *Women's Health Initiative* randomize kontrollü çalışmasının verilerine göre HRT kullanımı sonucunda ortaya çıkan meme kanseri gibi sağlık sorunları, faydalarından daha fazla bulunmuştur.<sup>77,158</sup>

Araştırmamızda hormonal kontraseptif kullanımı olgu grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ve hormonal kontraseptif kullanımının meme kanseri riskini 1,91 kat artırdığı tespit edilmiştir (%95 GA: 1,15-3,16). Meme dokusundaki östrojen seviyeleri kandan 10 kat daha fazladır ve kanserli meme dokusundakilerde ise normal meme dokusundan da fazladır. Östrojenin bu yüksekliği ve meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifenin anti-östrojenik etkisi nedeniyle, kontraseptifler ve hormon replasman tedavisindeki östrojen risk faktörü olarak araştırılmıştır.<sup>45</sup> Bir çalışmada hem ilk term doğum öncesi OKS kullanımının, hem de OKS kullanım süresinin meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir.<sup>143</sup> Bazı çalışmalarda ise OKS kullanımı ile meme kanseri arasında bir ilişki olmadığı öne sürülmüştür.<sup>159,160</sup> Asya'dan Amerikaya göç eden kadınlardaki meme kanseri insidansının yüksekliğini açıklamak için yapılan bir olgu-kontrol çalışmasında, farklılığın sebebi olarak oral kontraseptif kullanımı sorgulanmış ve ancak bu artıştan OKS kullanımının sorumlu olmadığı tespit edilmiştir.<sup>159</sup> OKS kullanımı ile ilgili Dünya Sağlık Örgütüne bağlı IARC 2005 yılında östrojen-progestin içeren kontraseptifleri Grup 1 karsinojen olarak bildirmiştir.<sup>63,155</sup> Ancak kontraseptif amaçlı kullanılan sadece kombine preparatlar değildir. Hem acil kontrasepsiyon için hem de uzun

sürekli kontrasepsiyon için sadece progesteron içeren kontraseptif metodlar IARC tarafından sınıflamaya alınmamıştır.<sup>161</sup> Bazı çalışmalarda progesteronun meme kanseri riskini, östrojenden daha fazla artırdığı öne sürülmüştür.<sup>45</sup> Figueiredo ve ark.'nın<sup>162</sup> 2008 yılında yayınladıkları OKS kullanımı ve postmenopozal hormon kullanımı ile meme kanseri riskini araştırdıkları çalışmasında, asenkron bilateral meme kanseri olan ve tek taraflı meme kanseri olan kadınların OKS veya postmenopozal hormon kullanımı değerlendirildiğinde, kontralateral meme kanseri riskinin artmadığı bildirilmiştir. Urban ve ark.'nın<sup>163</sup> kontraseptif yöntemlerle over, meme ve serviks kanseri arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmasında, uzun süreli OKS veya enjektabl kontraseptif kullanmanın meme ve serviks kanseri riskini geçici olarak artırdığı bildirilmiştir.

Meme dokusunda kanser oluşumu için menarş ve ilk term gebelik arasında karsinojenlere “hassas” bir dönem vardır. Bu hassas dönemin uzaması ile birlikte karsinojenlere maruziyet artar. Bu nedenle infertil olan kadınların veya bekar olan kadınların bu dönemi uzun olduğu için meme kanseri riskinin arttığı düşünülmektedir. İnfertilite nedeniyle tedavi alan kadınlarda ise ovülasyon sayısının artmasına bağlı olarak, östrojen seviyesi yükseldiği ve over kanseri, meme kanseri ile endometriyum kanseri riskinin arttığını bildiren yayınlar vardır.<sup>164-166</sup> Bunun yanında infertilite ilaçlarının meme kanseri riskini artırmadığı<sup>167,168</sup>, hatta infertilite ilaçlarından biri olan klomifen sitratın meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifen gibi bir çeşit *selective estrogen receptor modulator* (SERM) olduğu için koruyucu olduğunu bildiren yayınlar da vardır.<sup>165</sup> Araştırmamızda olguların ve kontrollerin çoğu infertilite için tedavi almamıştı. Ancak infertilite tedavisi alan olgular (n=19, %12,4), infertilite tedavisi alan kontrollerden (n=4, %2,6) anlamlı olarak daha fazla idi ve infertilite tedavisi almanın meme kanseri riskini 5,28 kat artırdığı saptanmıştır (%95 GA: 1,75-15,91). Araştırmamızda infertilite ilaçları kullandığını bildirenlerin hangi ilaçları kullandığı bilinmemektedir, ancak yine de infertilite nedeniyle tedavi aldığını belirtmek ilk term gebelik yaşının gecikmesini göstermesi bakımından da değerlidir. Fei ve ark.'nın<sup>166</sup> meme kanseri olguları ve kontrol kız kardeşlerinde fertilitite ilaçları ile ilgili yaptıkları çalışmasında, infertilite tedavisi alanların, araştırmamızdan farklı olarak bu tedaviyi almayanlara göre meme kanseri açısından daha az riskli olduğu saptanmıştır. Bir kohort çalışmasında ise *in vitro fertilisation* (IVF) tedavisi gören kadınlarda daha az meme kanseri görüldüğü tespit edilmiştir.<sup>169</sup>

Olgu ve kontrollerde genel olarak enjektabl kontraseptif yöntemlerin kullanılma sıklığı düşüktü, ancak enjektabl kontraseptif yöntem kullanan olgular (n=7), kontrollere göre (n=4) daha fazla idi. Enjektabl kontraseptif metodlar, kullanıcı bağımlılığı gerektirmemesi, kullanımının kolay olması, kanamayı azaltması nedeniyle yoğun menstrüel kanamalı kadınlarda tercih edilen güvenilir bir yöntemdir. Sadece progestin içermektedirler ve geri dönüşü, OKS'ler kadar çabuk değildir. Enjektabl kontraseptif yöntemlerin üç ayda bir uygulanmasından sonra, 7,5-9 ay kadar uzun süren bir anovülatuar dönem olabilmektedir.<sup>170</sup> Enjektabl kontraseptiflerin meme kanseri riskini artırmadığını belirten yayınlar<sup>171,172</sup> olduğu gibi, progesteron içeren kontraseptif yöntemlerin meme kanseri riskini artırdığını belirten yayınlar da vardır.<sup>173</sup> Li ve ark'nın<sup>173</sup> yaptıkları toplum tabanlı olgu-kontrol çalışmasında, 12 ay ve üzerinde enjektabl depomedroksiprogesteron asetat (DMPA) içeren kontraseptif kullanımının meme kanseri riskini 2,2 kat artırdığı bulunmuştur. Shapiro ve ark'nın<sup>3</sup> Afrika'da yaptıkları bir çalışmada ise enjektabl kontraseptiflerin meme kanseri riskini artırmadığı saptanmıştır. Bir çalışmada erken evre meme kanserlerinde yüksek doz MPA'nın adjuvan olarak kullanıldığı durumda sağkalımın arttığı ve relapsın azaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada yüksek doz MPA'nın özellikle ER+ ve lenf nodu-negatif meme kanserlerinde, premenopozal dönemdeki kadınlarda oofektomi veya tamoksifene alternatif olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.<sup>174</sup> Postmenopozal meme kanseri olan kadınlarda olan sıcak basması tedavisinde östrojenler kullanılmadığı için, altı hafta boyunca, oral megesterol asetat ve intramüsküler tek doz medroksiprogesteron asetat (MPA) kullanımını karşılaştıran bir çalışmada tek doz intramüsküler MPA'nın altı ay süren ateş basmalarının azalttığı saptanmıştır.<sup>175</sup> IARC kombine kontraseptifleri Grup 1 meme karsinogeni olarak tanımlaması dışında, sadece progesteron içeren kontraseptifleri karsinogen olarak tanımlanmamıştır. Ancak HRT ile yapılan çalışmalarda sadece östrojen içeren HRT'nin, östrojen-progestin içeren HRT'den meme kanseri açısından daha az riskli olduğu gösterilmiştir.<sup>176</sup>

Olgu grubu ve kontrol grubunda OKS, enjektabl kontraseptif yöntemleri, infertilite ilaçlarını ve HRT kullandığını belirtenler, kullanım süreleri açısından karşılaştırıldıklarında, her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

### **5.2.2. Beslenme Durumu ve Obezite**

Olgu ve kontrollerin ağırlıkları karşılaştırıldığında, olgularda ortalama ağırlık 73,54±14,58 kg, kontrollerde ise ortalama ağırlık 73,06±12,45 kg'dır. Türkiye'de



kadınların ortalama vücut ağırlığı kırdada 70,3±15,8 kg, kentlerde ise 71,1±15,3 kg'dır. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2010 raporuna göre, araştırmamızdaki olguların ve kontrollerin vücut ağırlığı Türkiye ortalamasından daha fazladır.<sup>177</sup> Aynı durum boy uzunluğu için de söz konusudur. Katılımcıların boyları değerlendirildiğinde, olguların boyu ortalama 159,98±5,98 cm, kontrollerin boyunun ise ortalama 160,50±5,30 cm olduğu bunun da Türkiye ortalamasından (156,8±6,5 cm) daha uzun olduğu görülmektedir. Araştırmamızın katılımcılarının daha çok kentsel bölgede yaşamasına bağlı olarak bu sonuçların olduğu düşünülmektedir.

Araştırmamızda olguların BKİ'si 28,76±5,53 kg/m<sup>2</sup>, kontrollerin BKİ'si ise 28,50±5,49 kg/m<sup>2</sup> olarak saptanmıştır ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Obezitenin tüm kanserlerle ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, obezitenin yetişkinlerdeki tüm yeni kanserlerin %3,6'sından veya 481.000'inden sorumlu olduğu ve yüksek BKİ'e bağlı kanserlerin erkeklerde en çok kolon kanseri, kadınlarda ise postmenopozal meme kanseri olduğu bildirilmiştir.<sup>178</sup> Brezilya'da yapılan bir olgu-kontrol çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer olarak, olguların BKİ, kontrollerin BKİ'den daha fazla olarak tespit edilmiş olmasına karşın iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir.<sup>57</sup> Toplum tabanlı bir olgu-kontrol çalışmasında ise, hem olguların hem de kontrollerin çoğunda BKİ 25,0 kg/m<sup>2</sup>'nin altında olduğu saptanmıştır.<sup>173</sup>

TBSA'a göre Türkiye genelinde obezite (BKİ≥30 kg/m<sup>2</sup>) görülme sıklığı kadınlarda %41,0 ve kilolu olma/hafif şişmanlık (BKİ:25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>) sıklığı ise %29,7'tir.<sup>177</sup>

Meme kanseri ile obezite arasındaki ilişki, kadın yaşamının dönemleri arasında farklılık göstermektedir. Menopoza kadar olan sürede obezitenin meme kanseri için koruyucu olduğu, postmenopozal dönemde ise risk faktörü olduğu çalışmalarda bildirilmektedir.<sup>178-180</sup> Bu nedenle çalışmamızda, olgu ve kontrollerin gençlik yıllarından sonraki dönemde aldıkları kilo da değerlendirildi. Olgu grubu ile kontrol grubu arasında kilo alımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalarda obezitenin kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %20'sinden, erkeklerde ise %14'ünden sorumlu olduğunu göstermiştir.<sup>180</sup> Obezitede artan kan glukozuna karşılık pankreas insülin salgısını artırmaktadır. Obezitede hem kan glukozu doğrudan kanser hücrelerinin kullanımına bağlı olarak, hem de insülin üzerinden dolaylı

olarak kanser oluşumunu hızlandırmaktadır. Sürekli yüksek seyreden insülin, IGF-1 ve IGF-2 (insülin benzeri büyüme hormonu) bağlayıcı proteinlerin azalmasına ve serbest veya bioaktif IGF-1'in artmasına sebep olmaktadır. İnsülin ile IGF-1 hücrel büyüme, bölünmeyi ve apoptozu kontrol işlevine sahiptir. Obezitenin meme kanseri riski üzerine etkisi, yağ dokusundan salınan östron, östradiol, testosteron gibi hormonlarla da açıklanmaktadır. Ayrıca obezite adipokinlerin sentezi (adiponektin, interlökinler ve resistin) üzerinden de meme kanseri riskini artırabilmektedir.<sup>180</sup>

