

T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRENATAL FAKTÖRLERİN MİDE KANSERİ GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**THE EFFECT OF PRENATAL FACTORS IN IMPROVEMENT OF  
GASTRIC CANCER**

Uzmanlık Tezi

Dr. Mustafa KARAGÜLLE

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Halil KAVGACI

TRABZON - 2010

## İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	i
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	9
2. GENEL BİLGİLER.....	10
2.1. Mide Kanseri .....	10
2.1.1. Mide Kanserlerinin Sınıflaması .....	10
2.1.1.1.Lauren Klasifikasyonu ( 1965 ).....	10
2.1.1.2.Who Sınıflaması (2000).....	10
2.1.1.2.1. Epitelyal Tümörler.....	10
2.1.1.2.2. Nonepitelyal Tümörler.....	10
2.1.2.Mide Adenokarsinom.....	11
2.1.2.1.Epidemiyoloji .....	11
2.1.2.2.Etyopatogenez.....	11
2.1.2.2.1.Diyetsel Faktörler.....	11
2.1.2.2.1.1.Nitrozo Bileşikler.....	12
2.1.2.2.1.2.Sebze-Meyve Tüketimi ve Vitaminler.....	12
2.1.2.2.1.3.Çay.....	13
2.1.2.2.1.4.Tuz.....	13
2.1.2.2.2.Kişisel Faktörler.....	13
2.1.2.2.2.1.Sigara Kullanımı.....	13
2.1.2.2.2.2.Alkol Kullanımı.....	14
2.1.2.2.2.3.Kan Grubu.....	14
2.1.2.2.2.4.Pozitif Aile Hikayesi .....	14
2.1.2.2.2.5.Reprodüktif Hormonlar.....	14
2.1.2.2.2.6.Sosyoekonomik Düzey.....	15
2.1.2.2.2.7.Genetik Faktörler.....	15
2.1.2.2.3.İyonize Radyasyon.....	16
2.1.2.2.4.Premalign Lezyonlar.....	16
2.1.2.2.4.1.H.Pylori Gastriti.....	16

2.1.2.2.4.2.Kronik Otoimmün Atrofik Gastrit.....	16
2.1.2.2.4.3.İntestinal Metaplazi.....	16
2.1.2.2.4.4.Konjenital İmmün Yetmezlik Sendromu .....	17
2.1.2.2.4.5. Hipertrofik Gastropati.....	17
2.1.2.2.4.6. Parsiyel Gastrektomi Sonrası Gastrik Remnant.....	17
2.1.2.2.4.7.Gastrik Ülser.....	17
2.1.2.2.4.8.Gastrik Displazi.....	17
2.1.2.2.4.8.1.Düşük dereceli (Low grade) gastrik displazi.....	17
2.1.2.2.4.8.2.Yüksek dereceli (high grade) gastrik displazi.....	18
2.1.2.2.4.9.Gastrik Adenomlar.....	18
2.1.2.2.4.10. Barret Özefagus.....	18
2.1.2.2.4.11.Pernisiyöz Anemi.....	18
2.1.2.2.4.12.EBV.....	18
2.1.2.3.Klinik Özellikler .....	18
2.1.2.4.Gastrik Adenokarsinom Sınıflamaları.....	19
2.1.2.4.1.Morfolojik Özelliklerine Göre Sınıflandırmalar.....	19
2.1.2.4.1.1.Makroskopik Görünümüne Göre Sınıflamalar.....	19
2.1.2.4.2.Lokalizasyonlarına Göre Sınıflamalar.....	19
2.1.2.4.3. İnvazyon Derinliğine Göre Sınıflamalar.....	19
2.1.2.4.3.1.Erken gastrik karsinom.....	19
2.1.2.4.3.2.İlerlemiş gastrik karsinom.....	20
2.1.2.4.4.Mikroskopik Sınıflama.....	20
2.1.2.4.4.1.Lauren Klasifikasyonu ( 1965 ) .....	20
2.1.2.4.4.1.1.İntestinal Tip Gastrik Karsinom.....	20
2.1.2.4.4.1.2.Diffüz Tip Gastrik Karsinom.....	20
2.1.2.4.4.2.Who Klasifikasyonu ( 2000 ) .....	21
2.1.2.4.4.2.1.Tubuler Adenokarsinom.....	21
2.1.2.4.4.2.2.Papiller Adenokarsinom.....	21
2.1.2.4.4.2.3.Müsinöz Adenokarsinom.....	21
2.1.2.4.4.2.4.Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom.....	21