Obezlerde meme dokusundaki aromataz aktivitesi artmaktadır. Aromataz aktivitesinin artışı ile birlikte meme dokusunda lokal olarak östrojen seviyesi yükselmekte, hem memede hiperplazi hem de kansere yatkınlık durumu ortaya çıkmaktadır. Aromataz, differansiye olmamış adipöz fibroblastlarda ve meme tümörlerinde bulunurken, matür adipositlerde bulunmamaktadır. Aromataz androstenedionu (AS) östrona (E1), testosteronu östradiole (E2) çevirerek östrojeni artırmaktadır.<sup>49</sup> Literatürde obezite ile meme kanseri arasındaki nedensel ilişki araştırmamızda hem kilo ve BKİ, hem de kilo alımı açısından gösterilememiştir. Bu durumun olgu ve kontrollerin benzer beslenme paternine sahip olmaları ve dolayısıyla da benzer BKİ'ye sahip olmaları nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

### **5.2.3. Alışkanlıklar ve Sağlık Davranışları**

Sigara, pek çok kanser ile ilişkisi kanıtlanmış ve IARC tarafından Grup 2A karsinojen olarak sınıflanmış bir etkidir.<sup>63</sup> Sigara ile meme kanseri arasındaki ilişkinin sebebinin, sigarada bulunan PAH gibi çeşitli kimyasallar olduğu öne sürülmüştür.<sup>64</sup> Araştırmamızda hiç sigara içmeyenleri referans olarak aldığımızda, halen içenlerde risk artışı saptanmazken, sigarayı bırakmış olmanın OR'sinin 13,39 (%95 GA: 3,08-58,12) olduğu görülmektedir. Araştırmamızda sigara ile ilgili bulduğumuz sonuçlar, olguların hastalığın tanısından sonraki sağlık davranışlarının değiştirilmesi ile ilgili olduğunu düşündürmektedir. Yeni Zelanda'da yapılan bir olgu-kontrol çalışmasında, araştırmamızla uyumlu olarak özellikle sigarayı yakın zamanda bırakmış olmanın meme kanseri riskini artırdığı belirtilmiştir.<sup>65</sup>

Alkol kullanımı, bazı çalışmalarda meme kanseri ile ilişkili bulunmuştur ve IARC tarafından Grup 1 karsinojen olarak sınıflandırılmıştır.<sup>63</sup> Araştırmamızda alkol kullanım OR'si 2,75 olmasına karşın güven aralığı biri içermektedir. Türkiye'de kadınlar arasında alkol kullanım sıklığının az olması nedeniyle, araştırmamızda hem olgu hem de kontrol

grubunda alkol tüketen kadın sayısı az olması nedeniyle gerçekte olan bir ilişkiyi göstermeme olasılığı söz konusudur.<sup>181</sup>

Araştırmamızda fiziksel aktivite, hem kadın hayatının dönemleri, hem de fiziksel aktivitenin yoğunluğu açısından sorgulandığında, fiziksel aktivitenin hem olgularda hem de kontrollerde sıklığının az olduğu dikkat çekmektedir. Araştırmamızda hayatının herhangi bir döneminde spor yapmamış olmanın OR'si 0,40 (%95 GA: 0,21-0,77) iken, 30 yaşından sonra spor yapmamış olmanın OR'si 0,37'dir (%95 GA: 0,18-0,77). Fiziksel aktivite ile üreme hormonlarının metabolizmasının düzenlendiği, menstruasyon sıklığının azaldığı ve böylece östrojene maruziyetin azaldığı bilinmektedir. Ayrıca fiziksel aktivitenin insüline duyarlılığı azaltarak meme kanserine koruyucu etkisi olduğu öne sürülmüştür.<sup>59</sup> Fiziksel aktivite açısından araştırmamızda olgu ve kontroller arasında 30 yaşından sonra spor yapanların daha çok olgu grubunda olduğu tespit edilmesi, fiziksel aktivitenin meme kanseri üzerindeki koruyucu etkisi olduğunu öne süren yayınlara zıt bir bulgudur.<sup>52,55,57,58</sup>, bunun yanı sıra kişilerde yaşın ilerlemesiyle ortaya çıkan vücuttaki yağlanmanın kişileri fiziksel aktiviteye yöneltmesi de mümkündür. Her ne kadar araştırmamızda obezite durumu ile meme kanseri arasında bir ilişki saptanmadıysa da, obezite ile meme kanseri arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Diğer yandan olguların hastalığın tanısını aldıktan sonraki davranış değişikliğine bağlı olarak fiziksel egzersizi artırmaları söz konusu olabilir. Araştırmamızda herhangi bir dönemde spor yaptığını belirtenler olgu grubunda %22,2 iken, kontrol grubunda ise %10,5'tir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığının yaptığı Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 raporuna göre erkeklerin %67,6'sının, kadınların ise %76,5'inin egzersiz yapmadığı saptanmıştır. Aynı araştırmaya göre televizyon, video, DVD, VCD izleme gibi sedanter aktivitelerin de kadınlarda daha az olduğu bulunmuştur.<sup>177</sup> Bu bulgular eşliğinde kadınlardaki fiziksel aktivite azlığının sebebi olarak, ev işleri, çocuk bakımı gibi toplumsal cinsiyet rolleri nedeniyle zaman bulamadıkları için olduğu akla gelmektedir.

#### **5.2.4. Gece Çalışması ve Uyku**

Literatürdeki çalışmalarda, çalışanlarda meme kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir. Bazı literatürlerde bu risk artışı kadının öğrenim durumu, kariyer veya çalışma koşulları nedeniyle ertelediği ve azalttığı doğum sayısı, emzirme süresi gibi doğurganlık ve hormonal özelliklerine bağlı olduğu ileri sürülse de, birçok literatürde de bu durumun doğrudan çalışma ortamındaki fiziksel ve kimyasal etkenlere, çalışma koşulları ve çalışma

yaşamındaki strese bağılı olduğu bildirilmiştir. Ancak literatürdeki çalışma koşulları ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi gösteren yayınlar birbiriyle çelişkilidir. Hem Lilberg ve ark.'nın<sup>182</sup> prospektif kohort çalışmasında, hem de Schernhammer ve ark.'nın<sup>87</sup> çalışmasında iş stresi ile meme kanseri arasında ilişki tespit edilmemiştir. Tersine Pudrovska ve ark.<sup>90</sup>, eğitim ve çalışma koşullarının iyi olduğu yüksek SED durumunda görülen artmış meme kanseri riskinin, strese bağılı glukokortikoid sistemdeki bozulmaya bağılı olduğu öne sürülmüştür. Meslek ve kanser arasındaki ilişki özellikle röntgen teknisyenleri gibi radyasyona maruziyet, sağlık çalışanları gibi kimyasallara maruziyet ya da sanayi ve tarımda çalışanlarda kimyasallara maruziyet durumlarında araştırılmıştır.<sup>85,183</sup> Radyasyona bağılı ilk ölümün gerçekleştiği 1914 yılından sonra, sağlık alanındaki tehlikeler gözden geçirilerek korunma önlemleri alınmaya çalışılmıştır. Bundan sonra, hem kronik düşük doz radyasyona maruz kalan sağlık çalışanları, hem de farklı sağlık sorunları nedeniyle yüksek doz radyasyon tetkiki veya tedavisi alan hastalar meme kanseri yönünden incelenmiştir.<sup>71,184,185</sup> Fransa'da toplum-tabanlı yapılan bir olgu-kontrol çalışmasında tekstil işçilerinde (OR:2,4), lastik ve plastik ürün çalışanlarında (OR: 1,8) ve 10 yıldan uzun süreli hemşire olarak çalışanlarda (OR:1,4) meme kanseri riskinin arttığı tespit edilmiştir.<sup>83</sup> Bizim çalışmamızda çalışma durumu değerlendirildiğinde, ücretli çalışmanın ve ücretli çalışma süresinin meme kanseri ile ilişkisi saptanmazken, vardiyalı çalışmanın meme kanseri riskini 5,25 kat artırdığı tespit edilmiştir (%95 GA: 1,08-25,50). IARC sağlık çalışanlarının maruz kaldığı vardiyalı çalışmayı Grup 2A karsinojen olarak, sterilizasyonda kullanılan etilen oksidi ise insanlar için yeterli kanıt olmasa da Grup 1 karsinojen olarak tanımlamıştır.<sup>63</sup> Lie ve ark.'nın<sup>88</sup> Norveçli hemşirelerde yaptıkları bir çalışmada, vardiyalı çalışma koşullarının gece salgılanan melatonin hormonu üzerinden etkileyerek meme kanseri riskini artırdığı öne sürülmüştür. Aynı yazarın 2013 yılında yayınladığı bir çalışmada ise vardiyalı çalışma koşullarının hem süre, hem de sıklık olarak arttığı koşullarda progesteron reseptör + meme kanseri riskinin daha çok arttığı bildirilmiştir.<sup>89</sup> Vardiyalı çalışanlarda meme kanseri riskinin yüksek olması, gece işığa maruziyet sonucu melatonin azalmasına bağılı olarak östrojenin yükselmesi ile açıklanmıştır. Prospektif bir kohortta ise, sekreterler ve yöneticilerde meme kanseri riskinin arttığı, hemşire, öğretmen, satış elemanı gibi işlerde çalışanlarda ise riskin artmadığı gösterilmiştir.<sup>84</sup>

Çalışmamızda hiçbir olgu ve kontrol çocukluk-gençlik döneminde göğüs bölgesine radyoterapi aldığını belirtmemiştir (Veri gösterilmedi). Literatürde, çeşitli nedenlerle radyoterapi alan hastalarda meme kanseri riskinin arttığı gösterilmesine ve riskin özellikle genç yaştaki kadınlarda belirgin olarak arttığı bildirilmesine rağmen, meme kanseri olan ve radyoterapi alan kadınlarda kontralateral meme kanseri riskini varolan riske ilave olarak artırdığı gösterilememiştir.<sup>70,69</sup>

Gece ışığa ve elektromanyetik alana maruziyet sonucu pineal bezden salgılanan melatoninin baskılandığı ve buna bağlı olarak overlerden östrojen salınımının arttığı ileri sürülmüştür. Bu durumda sadece gece vardiyasında çalışanlarda değil uyku bozukluklarında da riskin yüksek olduğu düşünülerek çalışmalar yapılmıştır.<sup>79</sup> Çalışmamızda sorguladığımız gece yatma zamanı, toplam uyuma süresi, uykusuzluk ve uykuya dalma problemlerinin tümü meme kanserini artıran risk faktörleri olarak saptanmıştır. Literatürde bu bulguları destekleyen pek çok çalışma vardır. Davis ve ark.'nın<sup>79</sup> çalışmasında gece 01:00-02:00 arasında uyanık olanlarda meme kanseri riskinin arttığı tespit edilirken; gece uyanıp, ışığı açıp kapama ile veya yatak odasındaki gece lambası ile uyumanın riski artırdığı tespit edilmemiştir. Araştırmamızda günlük uyku süresinin 7-8 saat olması referans alındığında, hem altı saat ve daha az uyumanın hem de dokuz saat ve daha fazla uyumanın meme kanseri riskini artırdığı tespit edilmiştir (OR ve %95 GA sırasıyla; 2,28, 1,25-4,18; 2,47, 0,96-6,35). Ayrıca saat 24:00'ten sonra uyumanın meme kanseri için OR'si 3,23 (%95 GA:1,83-5,71) olarak hesaplanmıştır.