2.1.2.4.5. Differansiasyon Derecesine Göre Klasifikasyon.....	21
2.1.2.5. Gastrik Karsinomların Yayılımı.....	21
2.1.2.6. Mide Adenokarsinomlarında Evreleme.....	22
2.1.2.6.1. TNM Klasifikasyonu .....	22
2.1.2.6.1.1. Primer Tümör.....	23
2.1.2.6.1.2. Nodal Tutulum.....	23
2.1.2.6.1.3. Uzak Metastaz.....	23
2.1.2.7. Tanı.....	23
2.1.2.7.1. Klinik Bulgular.....	23
2.1.2.7.2. Laboratuvar Bulguları.....	24
2.1.2.7.3. Endoskopi (Gastroskopi).....	24
2.1.2.7.4. Radyolojik Tanı Yöntemleri.....	25
2.1.2.8. Mide Adenokarsinom'larında Prognoz .....	25
2.1.2.9. Tedavi.....	26
2.1.2.9.1. Cerrahi Tedavi.....	26
2.1.2.9.2. Medikal tedavi.....	26
2.1.2.9.3. Palyatif Tedaviler.....	26
2.1.3. Nonepitelyal Tümörler.....	26
2.1.3.1 Granüler Hücreli Tümörler.....	26
2.1.3.2 Gastrik Karsinoid Tümörler.....	27
2.1.3.3 Kaposi Sarkom.....	27
2.1.3.4 Gastrointestinal Stromal Tümörler .....	27
2.1.3.5 Schwannoma.....	28
2.1.3.6 Mantle Cell Lenfoma.....	28
2.1.3.7 Gastrointestinal Sistem Mezenkimal Tümörler.....	28
2.1.3.8 Primer Mide Lenfomaları .....	28
2.2. Prenatal faktörlerin kanser gelişimi üzerine etkisi .....	29
2.2.1. Prenatal faktörlerin Mide kanseri gelişimi üzerine etkisi.....	30

3. MATERYAL VE METOD.....	31
3.1. İstatistiksel Analizler.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Hastaların ve Kontrol Grubunun Bazı Sosyodemografik Özellikleri.....	33
4.2. Hastaların ve Kontrol Grubunun Sigara Alışkanlıklarına Göre Karşılaştırılması.....	37
4.3. Hastaların ve Kontrol Grubunun Anne ve Babalarının Sigara Alışkanlıklarına Göre Karşılaştırılmaları.....	37
4.4. Hastaların ve Kontrol Grubunun 1. Derece Akrabalarında Kanser Öyküsü Bulunup Bulunmamasına Göre Karşılaştırılması.....	38
4.5. Hastaların ve Kontrol Grubunun 1. Derece Akrabalarında Mide Kanseri Öyküsü ve daha uzak akrabalarında kanser öyküsü Bulunup Bulunmamasına Göre Karşılaştırılması.....	39
4.6. Hastaların ve Kontrol Grubunun Tanıda BMI, Boy ve Kilo Ortalamalarına Göre Karşılaştırılmaları.....	40
4.7. Hastaların ve Kontrol Grubunun Tanıda , Kan grubu, BMI Değerlerine Göre Karşılaştırılmaları.....	41
4.8. Hastaların ve Kontrol Grubunun Anne ve Babalarının Akrabalık Durumuna Göre Karşılaştırılması.....	42
4.9.Hastaların ve Kontrol Grubunun Doğumda Anne ve Baba Yaşı Ortalamalarına Göre Karşılaştırılması.....	43
4.10.Hastaların ve Kontrol Grubunun Doğumda Anne ve Baba Yaşlarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı.....	43
4.11.Hasta ve Kontrol Grubunun Reprodüktif Faktörler Açısından Karşılaştırılması.....	45
4.11.1.Mide Kanserli Kadın Hastaların ve Kontrol Grubundaki Kadınların Menarş Yaşına Göre Karşılaştırılması.....	45
4.11.2.Mide Kanserli Kadın Hastaların ve Kontrol Grubundaki Kadınların İlk Doğumla Sonuçlanan Gebelik Yaşına Göre Karşılaştırılması.....	46
4.11.3.Mide Kanserli Kadın Hastaların ve Kontrol Grubunun Menopoz Yaşları Açısından Karşılaştırılması.....	46
4.11.4.Mide Kanserli Kadın Hastaların ve Kontrol Grubundaki Kadınların	