Girschik ve ark.'nın<sup>78</sup> çalışmasında meme kanseri hastalarına “çalışma günlerinde kaç saat uyursunuz?”, “haftasonları kaç saat uyursunuz?”, “uyku bozukluğunuz olduğu söylendi mi?”, “uyumak için melatonin aldınız mı?”, “kendinizi uyku açısından nasıl tanımlarsınız?” , “ışık açıkta uymusunuz?”, “ışık açık uyuduğunuzda, tüm gece ışık açık kalır mı?”, “gözlerinizi maske ile kapatır mısınız?” soruları sorulmuş ve bu soruların güvenilirliğinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Araştırmamızda olgu ve kontrollere özellikle tanı almadan önceki yıllardaki uyku kalitesi ile ilgili sorular soruldu. Sorguladığımız uyku kalitesi ile ilgili sorulardan uykusuzluk olmasının meme kanseri riskini 4,45 kat (%95 GA:2,63-7,56), uykuya dalmada problem olmasının meme kanseri riskini 4,94 kat (%95 GA: 2,91-8,38) ve sık uyanma problemi olmasının meme kanseri riskini 3,75 kat (%95 GA: 2,29-6,13) artırdığı saptanmıştır. Literatürde uyku bozuklukları ile meme kanseri arasında bir ilişki olmadığını gösteren yayınlar da vardır. 2009-2011 yılları arasında

yapılan bir toplum tabanlı olgu-kontrol çalışmada uyku bozuklukları ile meme kanseri arasında bir ilişki tespit edilmediği bildirilmiştir.<sup>78</sup>

Uyku bozuklukları immün sistemi etkileyerek, metabolizmayı bozup obeziteye sebep olarak ve sirkadyen ritmi bozup melatonin salınımını etkileyerek meme kanserine sebep olabilirler.<sup>78</sup> Uyku bozukluklarının saptanmasında Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) sıklıkla kullanılmaktadır.<sup>186</sup> Meme kanseri hastalarında PUKİ'yi inceleyen çalışmalar vardır.<sup>187,188</sup> İran'da yapılan bir çalışmada, meme kanseri olan kadınların %90,7'sinde uyku bozukluğu olduğu (PUKİ skoru $\geq$ 6) bildirilmiştir.<sup>189</sup> Meme kanseri hastalarının tanı öncesindeki uyku bozukluklarının hastalığın tanısından sonra da devam ettiği ve hastaların yaşam kalitesini etkilediği bilinmektedir. Bir çalışmada meme kanseri hastalarına plasebo ve melatonin verilerek uyku kalitesi değerlendirilmiş ve melatonin verilen grupta uyku kalitesinin arttığı gösterilmiştir.<sup>190</sup>

### **5.3. Olgu ve Kontrollerin Erken Tanı ve Tarama Yöntemlerini Kullanma Açısından Özellikleri**

Araştırmamızda olgu ve kontroller erken tanı-tarama metodlarını kullanma açısından karşılaştırıldığında, olgu grubunun %58,8'i, kontrol grubunun ise %28,8'i KKMM yaptıklarını belirtmişlerdir. Rızalar ve ark.'nın<sup>111</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi'nde 77 meme kanseri hastasıyla yaptıkları çalışmalarında, hastaların %48,1'i meme kanseri tanısını almadan önce KKMM yaptıklarını, %13,0'ü mamografi tetkiki yaptırdığını belirtmişlerdir. Araştırmamızda KKMM yapan olgu ve kontrollerin oranı Rızalar ve ark.'nın<sup>111</sup> çalışması ve Yavan ve ark.'nın<sup>104</sup> çalışmalarına benzer olarak bulunmuştur. Yavan ve ark.'nın<sup>104</sup> jinekoloji polikliniğine başvuran 188 kadında yaptığı araştırmada, KKMM yapmayan kadınlar %67,0, mamografi yaptırmayanlar ise %78,7 olarak saptanmıştır. Aydoğan ve ark.'nın<sup>191</sup> Gülhane Askeri Hastanesi'nde 376 kadında yaptıkları çalışmada katılımcıların %78,7'si KKMM yaptıklarını belirtmişlerdir. Gaziantep'te aile planlaması polikliniğine başvuran, 15-49 yaş grubu 218 kadında yapılan bir çalışmada da KKMM yapmayanların %52,1 olduğu tespit edilmiştir.<sup>192</sup>

Olgu ve kontrollerin meme kanseri tanısı konulmadan önce mamografi çekme durumu karşılaştırıldığında, olguların %32,0'si, kontrollerin ise %16,3'ü daha önceden mamografi yaptırdıklarını bildirmişlerdir.

Benign meme hastalığı, özellikle atipili hiperplaziler, meme kanseri riskini artırmaktadır.<sup>32</sup> Benign meme hastalığı olanlar karşılaştırıldığında, olgularda (n=37,

%24,2) kontrollere (n=15, %9,8) göre daha fazla benign meme hastalığı olduğu ve benign meme hastalığının, meme kanseri riskini 2,93 kat artırdığı saptanmıştır (%95 GA:1,53-5,61). KKMM yapanların ve önceden mamografi tetkiki yaptıranların olgularda daha fazla görülmesinin nedeninin, benign meme hastalığının olgularda daha sık olması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Meme biyopsisi alınan olgular %12,4 iken, kontrollerin %0,7'sinden meme biyopsisi alınmıştır.

Meme kanseri insidansının en önemli belirteçlerinden biri coğrafi lokalizasyondur. Gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre daha fazla; aynı ülkede ise kentsel bölgede yaşayanlarda daha fazla meme kanseri görülmektedir. Coğrafi dağılımdaki bu farklılık yaşam tarzı değişikliklerine, beslenme, fiziksel aktivite gibi bireysel risk faktörlerine atfedilmeye çalışılmıştır. Ancak bu faktörlerin kontrol edildiği çalışmalarda kentlerde görülen yüksek insidansın hava kirliliği gibi çevresel kimyasallara bağlı olabileceği öne sürülmüştür.<sup>10</sup> Çevresel kirlenmelerin kanser gibi latent periyodu uzun olan hastalıklardaki rolünü göstermek zordur. Kirlenmeler ve meme kanseri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmaların çoğu çalışanlarda yapılmıştır.<sup>63,83,85</sup> Kadın çalışanların az olduğu, kimyasalların çeşitliliği, latent dönemin uzunluğu gibi nedenlerle kirlenmelerin meme kanserindeki rolü net olarak gösterilmese de, hava kirliliğinin meme kanseri üzerindeki rolünü araştıran bir çalışmada belli kimyasalların, bazı meme kanseri subtipleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>10</sup> Sadece hava kirliliği değil, elektromanyetik alan gibi faktörler de meme kanseri patogeneğinde belirsizliğini koruyan risk faktörlerindedir.<sup>193</sup> Yapılan bir meta-analizde *extremely low frequency electromagnetic fields* (ELF-EMFs)'in meme kanseri açısından riskli olduğu ileri sürülmüştür.<sup>193</sup>

Meme kanseri hem insidansının yüksek olması, hem de erken evrelerde kür şansının olması nedeniyle gözden kaçırılmaması gereken bir hastalıktır. Meme kanserinin birçok risk faktörü sayılmasına rağmen, olguların yaklaşık %75-80'inde hiçbir risk faktörü yoktur. Konya'da Kanseri Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi (KETEM)'e başvuran 5000 kadın üzerinden yapılan bir çalışmada, yaşam boyu meme kanseri gelişme riski hesaplandığında, olguların %94,42'sinin (n=4721) düşük risk düzeyine sahip olduğu; %0,38'inin (n=19) yüksek risk düzeyine sahip olduğu ve olguların sadece %0,28'inin (n=14) çok yüksek risk düzeyine sahip olduğu bulunmuştur.<sup>194</sup> Bu bulgular ve araştırmamızdaki bulgular değerlendirildiğinde, bireysel risk faktörlerinden ziyade hava kirliliği, toprak kirliliği ile sudaki kimyasallar yolu ile vücuda kanserojen ajanların

girmesinin meme kanserinden sorumlu olabileceği düşünölmelidir. White ve ark.'nın<sup>195</sup> 1972 yılında yasaklanan *p,p'*-Dichlorodiphenyltrichloroethane (p,p'-DDT) kullanımı ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir olgu-kontrol çalışmalarında; 1972'den önce DDT ilaçlama kamyonlarının spreyine maruz kaldığını belirten kadınlarda ER+/PR+ meme kanseri riskinin %44 artmış olduğu bildirilmiştir.





## SONUÇ VE ÖNERİLER:

Sonuç olarak araştırmada; infertilite ilaçları, gece yatma zamanının 24:00'ten sonra olması, uykusuzluk, doğurgan olunan süre (yıl), ilk bebeğin cinsiyetinin erkek olması, vardiyalı çalışma ve menarş ile ilk gebelik arasındaki süre (yıl) meme kanseri için risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Ayrıca menarş yaşının erken olmasının, ilk term gebeliğin ileri yaşlarda olmasının, ilk gebeliğin terme ulaşmadan düşük veya kürtajla sonlanmasının, menopoz yaşının 50 yaşından daha geç yaşlarda olmasının, hormon replasman tedavisi kullanmanın, OKS kullanmanın, uyku kalitesinin kötü olmasının ve uyku süresinin az ya da çok olmasının, benign meme hastalıkları vb değişkenler tek değişkenli analizlerde risk faktörü olarak tespit edilmesine rağmen, çok değişkenli analizde risk faktörü olarak saptanmamıştır.

Çalışmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda meme kanseri insidansını azaltmak için;

-İnfertilite nedeniyle tedavi kullanan kadınların, kullandıkları ilaçlara bağlı olarak sadece meme kanseri değil, over ve endometrium kanseri açısından da riskli olduğu göz ardı edilmemelidir. Bu hastalara tedavinin ilerleyen dönemlerindeki etkileri anlatılmalı, meme kanserinin erken tanısı için KKMM öğretilmeli, KLMM ile mamografi için hekime başvurma yaşı ile sıklığı anlatılmalı ve hastaların izlem sıklığı artırılmalıdır.

-Gebeliği önleyici yöntem olarak kullanılan hormonal kontraseptiflerin meme kanseri riskini artırabileceği göz önüne alınarak, gebe kalmak istemeyen kadınlara KKMM hakkında eğitim verildikten ve KLMM yaptıktan sonra mümkünse başka bir yöntem önerilmeli, diğer yöntemleri kullanmak istemeyen kadınlar meme kanseri gelişimi açısından daha sık izlenmelidir.

-Doğurgan olunan sürenin artması ile birlikte toplam siklus sayısı artarak meme kanseri riski artmaktadır. Bu durumda menopoz yaşını geciktiren, HRT gibi tedaviler kadınlara önerilmemelidir. Ayrıca doğurgan olunan sürenin uzadığı kadınlar hem meme kanseri hem de endometrium kanseri açısından sık takip edilmelidirler.

-Uyku bozukluklarının, özellikle gece yatma zamanı 24:00'ten sonra olanların meme kanseri riski artırdığı göz önüne alınarak toplumun bilinçlendirilmesi, uyku bozukluklarının varsa organik sebepleri tedavi edilmelidir.