Çocuk Sayısı Açısından Karşılaştırılması.....	47
4.11.5.Mide Kanserli Erkek Hastaların ve Kontrol Grubundaki Erkeklerin Çocuk Sahibi Olup Olmama ve Çocuk Sayısı Açısından Karşılaştırılması.....	47
4.11.6.Mide Kanserli Erkek Hastaların ve Kontrol Grubundaki Erkeklerin İlk Çocuklarının Doğumu Sırasındaki Yaşları Açısından Karşılaştırılması..	48
4.12. Mide Kanserli Hastaların ve Kontrol Grubunun Fiziksel Aktivite ve Egzersiz Durumuna Göre Karşılaştırılması.....	49
4.13.Mide Kanserli Hastaların ve Kontrol Grubunun Diyet ve Beslenme Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi.....	50
4.13.1.Mide Kanserli Hastaların ve Kontrol Grubunun Bazı Yiyecek ve İçecekleri Tüketme Sıklıklarına Göre Karşılaştırılması.....	50
4.13.2. Hastaların ve Kontrol Grubunun Diyet Alışkanlıklarının Günlük Tüketilen Yiyecek Miktarına Göre Karşılaştırılması.....	56
4.13.3.Hastaların ve Kontrol Grubunun Turşu ve Tuzlanmış Gıda Tüketimine Göre Değerlendirilmesi.....	57
4.13.4.Mide Kanserli Hastaların ve Kontrol Grubunun Portakal suyu ,Kahve, Çay ve Alkol Kullanma Alışkanlıklarına Göre Karşılaştırılması.....	58
4.13.5.Mide Kanserli Hastaların ve Kontrol Grubunun Yemeklerde Kullandıkları Yağ Çeşidine Göre Karşılaştırılması.....	60
4.13.6. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun diş sayısına göre değerlendirilmesi.....	61
4.13.7. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun diş fırçalamasına göre değerlendirilmesi.....	61
4.13.8. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun yemek adetlerine göre değerlendirilmesi.....	62
4.14. Lojistik Regresyon Analizi.....	63
5. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	76

7. ÖZET.....	79
8. SUMMARY.....	82
9. KAYNAKLAR.....	85

**KISALTMALAR**

<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asit
<b>IL</b>	: Interleukin
<b>NF</b>	: Nükleer Faktör
<b>OKS</b>	: Oral Kontraseptif Tedavi
<b>HRT</b>	: Hormon Replasman Tedavisi
<b>EBV</b>	: Epstein Barr Virus
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>ALL</b>	: Akut Lenfositik Lösemi
<b>AML</b>	: Akut Myeloblastik Lösemi
<b>MALT</b>	: Mucosa-associated lymphoid tissue
<b>BMI</b>	: Beden kitle indeksi



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanserleri, dünyada en sık görülen kanserler sıralamasında 4. sıradadır (1) . Kansere bağlı ölüm nedenlerinin sıralamasında ise 2. sıradadır (2). Epidemiyolojik çalışmalar diyet, çevresel faktörler ve yaşam tarzının mide kanseri gelişimine önemli oranda katkıda bulunduğunu bildirmektedir. Ancak, etiyojide genetik yatkınlığın da önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (3).

Yaşlı anne veya babaya sahip olmanın, doğan çocuklarda bazı sağlık problemlerinin riskini artırdığı bilinmektedir (4). Yaşlı annelerin çocuklarında trizomiler (özellikle trizomi 21-Down sendromu) ve mitokondrial DNA hastalıklarının görülme riski artmaktadır. Doğum sırasında yaşlı babaya sahip çocuklarda da bazı herediter hastalıkların arttığı saptanmıştır (5). Doğumları sırasında ileri ebeveyn yaşına sahip olan çocuklarda bazı çocukluk çağı kanserlerinin daha sık ortaya çıktığı gözlenmiştir (4). İleri anne ve baba yaşı birkaç mekanizma ile çocukta kanser riskini etkileyebilir. Babada yaşı ilerlemesi ile birlikte germ hücre mutasyonlarının sıklığının artması ve annede yaşlanma ile germ hücrelerinde kromozomal aberasyonların sıklığında artış olması, doğan çocukları kanser gelişmesine yatkın hale getirebilir (4).

Literatürde ileri anne yaşının çocuklarda retinoblastom, lösemi ve astrositomla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (6,7,8,9) . Benzer şekilde yaşlı babaların çocuklarında santral sinir sistemi tümörü riskinin arttığı bildirilmiştir ( 10,11,12).

Çocukluk çağı kanserleri dışında, yaşlı anne ve babadan doğan kız çocuklarında yetişkin dönemde meme kanseri riskinin arttığına dair kanıtlar giderek kuvvetlenmektedir (13). Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda ileri anne ve baba yaşının meme kanseri riskini hafifçe artırdığı bildirilmiştir (13).

Bu çalışmanın amacı, bazı prenatal faktörlerin mide kanseri riski üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Bu amaçla hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun doğumdaki anne ve baba yaşı, anne ve babanın sigara içme öyküsü gibi prenatal faktörleri ve bazı çevresel faktörler bir anketle sorgulanıp kontrol grubu ile karşılaştırılarak, mide kanseri gelişimi üzerine olası etkileri değerlendirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. MİDE KANSERİ

#### 2.1.1.MİDE KANSERLERİNİN SINIFLAMASI

##### 2.1.1.1. LAUREN KLASİFİKASYONU ( 1965 )

I-İntestinal Tip Gastrik Karsinom

II-Diffüz Tip Gastrik Karsinom

III-Mikst Tip Gastrik Karsinom

##### 2.1.1.2. WHO (2000) SINIFLAMASINA GÖRE :

###### 2.1.1.2.1. EPİTELYAL TÜMÖRLER

I-İntraepitelyal Neoplazi-Adenom

II-Papiller adenokarsinom

III-Tubuler adenokarsinom

IV-Musinöz adenokarsinom

V-Taşlı yüzük hücreli karsinom

VI-Adenoskuamöz karsinom

VII-İndifferansiye karsinom

VIII-Küçük Hücreli Karsinom

###### 2.1.1.2.2. NONEPİTELYAL TÜMÖRLER

I-Karsinoid Tümör

II- Diffüz tip Gastrointestinal Stromal Tümör

III-Malign Lenfomaları

IV-Marjinal Zon B hücreli Lenfoma

V-Mantle Hücreli Lenfoma

VI-Kaposi Sarkom

VII-Leiomyom

VIII-Schwannoma

IX-Granüler Hücreli Tümör

X-İntestinal tip Leiomyosarkom

## 2.1.2. MİDE ADENOKARSİNOM

### 2.1.2.1. Epidemiyoloji :

Mide kanserleri içinde en sık görülen kanser tipidir ve dünyadaki en sık kanserlerden biridir (14). Her yıl dünya çapında yaklaşık olarak 870.000 yeni vaka ortaya çıkmakta ve 650.000 hasta kaybedilmektedir (15,16). Yeni ortaya çıkan kanserlerin % 9,9 ' unu oluşturmaktadır (17). 1980'li yıllara kadar en önemli kansere bağlı ölüm nedeniyken, akciğer kanserleri mide kanserlerini geçmiştir (17,18). Dünyada insidansı ve mortalitesi düşmesine rağmen en sık görülen kanserler sıralamasında 4. sıradadır (1) . Son 5 dekattan beri insidansında hızlı düşüş olmuştur (19,20). Gastrik kanserlerin insidansı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. En yüksek oranda Doğu Asya (Japonya, Çin) , Orta ve Güney Amerika, doğu Avrupada görülürken; en düşük oranda ise Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, Afrika, Avustralya ve Yeni Zelanda'da gözlenir (21). Türkiye' de ise orta, kuzeydoğu ve doğu Anadolu bölgelerinde daha sık gözlenmektedir. Bir çalışmada ortalama görülme yaşı 59,4 olup bu hastaların % 67,3 ' ü erkek, % 32,7' sinin kadın olduğu saptanmıştır (22).