-Vardiyalı alışma şartları nedeniyle, gece uykusu olmayanların çalışma koşulları sirkadyen ritmi olumsuz etkilemeyecek şekilde düzenlenmelidir.

-Benign meme hastalığı olanlar yakından takip edilmeli, mamografi ve biyopsi hastaların muayenesi ve şikayetlerine göre düzenlenmelidir.

-Her ne kadar araştırmamızda obezitenin risk faktörü olduğu veya spor yapmanın meme kanseri üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilemese de, tüm kadınların sadece meme kanserinden korunmak için değil, DM veya hipertansif hastalıklar gibi kronik hastalıklardan korunmaları için düzenli spor yapmaları ve dengeli ve yeterli beslenmeleri sağlanmalıdır.



## 7. ÖZET

### **Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne Başvuran 30 Yaş ve Üstü Evre 1-3 Meme Kanserlerinde Çevresel Risk Faktörlerinin Saptanması Ülkü Zengin**

Meme kanseri, yüksek insidans ve mortalitesi nedeniyle kadınların önemli sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Meme kanserlerinin yaklaşık olarak %85 kadarı genetik dışı, çevresel nedenlerle olmaktadır. Araştırmanın amacı Kocaeli Üniversitesi (KOÜ) Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran meme kanseri hastalarında çevresel risk faktörlerinin saptanmasıdır. Olgu-kontrol tipinde tasarlanmış bu araştırmaya KOÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde 2014 yılında ilk kez meme kanseri tanısı alan 153 olgu ile kız kardeşleri kontrol olarak alınmıştır. Olgu ve kontrollere sosyodemografik ve sosyoekonomik özellikleri, risk faktörleri, erken tanı ve tarama yöntemlerini kullanma durumu, çalışma durumu ve uyku özellikleri ile ilgili değişkenleri içeren soru formu yüz yüze görüşme tekniği ile uygulanmıştır. Meme kanseri ile risk faktörleri arasındaki ilişkiyi saptamak için tahmini rölatif risk ile %95 güven aralıkları hesaplanmış ve ki-kare testleri uygulanmıştır. Çok değişkenli analiz olarak lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Analizler, SPSS 20.0 paket programında yapılmış, istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir. Lojistik Regresyon sonucuna göre meme kanserini infertilite ilaçlarını kullanmanın 3,99 kat (%95 GA: 1,08-14,83), gece yatma zamanının saat 24:00'ten sonra olmasının 3,22 kat (%95 GA: 1,53-6,74), uykusuzluk olmasının 2,33 kat (%95 GA: 1,20-4,50), doğurgan olunan sürenin(yıl) 1,09 kat (%95 GA:1,02-1,18), ilk bebeğin cinsiyetinin erkek olmasının 1,94 kat (%95 GA: 1,05-3,60), vardiyalı çalışmanın 7,18 kat (%95 GA: 1,19-43,17) ve menarş ile ilk gebelik arasındaki sürenin(yıl) 1,31 kat (%95 GA: 1,02-1,68) artırdığı saptanmıştır. Araştırmada saptanan risk faktörlerini azaltmaya yönelik çalışmalar, meme kanseri görülme sıklığını azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, olgu- kontrol çalışması, çevresel faktörler, doğurganlık özellikleri, uyku özellikleri.

## 8. SUMMARY

### **The Determining the Environmental Risk Factors of Stage 1-3 Breast Cancer in Women Aged Over 30 Who Admitted to KOU Research and Training Hospital**

**Ülkü Zengin**

Breast cancer, is one of the important health problems of women because of both high incidence and high mortality rates. Nearly %85 of all breast cancers occur due to environmental causes. The aim of this study is to investigate the environmental risk factors of breast cancer patients who were admitted to Kocaeli University Research and Training Hospital. Of patients, 153 women who are diagnosed with breast cancer at first time at KOU Research and Training Hospital in 2014 and their healthy sisters as controls were included in this case-control study. The questionnaire including socio-demographic and socio-economic characteristics, risk factors, the use of early diagnostic and screening methods, occupational status and sleep patterns, was applied to the participants by face to face interviews. To determine the association between breast cancer and risk factors, odds ratio (OR), %95 confidence intervals and chi-square were calculated. Logistic regression model was performed for some selected risk factors. Analyses were done using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) program, Ver. 20.0 and the statistical significance was accepted as 0,05 level.

According to logistic regression model analysis, there was a positive relationship between the use of infertility drugs [OR: 3,99 (%95 GA:1,08-14,83)] , sleeping time after midnight (24:00) [OR: 3,22 (%95 GA: 1,53-6,74)], insomnia [OR: 2,33 (%95 GA: 1,20-4,50)], reproductive period(years) [OR: 1,09 (%95 GA: 1,02-1,18)],the first baby's sex as male [OR: 1,94 (%95 GA: 1,05-3,60)], shift work [OR: 7,18 (%95 GA: 1,19-43,17)], menarche-first pregnancy period(years) [OR: 1,31 (%95 GA: 1,02-1,68)] and breast cancer. Efforts to prevent risk factors determined in this study will reduce the incidence of breast cancer.

Keywords: Breast cancer, case control study, environmental factors, reproductive factors, sleeping characteristics.

## 9. EKLER

### EK 1

<b>KARAR BİLGİLERİ</b>		Karar No: 1/33	Proje No: KOU KAEK 2015/33	Tarih: 24/02/2015					
Prof. Dr. Nilay Etileri Lordoğlu sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen Klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul Üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.									
<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>									
<b>ÇALIŞMA ESASI</b>		Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420), Hasta Hakları Yönetmeliği Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik ( 8 Mayıs 2014/ 28994), Helsinki Bildirgesi (2008), İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu (Nisan 2013),ICH/GCP-Guideline for Good Clinical Practice (10 Haziran 1996)İnsan Denekleri İçeren Biyomedikal Araştırmaların Uluslar arası Rehber Kuralları (CIOMS, 2002), Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (10 Mart 2011/6212), Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi (4 Nisan 1997), Ek Madde - 10 (6 Nisan 2011, 6225) ) Resmî Gazetede 13.04.2013 tarih ve 28617 sayı ile yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ( 25 Haziran 2014/29041 )							
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: PROF. DR. NERMİN ERSOY									
<b>ETİK KURUL ÜYELERİ</b>									
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım +		İmza
Prof. Dr. Nermin ERSOY Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	KOÜ Tıp Fak. Tıp Tarihi ve Etik AD	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	N. Ersoy
Prof. Dr. Dilek URAL Başkan Yrd.	Kardiyoloji	KOÜ Tıp Fak. Kardiyoloji AD	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Kahraman
Prof. Dr. B. Faruk ERDEN Üye	Farmakoloji	KOÜ Tıp Fak. Farmakoloji AD	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gülcan TÜRKER Üye	Pediyatri	KOÜ Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hst.AD	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yavuz GÜRKAN Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	KOÜ TF Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hale M. KIR Üye	Biokimya	KOÜ Tıp Fak. Biokimya AD	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	M. Kır
Doç. Dr. Ayşe KARSON Raportör	Fizyoloji	KOÜ Tıp Fak. Fizyoloji AD	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Raportör
Uzm. Dr. Murat GÜVEN Üye	Genel Cerrahi	Kocaeli Derince Eğt. ve Arş. Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Berna A. ŞERİFİ Üye	Halk Sağlığı	İzmit 1 Nolu AÇSAP	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ersayın IŞIK Üye	Avukat	Kocaeli Barosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yasemin ÜLSOY Üye	Hasta Hakları Temsilcisi	Ev Hanımı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Kahraman
Yrd. Doç. Dr. Önjen TAK	Danışman Diş Hekimi	KOU . Diş Hekimliği Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
* :Toplantıda Bulunma									
Etik Kurul Değerlendirme Formu 28 Nisan 2009 Versiyon No:1									

**EK 2 “KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA  
HASTANESİ’NE BAŞVURAN 30 YAŞ VE ÜSTÜ EVRE 1-3 MEME  
KANSERLERİNDE ÇEVRESEL RİSK FAKTÖRLERİNİN SAPTANMASI”  
ÇALIŞMA VE ANKET SORULARI**

Anketin Uygulandığı Tarih:

**ANKET NO:**

**Olgu**

**Kontrol**

**Dosyadan alınan bilgiler:**

Meme Kanseri Olanlar için Evre: T:  
N:  
M:

Patoloji:

Yapılan ameliyat:

Patolojik grade:

Kanser hangi meme ve kadranda:

**Katılımcıdan elde edilen bilgiler:**

**A-SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER**

**1-Adınız-Soyadınız:**

**2-Doğum Tarihiniz:**

**3-Medeni Durum:**

1- hiç evlenmemiş, 2- halen evli, 3-eşi ölmüş, 4- boşanmış ,5- ayrı yaşıyor.

**4-En son bitirdiğiniz okul hangisi?1-okur-yazar değil,**

2- okur-yazar,

3- ilkokul mezunu (5 yıl),

4- İlköğretim mezunu (8 yıl)

5- ortaokul mezunu (3 yıl)

6- lise mezunu (3 yıl)

7-yüksekokul mezunu,

- 8- üniversite mezunu,  
9- lisansüstü mezunu.

**5-Mesleğiniz(lütfen ayrıntılı yazınız):**

- 1 Çalışıyor 1 Tek başına, kendi işi  
2 başkasının hesabına ücretli  
3 kendi işi-işveren (kaç işçi çalıştırıyor)  
2 Çalışmıyor(çalışmama nedeni) 1 ev işleri/çocuk ile meşgul  
2 emekli (ise nereden)  
3 çalışamaz halde

**6- Sürekli çalışma** 1 evet 2 hayır

**7- Mevsimlik çalışma** 1 evet 2 hayır

**8- İş buldukça çalışma** 1 evet 2 hayır

**9- Evde gelir getirici bir etkinlikte bulunuyor musunuz** 1 evet (yazınız.....)

2 hayır

**10- Eşinizin en son bitirdiği okul hangisi?:**1-okur-yazar değil,

2- okur-yazar,

3- ilkokul mezunu (5 yıl),

4- İlköğretim mezunu (8 yıl)

5- ortaokul mezunu (3 yıl)

6- lise mezunu (3 yıl)

7-yüksekokul mezunu,

8- üniversite mezunu,

9- lisansüstü mezunu.

**11- Hane reisinin mesleği nedir?(Lütfen ayrıntılı olarak yazınız)**

- 1 Çalışıyor 1 Tek başına, kendi işi  
2 başkasının hesabına ücretli  
3 kendi işi-işveren (kaç işçi çalıştırıyor)  
2 Çalışmıyor(çalışmama nedeni) 1 emekli (ise nereden)  
2 çalışamaz halde  
3- diğer

**12- Sürekli çalışma** 1 evet 2 hayır

**13- Mevsimlik çalışma** 1 evet 2 hayır

**14- İş buldukça çalışma** 1 evet 2 hayır

**15- Hanenizin Toplam Aylık Geliri ne kadardır?**

Maaş(lar): .....

Emeklilik geliri: .....

Kira vb gelirler: .....

**16- Bu gelire kaç kişi geçiniyor?**

**17- Sağlık Güvencesiniz hangisi?(birden fazla varsa)**

1-yok,

2-yeşilkart – primi devlet ödüyor

3-SSK (SGK 4 -1/a)

4-Emekli Sandığı (SGK 4-1/b),

5-Bağ-Kur,

6-Özel Sigorta,

7-Diğer

**18- Sigara kullanıyor musunuz?:**

1-hayır, hiç kullanmadım.

2- evet, kullanıyorum. ....adet/gün ...../yıl

3- kullandım, bıraktım. ....adet/gün ...../yıl  
kullandım.....yıldır kullanmıyorum.

4- Toplam .... Paket/yıl

**19- Hiç alkollü içecek kullandınız mı?** 1- hayır, kullanmadım. 2- evet, kullandım.

**20-Halen alkollü içecek kullanıyor musunuz?**

1- evet, her gün 2- evet, arasıra 3- hayır, hiç

**21- Son 12 ay içerisinde, ne sıklıkta alkollü içecek kullandınız?**

1- hiç kullanmadım.

2- kullanıyordum, bıraktım.

3- aylık ya da daha az.

4- ayda 2 ya da 4 kez.

5- haftada 2 ya da 3 kez.

6- haftada 4 ya da 6 kez.

7- her gün.

**22-Boyunuz:**

**23-Kilonuz:**

**24-18. yaştaki Kilonuz:**



## ÖZGEÇMİŞ VE SOYGEÇMİŞ

	Meme Kanseri		Over Kanseri		Varsa, tanı aldığı yaş
	1- hayır, yok.	2- evet,var	1- hayır, yok.	2- evet, var.	
- Annenizde					
- Kız kardeşlerinizde					
- Anneannenizde					
- Teyze(leri)nizde					
- Babaannenizde					
- Hala(lar)da					
- Kuzen(leri)nizde					
- Kızlarınızda					
<b>Diğer (Kan bağı olan başka akrabalarınızda)</b>					

25-Bugüne kadar etrafınızda meme kanseri olan biri oldu mu? 1-hayır, olmadı. 2- evet, oldu.

26-Cevabınız "evet"se aynı hastalığı olan kişi kimdi? 1- Komşum

2-İş arkadaşım  
3-Diğer.....(belirtilecek)

27- Aşağıdaki kronik hastalıklardan sizde var mı?:

	Evet, var.	Hayır, yok.
a)DM		
b) HT		
c) Kalp yetmezliği		
d)Kemik erimesi		
e) Yumurtalık (over) kanseri		
f)Kalın barsak kanseri		

28- Sürekli ilaç kullanıyor musunuz?(Digoksin=limited): 1- hayır, kullanmıyorum. 2- evet, kullanıyorum.

**29- Cevabınız “evet”se kullandığınız ilaçları yazınız.**

**30- 18 yaşından önceki dönemde haftada kaç saat spor yapardınız?**

1-hiç, 2- haftada 1 saatten az, 3-haftada 1-2 saat, 4-haftada 2 saatten fazla.

**31-18-30 yaşları arasında haftada kaç saat spor yapardınız?**

1-hiç, 2- haftada 1 saatten az, 3-haftada 1-2 saat, 4-haftada 2 saatten fazla.

**32-30 yaşından sonra haftada kaç saat spor yapardınız?**

1-hiç, 2- haftada 1 saatten az, 3-haftada 1-2 saat, 4-haftada 2 saatten fazla.

#### **B-ÜREME ÖZELLİKLER**

**33- İlk adet gördüğünüz yaş kaçtı (Menarş Yaşı):**

**34- Kaç günde bir mens (adet) görüyorsu(du)nuz?**

**35- Adetiniz kaç gün sürüyordu?**

**36- Gebelik Bilgileri**

Gebelik sırası	Kendi Yaşı	Gebelik haftası	Gebeliğin sonucu	Bebeğin Cinsiyeti	Emzirme süresi	

**37- Çocuk istemi nedeniyle (infertilite) için hiç ilaç kullandınız mı?**1- hayır, hiç kullanmadım, 2- evet kullandım. (Cevabınız evet ise, toplam kaç ay kullandınız?.....)

**38- Doğum kontrol hapı hiç kullandınız mı?** 1- hayır, hiç kullanmadım, 2- evet kullandım.

(Cevabınız evet ise, toplam kaç ay kullandınız?.....)

**39- Gebelikten korunmak için hiç enjeksiyon yaptırdınız mı?**1-hayır, yaptırmadım, 2- evet, yaptırdım.(Cevabınız evet ise, toplam kaç ay kullandınız?.....)

**40- Gebelikten korunmak için hiç deri altı implant/norplant (deri altına yerleştirilen korunma çubukları) kullandınız mı?** 1- hayır, kullanmadım, 2- evet, kullandım.(Cevabınız evet ise, toplam kaç ay kullandınız?.....)

**41- Adetten kesildiniz mi?**1-hayır, hala adet görüyorum.2-evet, adetten kesildim.

**42- Adetten kesildiyseniz kaç yaşında kesildiniz?**

**43- Ateş basmaları için hiç ilaç (hormon replasman tedavisi) kullandınız mı?**

1- hayır, hiç kullanmadım,  
toplam kaç ay kullandınız?.....)

2- evet kullandım (Cevabınız evet ise,

**44-İyi huylu meme hastalığınız var mı(ydı)?**

1-yok,

2- var.

**45- Kendi kendine meme muayenesi yapıyor musunuz?** 1- hayır, yapmıyorum. 2- evet, yapıyorum.

**46- Cevabınız “evet”se ne sıklıkta KKMM yapıyordunuz?**

1-Her banyo yapışımda

2-Ayda bir defa

3-6 ayda bir defa

4-Aklıma geldikçe

**47- Daha önceden herhangi bir nedenle meme biyopsisi yaptırdınız mı?** 1-hayır, yaptırmadım.

2-evet, yaptırdım.

**48- Daha önce mammografi çektirdiniz mi?** (Bu hastalık tanısı konmadan önce)

1- hayır, çektirmedim;

2-evet, çektirdim.

**49- Daha önce mamografi çektirdiyseniz, ilk mamografiyi çektirdiğinizde kaç yaşındaydınız?**

**50- Daha önce mamografi çektirdiyseniz, kaç yıl aralıklarla çektirdiniz?**

## C-MESLEKSEL ÖZELLİKLER

**51- Ücretli bir işte çalıştınız mı?**

1-hayır, çalışmadım.

2- evet, çalışmaktayım,

3- daha önceden çalıştım, şu anda emekliyim.

4- daha önce çalıştım, işten ayrıldım.

**52- Ücretli bir işte çalıştıysanız 6 aydan uzun süreli çalıştığınız işleri aşağıdaki sorulara göre yanıtlayınız.**

	İş başlığı /endüstri	Görev tanımı	İşe başlama yaşı	İşte çalışılan süre	Çalışılan işin yeri

**53- Çalıştığınız yerlerde hiç vardiyalı çalıştınız mı?**1-hayır, çalışmadım, 2- evet, çalıştım.

**54-Vardiyalı çalıştıysanız** 1- sürekli vardiyalı çalıştım, 2-değişken vardiyalı çalıştım.

**55-Vardiyalı çalıştıysanız hangi vardiyalarda çalıştınız? (birden çok şık olabilir)**

1-16.00-24.00,

2-24.00-08.00,

3-diğer(açıklayınız)

4-Tüm vardiyalarda çalıştım.

**56- Vardiyalı çalıştıysanız haftada kaç saat gece çalıştınız?**

**57-Vardiyalı çalıştıysanız bu zamana kadar kaç yıl vardiyalı çalıştınız?**

**58-Etilen Oksid kullanılan bir iş yerinde çalıştınız mı?(sterilizasyonda)**

1-hayır, çalışmadım,

2- evet, çalıştım.

**59- Daha önce çalıştığınız ortamlarda radyasyon var mıydı?**

1-hayır, yoktu,

2- evet, vardı,

3-bilmiyorum.

**60- Daha önceden herhangi bir nedenle/başka bir hastalık nedeniyle göğüs bölgesine radyoterapi/işin tedavisi aldınız mı?** 1-hayır, almadım, 2- evet, aldım.

**61- Günde kaç saat uyursunuz? ..... saat**

**62- Gece saat kaçta yatarsınız?..... saat**

**63- Sabah kaçta kalkarsınız?.....saat**

**64- Gündüz uyur musunuz? .....saat**

**65-Haftasonu uyku düzeniniz değişir mi? 1- evet, değişir (çok uyurum/ az uyurum) 2- hayır, değişmez.**

**66- Herhangi bir uyku probleminiz var mı? (Doktor tanısı varsa belirtilecek)**

**-uykusuzluk** 1-Hayır, yok. 2- Evet, var.

**-uykuya dalamama** 1-Hayır, yok. 2- Evet, var.

**-sık uyanma**1-Hayır, yok. 2- Evet, var.

**67- Hiç uyumak için uyku ilacı aldınız mı? 1-Hayır, almadım. 2- Evet, aldım.**

**68- Geçen yıl hariç kendinizi uyku açısından, kolayca uykuya dalıp, iyi uyur olarak tanımlar mısınız?**

- 1-Çok iyi uyurum.
- 2-İyi uyurum.
- 3-Kötü uyurum.
- 4-Çok kötü uyurum.

**69- Geçen yıl hariç, ışık açıkta uyur musunuz?**

- 1-Hiç ışık açıkken uyumam.
- 2-Bazen ışık açıkta uyurum.
- 3-Sıklıklaışık açıkta uyurum.
- 4-Hemen hemen daimaişık açıkta uyurum.

**70- Işık açıkken uyuduğunuzda, ışığı genellikle tüm gece açık mı tutarsınız?**

- 1- Hayır,tüm gece açık bırakmam,
- 2-Evet, ışığı tüm gece açık bırakırım.

**71- Gözlerinizi kapatan maske ile mi uyursunuz?**

- 1-Hiç göz maskesi ile uyumam.
- 2-Bazen göz maskesi ile uyurum.
- 3-Sıklıkla göz maskesi ile uyurum.
- 4-Hemen hemen daima göz maskesi ile uyurum.

**72- Yaşadığınız yerlerle ilgili aşağıdaki soruları doldurunuz**

	Adres	Yaşanılan Yıllar-süre (kaç yaşları arasında)
Şu anda yaşadığınız yer		
Daha önceki yaşadığınız yer		
Ondan önceki yaşadığınız yer		
Ondan önceki yaşadığınız yer		
Ondan önceki yaşadığınız yer		
Ondan önceki yaşadığınız yer		

ANKETİMİZE KATILDIĞINIZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİZ....