Mide kanserleri genellikle 40 yaşından sonra gözlenir. Ancak Çin gibi Uzakdoğu ülkelerinde mide kanserinin başlangıç yaşı batı toplumlarındakine göre daha düşüktür. İntestinal tip gastrik karsinomda ise ortalama yaş 55 olup Erkek/Kadın :2/1' dir. Diffüz gastrik kanser ise genellikle daha genç hastalarda görülür. Kadınlarda ve erkeklerde eşit oranlarda görülür (23). Bazı çalışmalara göre difüz tip gastrik kanserler tüm gastrik kanserlerin % 30,2 unu oluşturmaktadır (24). Türkiye'de yapılan bir çalışmada mide kanserli hastaların Lauren sınıflamasına göre %64,9' u intestinal tipte, % 35,1' nin difüz tipte olduğu ve ensık antrum yerleşimli olduğu saptanmış (25).

Erken gastrik karsinomların 5 yıllık yaşam şansı % 90'dan fazladır. Japonya' da endoskopi tarama programları ile vakaların % 40'ından fazlası erken evrede tanı almaktadır (3). Birleşik devletlerde ise erken gastrik kanser % 10'dan daha az oranda tespit edilmektedir. Japonya'da bu oran daha yüksektir (3,14).

### 2.1.2.2. Etyopatogenez

**2.1.2.2.1. Diyetel Faktörler:** Yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar diyet ile gastrik kanser arasında ilişki olduğunu göstermiştir (26) . Alkol ve turşu tüketiminin gastrik kanser gelişiminde

bağımsız bir risk faktörü olduğu, bakliyat kullanımının koruyucu olduğu belirtilmiştir (27). Tuzlanmış ve nitrit içeren yiyeceklerden zengin, meyve ve sebzelerden fakir beslenme gastrik kanser riskini artırmaktadır (1). Korede 40 yaşından büyük 444.963 erkek 6 yıl boyunca takip edilmiş. Bu süre içerisinde 14.109 kanser vakası tespit edilmiş. Bu takip süresince yapılan analizler sonucunda günlük fiziksel aktivite yapan, sebzeden ve meyveden zengin beslenen gruplarda özellikle intestinal tip mide kanseri gelişme riskinin belirgin derecede düşük olduğu saptanmış (28). Aşırı doymuş yağ ve kolesterolden zengin, aşırı proteinden zengin beslenmenin mide kanseri riskini artırdığı, bitkisel gıdaların ise mide kanseri riskini azalttığı tespit edilmiştir (30,31,32,33).

**2.1.2.2.1.1. Nitrozo Bileşikler:** Nitrozo bileşikler; sebzeler, patates, bazı peynirler ve tütsülenmiş ette bulunan nitratlardan üretilir. Özellikle gastrik pH yükseldiği aklorhidri gibi durumlarda bakteriyel kolonizasyonun artmasına sekonder oluşumu artmaktadır. Bu ürünler gastrik kanser patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. İntestinal metaplazi, gastrik displazi ve gastrik kanserli hastalarda gastrik nitrit oranının artmış olduğu gözlenmiştir (34,35,36,37). Nitrat bazlı gübre (35,38,39) ve nitrozo ürünler içeren tuzlanmış ürünlerin kullanımı ile gastrik kanser arasında korelasyon saptanmıştır (40,41). Amerikada yapılan bir çalışmada 79 mide kanseri, 84 özefagus kanseri hasta ile 321 sağlıklı kontrol grubun diyet alışkanlıklarının karşılaştırılmasında nitrat alımının ve nitrat içeren suların kullanımının mide kanseri riskini artırdığı belirtilmiştir (42).

**2.1.2.2.1.2. Sebze-Meyve Tüketimi ve Vitaminler:** Epidemiyolojik çalışmalarda sebze, meyve,süt ve vitamin A dan fakir; yağda kızartılmış yiyeceklerden, işlenmiş et ve balıktan , alkolden zengin diyetin gastrik kanser riskini artırdığı saptanmıştır (43,44,45). Yapılan bir çalışmada 244 gastrik kanserli hasta ile 645 kontrol karşılaştırılmış ve serum karotenoid , retinol ve alfa tokoferol düzeyi yüksekliğinin düşük gastrik kanser riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (46). Turunçgilden fakir diyet ile gastrik karsinom arasında güçlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir (47). Bu meyve ve sebzelerin koruyucu etkisi içermiş olduğu vitamin C' ye bağlıdır. Çünkü vitamin C midede kanserojen kabul edilen nitrozo bileşiklerin oluşumunu önlemektedir. Pişirilmiş sebzelerde ,pişirilmemiş sebzelerdeki gibi koruyucu etki gözlenmemektedir (48). Diğer taraftan yapılan bir prospektif çalışmada lifli gıdaların difüz tip gastrik kanserlere karşı güçlü bir koruyucu etkisi olduğu ancak intestinal tip kanserlerle bu tür bir koruyuculuğu olmadığı

tespit edilmiş (49) . İran’da 217 gastrik kanserli hasta ile yapılan çalışmada kırmızı et ve süt ürünlerinin tüketiminin gastrik kanser riskini artırdığı; taze meyve ve taze balık tüketiminin ise azalttığı gösterilmiştir (50). İtalya’da 230 gastrik kanserli hasta ile yapılan bir çalışmada ise proteinden zengin beslenme,şeker,nişasta, hayvansal yağlar, doymuş yağ asitleri ve kolesterolün gastrik kanserle ilişkisi olmadığı belirtilmiştir. Tersine bitkisel yağların gastrik kanser gelişme riskinde olumlu bir etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (51). Yapılan epidemiyolojik meta-analizlerde gastrik kanser riski ile diyetteki folat düzeyi arasında tutarsızlık saptanmıştır (52).

**2.1.2.2.1.3. Çay-kahve :** Siyah çayın antioksidan etkisinin bulunması nedeniyle antikarsinojenik olabileceği ileri sürülmektedir (53) . Yapılan hayvan çalışmalarında çayda bulunan polifenol yapıdaki maddelerin, kanser hücrelerinin DNA, RNA ve protein yapılarını bozarak tümör hücrelerinin apopitozisini artırdığı, hücresele proliferasyonu azalttığı saptanmıştır (53). Ayrıca çayda bulunan maddeler IL-8 ve NF-Kappa B salınımını ve aktivitesini inhibe ederek inflamasyonu ve karsinogenezi engellediği ileri sürülmektedir (54). Yeşil çay tüketimi ile gastrik kanser arasında ilişki tam bilinmemektedir. Ancak riski azalttığını belirten yayınlar vardır (55). Kahve tüketiminin mide kanseri riskini azalttığıda ileri sürülmektedir (56). Ancak başka bir çalışmada ise kahve tüketimi ile mide kanseri arasında bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (57).

**2.1.2.2.1.4. Tuz:** Yüksek tuz alımının kemirgen hayvanlarda mide mukozasında hasara yol açtığı ve karsinogeneze duyarlılığı artırdığı tespit edilmiş(58,59,60) . Yirmidört ülkede 39 popülasyonda yapılan bir çalışmada gastrik kanser ile nitrat alımı ve tuz atılımı arasında korelasyon olduğu görülmüştür (61). Yapılan bir diğer çalışmada ise yüksek oranda tuz alımı ile hastalarda hem H.pylori enfeksiyonu hem de atrofik gastrit gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (62). Japon popülasyonunda yüksek oranda tuz alımı ile H.Pylori enfeksiyonun prevalansının yüksekliği arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (63). Tuz alımının azaltılması, meyve ve C vitaminin alımının artırılması mide kanserinin önlenmesinde pratik bir strateji gibi görünmektedir (55).

#### **2.1.2.2.2. Kişisel Faktörler :**

**2.1.2.2.2.1. Sigara Kullanımı:** Sigara içimi ile gastrik kanser gelişimi arasında ilişki olduğunu gösteren pek çok çalışma yapılmıştır. Yapılan 40 çalışmanın meta-analizinde sigara kullanımı erkeklerde gastrik kanser riskini yaklaşık olarak 1,5 ile 1,6 kat artırdığı tahmin edilmektedir

(64,65). Avrupada yapılan prospektif çalışmalarda da önemli bir risk faktörü olduğu, sigaranın kesilmesinden 10 yıl sonra riskin azaldığı belirlenmiştir (66).