## KAYNAKLAR

1. Ferlay J. HC, Autier P, Sankaranarayanan R. Global Burden of Breast Cancer. In: Li C, ed. *Breast Cancer Epidemiology*: Springer 2010:1-20.
2. Zhu H, Lei X, Feng J, Wang Y. Oral contraceptive use and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *The European journal of contraception & reproductive health care : the official journal of the European Society of Contraception*. Dec 2012;17(6):402-414.
3. Shapiro S, Rosenberg L, Hoffman M, et al. Risk of breast cancer in relation to the use of injectable progestogen contraceptives and combined estrogen/progestogen contraceptives. *American journal of epidemiology*. Feb 15 2000;151(4):396-403.
4. Eldridge SR, Gould MN, Butterworth BE. Genotoxicity of environmental agents in human mammary epithelial cells. *Cancer research*. Oct 15 1992;52(20):5617-5621.
5. Estimated Breast Cancer Incidence Worldwide in 2012. 2015. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>. Accessed 18.06.2015.
6. *Türkiye Kanser İstatistikleri*: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2014.
7. Prof. Dr. Özkan S UDKB, Doç. Dr. Gültekin M, Doç. Dr. Karaca AS ve ark. 2013-2018 Ulusal Kanser Kontrol Planı. In: Kurumu TCSBTHS, ed2013.
8. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *The New England journal of medicine*. Jul 13 2000;343(2):78-85.
9. Verkasalo PK, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E. Genetic predisposition, environment and cancer incidence: a nationwide twin study in Finland, 1976-1995. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. Dec 10 1999;83(6):743-749.
10. Garcia E, Hurley S, Nelson DO, Hertz A, Reynolds P. Hazardous air pollutants and breast cancer risk in California teachers: a cohort study. *Environmental health : a global access science source*. Jan 30 2015;14(1):14.
11. Koçak S ÇL, Özbaş S, Dizbay Sak S, Tükün A, Yalçın B. . Meme Kanserinde Risk Faktörleri, Riskin Değerlendirilmesi ve Prevansiyon: İstanbul 2010 Konsensus Raporu. *The Journal Of Breast*. 2011;7(2):47-67.
12. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. Dec 15 2010;127(12):2893-2917.
13. Polednak AP. Increase in Distant Stage Breast Cancer Incidence Rates in US Women Aged 25-49 Years, 2000-2011: The Stage Migration Hypothesis. *Journal of cancer epidemiology*. 2015;2015:710106.
14. Deng W, Long L, Li JL, et al. Mortality of major cancers in Guangxi, China: sex, age and geographical differences from 1971 and 2005. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2014;15(4):1567-1574.
15. Benson JR, Jatoi I. The global breast cancer burden. *Future oncology*. Jun 2012;8(6):697-702.
16. S E. Cancer Survival in Izmir, Turkey, 1995-1997. In: Sankaranarayanan R SR, ed. *Cancer Survival in Africa, Asia, the Caribbean and Central America*. Vol İARC Scinetific Publications No.162. Lyon, France: WHO, IARC; 2011:237-242.
17. Yoder BJ, Wilkinson EJ, Massoll NA. Molecular and morphologic distinctions between infiltrating ductal and lobular carcinoma of the breast. *The breast journal*. Mar-Apr 2007;13(2):172-179.
18. <http://codes.iarc.fr/codegroup/2>. Accessed erişim tarihi 20.02.2015.

19. Ellis I.O. SSC, Cornelisse C.J. Tumours of the Breast. In: P. TFAD, ed. *Pathology&Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon, France: WHO, IARC Press; 2003:9-110.
20. Ira J. Bleiweiss SJ. Pathology of Breast Cancer. In: Roses DF, ed. *Breast Cancer*. Second Edition ed. Philadelphia, United States of America: Elsevier; 2005:98-110.
21. Breast Cancer. American Cancer Society; 2015. Accessed 10.03.2015.
22. Ergüney PDS. *AJCC Kanser Evreleme Atlası*. Second ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.
23. Ozmen V, Ozcinar B, Karanlık H, et al. Breast cancer risk factors in Turkish women--a University Hospital based nested case control study. *World journal of surgical oncology*. 2009;7:37.
24. Amadou A, Torres-Mejia G, Hainaut P, Romieu I. Breast cancer in Latin America: global burden, patterns, and risk factors. *Salud publica de Mexico*. Sep-Oct 2014;56(5):547-554.
25. Jones CE, Maben J, Jack RH, et al. A systematic review of barriers to early presentation and diagnosis with breast cancer among black women. *BMJ open*. 2014;4(2):e004076.
26. Sighoko D, Fackenthal JD, Hainaut P. Changes in the pattern of breast cancer burden among African American women: evidence based on 29 states and District of Columbia during 1998 to 2010. *Annals of epidemiology*. Jan 2015;25(1):15-25 e10.
27. Davies EA, Renshaw C, Dixon S, Moller H, Coupland VH. Socioeconomic and ethnic inequalities in screen-detected breast cancer in London. *Journal of public health*. Dec 2013;35(4):607-615.
28. Jack RH, Moller H, Robson T, Davies EA. Breast cancer screening uptake among women from different ethnic groups in London: a population-based cohort study. *BMJ open*. 2014;4(10):e005586.
29. Mariapun S, Li J, Yip CH, Taib NA, Teo SH. Ethnic differences in mammographic densities: an Asian cross-sectional study. *PloS one*. 2015;10(2):e0117568.
30. Boyd NF ML, Minkin S. Mammographic Density as a Potential Surrogate Marker for Breast Cancer. In: Li C, ed. *Breast Cancer Epidemiology*. New York, USA: Springer; 2010:324-342.
31. Assi V, Massat NJ, Thomas S, et al. A case-control study to assess the impact of mammographic density on breast cancer risk in women aged 40-49 at intermediate familial risk. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. May 15 2015;136(10):2378-2387.
32. Sprague BL a T-DA. In situ Breast Cancer. In: Li C, ed. *Breast Cancer Epidemiology*. New York, USA: Springer; 2010:47-72.
33. Spicer DV PM. Risk Factors for Development of Breast Cancer. In: Roses DF, ed. *Breast Cancer*. Second ed. USA: Elsevier; 2005:49-57.
34. Fenton SE. Endocrine-disrupting compounds and mammary gland development: early exposure and later life consequences. *Endocrinology*. Jun 2006;147(6 Suppl):S18-24.
35. Colditz GA, Bohlke K, Berkey CS. Breast cancer risk accumulation starts early: prevention must also. *Breast cancer research and treatment*. Jun 2014;145(3):567-579.
36. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast cancer research and treatment*. Mar 2002;72(2):107-115.
37. Bertone-Johnson E. C-TL. Endogenous Hormones and Cancer. *Fundamentals of Cancer Epidemiology*. second ed. London, United Kingdom: Jones and Bartlett:359-389.
38. Brody JG, Rudel RA. Environmental pollutants and breast cancer. *Environmental health perspectives*. Jun 2003;111(8):1007-1019.
39. Andrieu N, Prevost T, Rohan TE, et al. Variation in the interaction between familial and reproductive factors on the risk of breast cancer according to age, menopausal status, and degree of familiarity. *International journal of epidemiology*. Apr 2000;29(2):214-223.



40. Shema L, Ore L, Ben-Shachar M, Haj M, Linn S. The association between breastfeeding and breast cancer occurrence among Israeli Jewish women: a case control study. *Journal of cancer research and clinical oncology*. Aug 2007;133(8):539-546.
41. Pike MC, Pearce CL, Wu AH. Prevention of cancers of the breast, endometrium and ovary. *Oncogene*. Aug 23 2004;23(38):6379-6391.
42. Andrieu N, Duffy SW, Rohan TE, et al. Familial risk, abortion and their interactive effect on the risk of breast cancer--a combined analysis of six case-control studies. *British journal of cancer*. Sep 1995;72(3):744-751.
43. Ye Z, Gao DL, Qin Q, Ray RM, Thomas DB. Breast cancer in relation to induced abortions in a cohort of Chinese women. *British journal of cancer*. Oct 21 2002;87(9):977-981.
44. Yanhua C, Geater A, You J, et al. Reproductive variables and risk of breast malignant and benign tumours in Yunnan province, China. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2012;13(5):2179-2184.
45. Schneider AP, 2nd, Zainer CM, Kubat CK, Mullen NK, Windisch AK. The breast cancer epidemic: 10 facts. *The Linacre quarterly*. Aug 2014;81(3):244-277.
46. Faggiano F. PT, Kogevinas M., Boffetta P. *Social Inequalities and Cancer*. USA: WHO,IARC; 1997.
47. S. S. Meme Kanserinde Risk Faktörleri. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*. 2007;5(2):2-12.
48. Palmer JR, Boggs DA, Wise LA, Adams-Campbell LL, Rosenberg L. Individual and neighborhood socioeconomic status in relation to breast cancer incidence in African-American women. *American journal of epidemiology*. Dec 15 2012;176(12):1141-1146.
49. Bulun SE, Chen D, Moy I, Brooks DC, Zhao H. Aromatase, breast cancer and obesity: a complex interaction. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. Feb 2012;23(2):83-89.
50. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Pike MC. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *British journal of cancer*. Jan 15 2008;98(1):9-14.
51. Lundqvist E, Kaprio J, Verkasalo PK, et al. Co-twin control and cohort analyses of body mass index and height in relation to breast, prostate, ovarian, corpus uteri, colon and rectal cancer among Swedish and Finnish twins. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. Aug 15 2007;121(4):810-818.
52. Mourouti N, Papavagelis C, Psaltopoulou T, et al. Aims, design and methods of a case-control study for the assessment of the role of dietary habits, eating behaviors and environmental factors, on the development of breast cancer. *Maturitas*. Jan 2013;74(1):31-36.
53. Lajous M. ZSM. Diet and Nutrition. In: Li CI, ed. *Breast Cancer Epidemiology*. New York, USA: Springer; 2010:153-181.
54. Lynch BM, Dunstan DW, Healy GN, Winkler E, Eakin E, Owen N. Objectively measured physical activity and sedentary time of breast cancer survivors, and associations with adiposity: findings from NHANES (2003-2006). *Cancer causes & control : CCC*. Feb 2010;21(2):283-288.
55. Lee IM. Physical activity and cancer prevention--data from epidemiologic studies. *Medicine and science in sports and exercise*. Nov 2003;35(11):1823-1827.
56. Henderson K.D. PJ, Bernstein L. Physical Activity and Anthropometric Factors. In: Li CI, ed. *Breast Cancer Epidemiology*. New York, USA: Springer; 2010:137-152.
57. Inumaru LE, Irineu Gomes Duarte Quintanilha M, Aparecida da Silveira E, Veloso Naves MM. Risk and protective factors for breast cancer in Midwest of Brazil. *Journal of environmental and public health*. 2012;2012:356851.
58. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Hampton JM, Newcomb PA. Proportion of invasive breast cancer attributable to risk factors modifiable after menopause. *American journal of epidemiology*. Aug 15 2008;168(4):404-411.

59. Yılmaz M.S. AN. Meme Kanseri Riskinin Beslenme ile İlişkili Faktörler Açısından Değerlendirilmesi. *Turkish Journal Public Health*. 2014;12(1):51-60.
60. Abrahamson PE, Gammon MD, Lund MJ, et al. Recreational physical activity and survival among young women with breast cancer. *Cancer*. Oct 15 2006;107(8):1777-1785.
61. McCullough LE, Eng SM, Bradshaw PT, et al. Fat or fit: the joint effects of physical activity, weight gain, and body size on breast cancer risk. *Cancer*. Oct 1 2012;118(19):4860-4868.
62. Napieralski J.A. DC. Alcohol and the Risk of Breast Cancer. *Breast Cancer and Environmental Risk Factors*. 1998;13:1-4.
63. Weiderpass E, Meo M, Vainio H. Risk factors for breast cancer, including occupational exposures. *Safety and health at work*. Mar 2011;2(1):1-8.
64. Ishibe N, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Cigarette smoking, cytochrome P450 1A1 polymorphisms, and breast cancer risk in the Nurses' Health Study. *Cancer research*. Feb 15 1998;58(4):667-671.
65. McKenzie F, Ellison-Loschmann L, Jeffreys M, Firestone R, Pearce N, Romieu I. Cigarette smoking and risk of breast cancer in a New Zealand multi-ethnic case-control study. *PLoS one*. 2013;8(4):e63132.
66. Baron JA, Haile RW. Protective effect of cigarette smoking on breast cancer risk in women with BRCA1 or BRCA2 mutations???. *Journal of the National Cancer Institute*. May 20 1998;90(10):726-727.
67. Phipps AI. MD, Li CI., Davis S. Environmental and Occupational Exposures. In: Li C, ed. *Breast Cancer Epidemiology*. New York, USA: Springer; 2010:183-221.
68. Stovall M, Smith SA, Langholz BM, et al. Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk of second primary breast cancer in the WECARE study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Nov 15 2008;72(4):1021-1030.
69. Boice JD, Jr., Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *The New England journal of medicine*. Mar 19 1992;326(12):781-785.
70. Basco VE, Coldman AJ, Elwood JM, Young ME. Radiation dose and second breast cancer. *British journal of cancer*. Sep 1985;52(3):319-325.
71. Storm HH, Andersson M, Boice JD, Jr., et al. Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. Aug 19 1992;84(16):1245-1250.
72. Goldman MB, Maloof F, Monson RR, Aschengrau A, Cooper DS, Ridgway EC. Radioactive iodine therapy and breast cancer. A follow-up study of hyperthyroid women. *American journal of epidemiology*. May 1988;127(5):969-980.
73. Ron E, Doody MM, Becker DV, et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *Jama*. Jul 22-29 1998;280(4):347-355.
74. Holm LE, Hall P, Wiklund K, et al. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *Journal of the National Cancer Institute*. Aug 7 1991;83(15):1072-1077.
75. Hall P, Berg G, Bjelkengren G, et al. Cancer mortality after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. Apr 1 1992;50(6):886-890.
76. Colditz GA. Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy, and breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. Jun 3 1998;90(11):814-823.
77. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *Jama*. Oct 2 2013;310(13):1353-1368.

78. Girschik J, Fritschi L, Erren TC, Heyworth J. Quantitative exposure metrics for sleep disturbance and their association with breast cancer risk. *Cancer causes & control : CCC*. May 2013;24(5):919-928.
79. Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. Oct 17 2001;93(20):1557-1562.
80. Doody MM, Freedman DM, Alexander BH, et al. Breast cancer incidence in U.S. radiologic technologists. *Cancer*. Jun 15 2006;106(12):2707-2715.
81. Sigurdson AJ, Doody MM, Rao RS, et al. Cancer incidence in the US radiologic technologists health study, 1983-1998. *Cancer*. Jun 15 2003;97(12):3080-3089.
82. Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M, Gallagher RP, Yang P. Identification of occupational cancer risks in British Columbia. A population-based case-control study of 995 incident breast cancer cases by menopausal status, controlling for confounding factors. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*. Mar 2000;42(3):284-310.
83. Villeneuve S, Fevotte J, Anger A, et al. Breast cancer risk by occupation and industry: analysis of the CECILE study, a population-based case-control study in France. *American journal of industrial medicine*. Jul 2011;54(7):499-509.
84. Calle EE, Murphy TK, Rodriguez C, Thun MJ, Heath CW, Jr. Occupation and breast cancer mortality in a prospective cohort of US women. *American journal of epidemiology*. Jul 15 1998;148(2):191-197.
85. Brophy JT, Keith MM, Watterson A, et al. Breast cancer risk in relation to occupations with exposure to carcinogens and endocrine disruptors: a Canadian case-control study. *Environmental health : a global access science source*. 2012;11:87.
86. Duell EJ, Millikan RC, Savitz DA, et al. A population-based case-control study of farming and breast cancer in North Carolina. *Epidemiology*. Sep 2000;11(5):523-531.
87. Schernhammer ES, Hankinson SE, Rosner B, et al. Job stress and breast cancer risk: the nurses' health study. *American journal of epidemiology*. Dec 1 2004;160(11):1079-1086.
88. Lie JA, Kjuus H, Zienolddiny S, Haugen A, Stevens RG, Kjaerheim K. Night work and breast cancer risk among Norwegian nurses: assessment by different exposure metrics. *American journal of epidemiology*. Jun 1 2011;173(11):1272-1279.
89. Lie JA, Kjuus H, Zienolddiny S, Haugen A, Kjaerheim K. Breast cancer among nurses: is the intensity of night work related to hormone receptor status? *American journal of epidemiology*. Jul 1 2013;178(1):110-117.
90. Pudrovska T, Carr D, McFarland M, Collins C. Higher-status occupations and breast cancer: a life-course stress approach. *Social science & medicine*. Jul 2013;89:53-61.
91. Macon MB, Fenton SE. Endocrine disruptors and the breast: early life effects and later life disease. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. Mar 2013;18(1):43-61.
92. Safe SH. Dietary and environmental estrogens and antiestrogens and their possible role in human disease. *Environmental science and pollution research international*. Jan 1994;1(1):29-33.
93. Silva EG, Mistry D, Li D, et al. Elevated luteinizing hormone in serum, breast cancer tissue, and normal breast tissue from breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*. Nov 2002;76(2):125-130.
94. Lester J. Breast cancer in 2007: incidence, risk assessment, and risk reduction strategies. *Clinical journal of oncology nursing*. Oct 2007;11(5):619-622.
95. Campesino M, Koithan M, Ruiz E, et al. Surgical treatment differences among Latina and African American breast cancer survivors. *Oncology nursing forum*. Jul 2012;39(4):E324-331.

96. Mac Bride M.B. NL, Dilaveri C.A., Sandhu N.P., Hieken T.J., Factors Associated with Surgical Decision Making in Women with Early-Stage Breast Cancer: A Literatür Review. *Journal of Women's Health*. *Journal of Women's Health* 2013;22(3):236-242.
97. Klepczyk L, Keene, KS., De Los Santos, JF. . Accelerated Partial Breast Irradiation for Early-Stage Breast Cancer: Controversies and Current Indications for Use. *Current Treatment Options in Oncology*. 2013;14(1):51-65.
98. Williams N.R. PKH, Brew-Graves C., Keshtgar M.R. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Gland Surgery* 2014;3(2):109-119.
99. Prowell TM, Davidson NE. What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? *The oncologist*. 2004;9(5):507-517.
100. Mustacchi G, Puglisi F, Molino AM, et al. Observational study on adjuvant trastuzumab in HER2-positive early breast cancer patients. *Future oncology*. May 2015;11(10):1493-1500.
101. Rimawi MF, Aleixo SB, Rozas AA, et al. A neoadjuvant, randomized, open-label phase II trial of afatinib versus trastuzumab versus lapatinib in patients with locally advanced HER2-positive breast cancer. *Clinical breast cancer*. Apr 2015;15(2):101-109.
102. Dukelow T, Kishan D, Khasraw M, Murphy CG. CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *Anti-cancer drugs*. May 26 2015.
103. Li N, Hao Y, Xie J, et al. Everolimus-Based Therapy versus Chemotherapy among Patients with HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer: Comparative Effectiveness from a Chart Review Study. *International journal of breast cancer*. 2015;2015:240750.
104. Yavan T, Akyuz A, Tosun N, IyigUn E. Women's breast cancer risk perception and attitudes toward screening tests. *Journal of psychosocial oncology*. 2010;28(2):189-201.
105. M. L. Reproductive Factors. In: Li CI, ed. *Breast Cancer Epidemiology*. New York, USA: Springer; 2010:119-136.
106. D'Aloisio AA, DeRoo LA, Baird DD, Weinberg CR, Sandler DP. Prenatal and infant exposures and age at menarche. *Epidemiology*. Mar 2013;24(2):277-284.
107. Cuzick J. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *European journal of cancer*. Nov 2008;44(16):2344-2349.
108. Spear HJ. [Is there a connection between breast cancer and induced abortion: a question of honest science or a deceitful politics?]. *Servir*. May-Jun 2005;53(3):154-156.
109. K. K. Breast Cancer Screening. In: Li CI, ed. *Breast Cancer Epidemiology*. New York, USA: Springer; 2010:343-370.
110. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *Jama*. Apr 4 2012;307(13):1394-1404.
111. Rızalar S. AB. Meme Kanseri Olan Kadınların Erken Tanı Uygulamaları. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2010;5(14):73-.
112. J. M. Mammographic Diagnosis of Breast Cancer. In: Roses DF, ed. *Breast Cancer*. Second ed. USA: Elsevier:211-245.
113. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *Jama*. Apr 2 2014;311(13):1327-1335.
114. Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Age of onset in familial breast cancer as background data for medical surveillance. *British journal of cancer*. Jan 5 2010;102(1):42-47.
115. <http://www.tuik.gov.tr>. . Erişim tarihi: 25.03.2015.
116. İç göç. 2014. Accessed 21.05.2015.
117. Schoeps A, Rudolph A, Seibold P, et al. Identification of new genetic susceptibility loci for breast cancer through consideration of gene-environment interactions. *Genetic epidemiology*. Jan 2014;38(1):84-93.

118. Haydaroğlu A. DS, Özşaran Z., Bölükbaşı Y., Yılmaz R., Kapkaç M., Özdedeli E. Ege Üniversitesinde Meme Kanseri:3897 Olgunun Değerlendirilmesi. *Meme Sağlığı dergisi*. 2005;1(1):6-11.
119. Song QK, Li J, Huang R, et al. Age of diagnosis of breast cancer in china: almost 10 years earlier than in the United States and the European union. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2014;15(22):10021-10025.
120. Santos MC, Horta BL, Amaral JJ, Fernandes PF, Galvao CM, Fernandes AF. Association between stress and breast cancer in women: a meta-analysis. *Cadernos de saude publica*. 2009;25 Suppl 3:S453-463.
121. Ozmen V, Nilufer Ozaydin A, Cabioglu N, et al. Survey on a mammographic screening program in Istanbul, Turkey. *The breast journal*. May-Jun 2011;17(3):260-267.
122. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2013. In: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Ankara T, ed. Ankara: HÜNEE; 2014.
123. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=16083>. 2013.
124. Joung KH, Jeong JW, Ku BJ. The association between type 2 diabetes mellitus and women cancer: the epidemiological evidences and putative mechanisms. *BioMed research international*. 2015;2015:920618.
125. Joost HG. Diabetes and cancer: epidemiology and potential mechanisms. *Diabetes & vascular disease research*. Nov 2014;11(6):390-394.
126. V. O. Breast Cancer in Turkey: Clinical and Histopathological Characteristics (Analysis of 13.240 Patients) Türkiye'de Meme Kanseri: Klinik ve Histopatolojik Özellikler (13.240 Olgunun Analizi) *Journal of Breast Health*. 2014;10:98-105.
127. Oran ES, Yankol Y, Soybir GR, et al. Distinct postsurgical management in young and elderly breast cancer patients results in equal survival rates. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2014;15(18):7843-7847.
128. Acil H, Cavdar I. Comparison of quality of life of Turkish breast cancer patients receiving breast conserving surgery or modified radical mastectomy. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2014;15(13):5377-5381.
129. Somali I, Ustaoglu BY, Tarhan MO, et al. Clinicopathologic and demographic evaluation of triple- negative breast cancer patients among a turkish patient population: a single center experience. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2013;14(10):6013-6017.
130. Cuzick J. Epidemiology of breast cancer--selected highlights. *Breast*. Dec 2003;12(6):405-411.
131. Sarmento de Almeida G, Leal Almeida LA, Rodrigues Araujo GM, Weller M. Reproductive risk factors differ among breast cancer patients and controls in a public hospital of Paraiba, northeast Brazil. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2015;16(7):2959-2965.
132. Fuhrman BJ, Freedman DM, Bhatti P, et al. Sunlight, polymorphisms of vitamin D-related genes and risk of breast cancer. *Anticancer research*. Feb 2013;33(2):543-551.
133. Orgeas CC, Hall P, Rosenberg LU, Czene K. The influence of menstrual risk factors on tumor characteristics and survival in postmenopausal breast cancer. *Breast cancer research : BCR*. 2008;10(6):R107.
134. Beiler JS, Zhu K, Hunter S, Payne-Wilks K, Roland CL, Chinchilli VM. A case-control study of menstrual factors in relation to breast cancer risk in African-American women. *Journal of the National Medical Association*. Oct 2003;95(10):930-938.
135. Titus-Ernstoff L, Longnecker MP, Newcomb PA, et al. Menstrual factors in relation to breast cancer risk. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. Sep 1998;7(9):783-789.

136. Ritte R, Tikik K, Lukanova A, et al. Reproductive factors and risk of hormone receptor positive and negative breast cancer: a cohort study. *BMC cancer*. 2013;13:584.
137. Chavez-MacGregor M, Elias SG, Onland-Moret NC, et al. Postmenopausal breast cancer risk and cumulative number of menstrual cycles. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. Apr 2005;14(4):799-804.
138. Andrieu N, Smith T, Duffy S, et al. The effects of interaction between familial and reproductive factors on breast cancer risk: a combined analysis of seven case-control studies. *British journal of cancer*. May 1998;77(9):1525-1536.
139. Tazhibi M, Dehghani M, Babazadeh S, et al. Hormonal and reproductive risk factors associated with breast cancer in Isfahan patients. *Journal of education and health promotion*. 2014;3:69.
140. Varughese AA, Poothiode U, Manjula VD. Descriptive study on selected risk factors and histopathology of breast carcinoma in a tertiary care centre in Kerala, India with special reference to women under 40 years old. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2015;16(1):181-184.
141. Veisy A, Lotfinejad S, Salehi K, Zhian F. Risk of breast cancer in relation to reproductive factors in North-West of Iran, 2013-2014. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2015;16(2):451-455.
142. Warner ET, Colditz GA, Palmer JR, Partridge AH, Rosner BA, Tamimi RM. Reproductive factors and risk of premenopausal breast cancer by age at diagnosis: are there differences before and after age 40? *Breast cancer research and treatment*. Nov 2013;142(1):165-175.
143. Pike M.C. HBE, Casagrande J.T., GRAY G.E. Oral Contraceptive Use and Early Abortion as Risk Factors For Breast Cancer in Young Women *Br. J. Cancer*. 1981;43:72-76.
144. Paoletti X, Clavel-Chapelon F. Induced and spontaneous abortion and breast cancer risk: results from the E3N cohort study. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. Aug 20 2003;106(2):270-276.
145. Janerich DT, Mineau GP, Kerber RA. Gender of the first offspring, age at diagnosis, and survival with breast cancer (Utah, United States). *Cancer causes & control : CCC*. Jan 1994;5(1):26-30.
146. Olson JC, Bogdan GF, Tuthill RW, Nasca PC, Janerich DT. Sex of first child and breast cancer survival in young women. *Journal of women's health & gender-based medicine*. May 2001;10(4):327-334.
147. Thalib L, Hall P. Sex of first child and breast cancer survival: a population-based study. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. Mar 15 2006;118(6):1515-1518.
148. Vatten LJ, Forman MR, Nilsen TI, Barrett JC, Romundstad PR. The negative association between pre-eclampsia and breast cancer risk may depend on the offspring's gender. *British journal of cancer*. May 7 2007;96(9):1436-1438.
149. Hsieh C, Wu J, Trichopoulos D, Adami HO, Ekblom A. Gender of offspring and maternal breast cancer risk. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. May 5 1999;81(3):335-338.
150. Jordan S, Lim L, Vilainerun D, et al. Breast cancer in the Thai Cohort Study: an exploratory case-control analysis. *Breast*. Oct 2009;18(5):299-303.
151. Wu AH, Ziegler RG, Pike MC, et al. Menstrual and reproductive factors and risk of breast cancer in Asian-Americans. *British journal of cancer*. Mar 1996;73(5):680-686.
152. Thomas DB, Noonan EA. Breast cancer and prolonged lactation. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *International journal of epidemiology*. Aug 1993;22(4):619-626.

153. Ilic M, Vlajinac H, Marinkovic J. Breastfeeding and Risk of Breast Cancer: Case-Control Study. *Women & health*. May 21 2015.
154. Pike MC, Ross RK, Lobo RA, Key TJ, Potts M, Henderson BE. LHRH agonists and the prevention of breast and ovarian cancer. *British journal of cancer*. Jul 1989;60(1):142-148.
155. Vincent Cogliano YG, Robert Baan, Kurt Straif, Béatrice Secretan, and Fatiha El Ghissassi. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet*. 2005;6:552-553.
156. Silverman BG, Siegelmann-Danieli N, Braunstein R, Kokia ES. Trends in breast cancer incidence associated with reductions in the use of hormone replacement therapy. *Cancer epidemiology*. Feb 2011;35(1):11-16.
157. Li H, Beeghly-Fadiel A, Wen W, et al. Gene-environment interactions for breast cancer risk among Chinese women: a report from the Shanghai Breast Cancer Genetics Study. *American journal of epidemiology*. Jan 15 2013;177(2):161-170.
158. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama*. Jul 17 2002;288(3):321-333.
159. Ursin Giske WAH, Hoover Robert N., West Dee W., Nomura A.M.Y., Kolonel Laurence N. , Pike Malcolm C., Ziegler Regina G. Breast Cancer and Oral Contraceptive Use in Asian-American Women. *American journal of epidemiology*. 1999;150(6):561-567.
160. Poosari A, Promthet S, Kamsa-ard S, Suwanrungruang K, Longkul J, Wiangnon S. Hormonal contraceptive use and breast cancer in Thai women. *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association*. 2014;24(3):216-220.
161. Samuel S. Oral oestrogen–progestagen contraceptives, menopausal treatment, and cancer. *Lancet Oncology*. 2005;6:736.
162. Figueiredo JC, Bernstein L, Capanu M, et al. Oral contraceptives, postmenopausal hormones, and risk of asynchronous bilateral breast cancer: the WECARE Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Mar 20 2008;26(9):1411-1418.
163. Urban M, Banks E, Egger S, et al. Injectable and oral contraceptive use and cancers of the breast, cervix, ovary, and endometrium in black South African women: case-control study. *PLoS medicine*. 2012;9(3):e1001182.
164. Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *American journal of epidemiology*. Jun 1 1998;147(11):1038-1042.
165. Brinton LA. Breast cancer risk after use of fertility drugs: stimulating new controversy. *Journal of the National Cancer Institute*. Jul 3 2012;104(13):962-964.
166. Fei C, Deroo LA, Sandler DP, Weinberg CR. Fertility drugs and young-onset breast cancer: results from the Two Sister Study. *Journal of the National Cancer Institute*. Jul 3 2012;104(13):1021-1027.
167. Storeng R, Vangen S, Omland AK, Oldereid NB. Infertility treatment and the risk of cancer. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. Nov 27 2012;132(22):2494-2499.
168. Brinton LA, Sahasrabuddhe VV, Scoccia B. Fertility drugs and the risk of breast and gynecologic cancers. *Seminars in reproductive medicine*. Apr 2012;30(2):131-145.
169. Yli-Kuha AN, Gissler M, Klemetti R, Luoto R, Hemminki E. Cancer morbidity in a cohort of 9175 Finnish women treated for infertility. *Human reproduction*. Apr 2012;27(4):1149-1155.
170. Christopher I. Li EFB. Exogenous Hormones. In: Li CI, ed. *Breast Cancer Epidemiology*. New York, USA: Springer; 2010:89-118.
171. Skegg DC. Risk assessment issues in breast cancer. *Mutation research*. Dec 1995;333(1-2):51-58.

172. Strom BL, Berlin JA, Weber AL, et al. Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception*. May 2004;69(5):353-360.
173. Li CI, Beaber EF, Tang MT, Porter PL, Daling JR, Malone KE. Effect of depo-medroxyprogesterone acetate on breast cancer risk among women 20 to 44 years of age. *Cancer research*. Apr 15 2012;72(8):2028-2035.
174. Focan C, Beauduin M, Salamon E, et al. Adjuvant high-dose medroxyprogesterone acetate for early breast cancer: 13 years update in a multicentre randomized trial. *British journal of cancer*. Jul 6 2001;85(1):1-8.
175. Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L, et al. Intramuscular depot medroxyprogesterone versus oral megestrol for the control of postmenopausal hot flashes in breast cancer patients: a randomized study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Jun 2002;13(6):883-888.
176. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *Journal of the National Cancer Institute*. Feb 16 2000;92(4):328-332.
177. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010. In: Üniversitesi H, ed: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2014.
178. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *The Lancet. Oncology*. Jan 2015;16(1):36-46.
179. Munsell MF, Sprague BL, Berry DA, Chisholm G, Trentham-Dietz A. Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status. *Epidemiologic reviews*. 2014;36:114-136.
180. Kruk J. Overweight, obesity, oxidative stress and the risk of breast cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2014;15(22):9579-9586.
181. Türkiye Sağlık Araştırması-2012. Ankara: Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK); 2012.
182. Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J, Teppo L, Helenius H, Koskenvuo M. Stress of daily activities and risk of breast cancer: a prospective cohort study in Finland. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. Mar 15 2001;91(6):888-893.
183. Stellman JM, Stellman SD. Cancer and the workplace. *CA: a cancer journal for clinicians*. Mar-Apr 1996;46(2):70-92.
184. Mohan AK, Hauptmann M, Linet MS, et al. Breast cancer mortality among female radiologic technologists in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*. Jun 19 2002;94(12):943-948.
185. Hill DA, Gilbert E, Dores GM, et al. Breast cancer risk following radiotherapy for Hodgkin lymphoma: modification by other risk factors. *Blood*. Nov 15 2005;106(10):3358-3365.
186. Markus P, Anders JrB, Maria Blettner, Brigitte Schlehofer,, Berg-Beckhoff G. Association between socioeconomic factors and sleep quality in an urban population-based sample in Germany. *European Journal of Public Health*. 2013;24(6):968-973.
187. Ho RT, Fong TC. Factor structure of the Chinese version of the Pittsburgh sleep quality index in breast cancer patients. *Sleep medicine*. May 2014;15(5):565-569.
188. Otte JL, Rand KL, Carpenter JS, Russell KM, Champion VL. Factor analysis of the Pittsburgh Sleep Quality Index in breast cancer survivors. *Journal of pain and symptom management*. Mar 2013;45(3):620-627.
189. Khoramirad A, Mousavi M, Dadkhahtehrani T, Pourmarzi D. Relationship Between Sleep Quality and Spiritual Well-Being/Religious Activities in Muslim Women with Breast Cancer. *Journal of religion and health*. Dec 9 2014.



190. Chen WY, Giobbie-Hurder A, Gantman K, et al. A randomized, placebo-controlled trial of melatonin on breast cancer survivors: impact on sleep, mood, and hot flashes. *Breast cancer research and treatment*. Jun 2014;145(2):381-388.
191. Aydogan U, Doganer YC, Kilbas Z, et al. Predictors of knowledge level and awareness towards breast cancer among Turkish females. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2015;16(1):275-282.
192. Güner İ.C. TA, Gönener H.D. Kadınların Kendi Kendine Meme Muayenesi (KKMM) ile İlgili Bilgi, Tutum ve Davranışlarının Belirlenmesi. *Gaziantep Tıp Dergisi*. 2007:55-60.
193. Chen Q, Lang L, Wu W, et al. A meta-analysis on the relationship between exposure to ELF-EMFs and the risk of female breast cancer. *PloS one*. 2013;8(7):e69272.
194. Eroğlu C. Eryılmaz M.A. CS, Gürbüz Z. Meme Kanseri Risk Değerlendirmesi: 5000 Olgu. *Uluslararası Hemotoloji-Onkoloji Dergisi*. 2010;20(1):27-33.
195. White AJ, Teitelbaum SL, Wolff MS, Stellman SD, Neugut AI, Gammon MD. Exposure to fogger trucks and breast cancer incidence in the Long Island Breast Cancer Study Project: a case-control study. *Environmental health : a global access science source*. 2013;12:24.