**2.1.2.2.2.2. Alkol Kullanımı:** Alkol tüketimi ile gastrik kanser riski arasında tutarlı bir ilişki gösterilememiştir (67,68). Ancak Avrupa'da yapılan bir çalışmada şarap alımının koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür (67). Uzun süreli alkol ve sigara kullanımı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte gastrik kanser gelişimi için yüksek riske sahip olduğu belirtilmiştir (69).

**2.1.2.2.2.3. Kan Grubu:** Genetik faktörlerin rolü ilk defa kronik gastrit hastalarında kan gruplarıyla ilgili yapılan bir çalışma sonucunda saptanmıştır (70). Yapılan çalışmalarda A kan grubuna sahip bireylerde gastrik kanser riskinin diğer kan grubundaki bireylere oranla %20 oranında daha fazla olduğu tespit edilmiştir (70,71). Bu hastalarda pernisiyöz anemi insidansında benzer yükseklik saptanmıştır. Bazı verilere göre A kan grubuna sahip hastalarla özellikle difüz tip kanserler arasında ilişki olduğu belirtilmektedir (72) .

**2.1.2.2.2.4. Pozitif Aile Hikayesi:** Aile hikâyesi mide kanserleri için predispozan bir faktördür (73,74). Zanghieri ve ark. aile öyküsünün riski 3 kat artırdığını bildirmiştir (75). İtalya'da yapılan bir çalışmada 628 mide kanseri, 766 kolon kanseri, 456 rektum kanseri ve 1766 kontrolünün aile hikayesi sorgulanmış ve sonucunda mide kanseri hastalarının %8' inde aile hikayesi olduğu tespit edilmiştir(76).

**2.1.2.2.2.5. Reprodüktif Hormonlar:** Tüm popülasyonda mide kanserleri erkeklerde daha sık görülmektedir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte kadınlarda daha az görülmesi seks hormonlarının varlığına bağlı olduğu düşünülmektedir (77). Bu hipotezin temelinde, gebelik sürecinde östrojen ve progesteron konsantrasyonlarının yükselmesi yatmaktadır (77,78,79,80). Bu hormonların, trefoil faktör proteinin aktivitesini artırarak ya da c-Erb B2 onkogeninin aktivitesini inhibe ederek epitel mukozayı koruduğu ve karsinogenezi engellediği düşünülmektedir (79). Yapılan bir çalışmada menapoz yaşı yüksek olanlarda, geç yaşta doğum yapanlarda ve intrauterin cihaz kullananlarda gastrik kanser riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (81). Bu sonuca varılan hipoteze göre, kadınlardaki reproduktif hormonlar gastrik kanser riskine karşı koruyucu bir rolü vardır. Literatürde geç menarş yaşının mide kanseri riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (82,83). Erken menapozun mide kanseri riskini artırdığı, bununda mide kanseri riskini azalttığı düşünülen seks hormonlarının azalmasına bağlı olabileceği

belirtmiştir (84). Oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi alan kadınlarda mide kanseri riskinin istatistiksel olarak anlamlı olmasada daha düşük olduğu saptanmıştır (77,79,80,82,85).

**2.1.2.2.2.6. Sosyoekonomik Düzey:** Düşük sosyoekonomik düzeydeki populasyonda distal gastrik kanserler yaklaşık olarak 2 kat daha fazla görülmektedir (86,87,88,89). Aksine proksimal gastrik kanserler ise yüksek sosyoekonomik düzeydeki populasyonda sık görülür (90). 1994-2001 yılları arasında Van’da yapılan bir çalışmada 298 özefagus, 384 mide kanseri tanısı almış hastalar incelenmiş ve sonucunda hastaların çoğunun (%90) sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu kırsal kesimden olduğu, tespit edilen gastrik kanserlerin %97’ nin adenokarsinom histolojik tipinde olduğu belirlenmiştir (91). Mide kanserinin gelişiminde düşük sosyoekonomik düzey, sigara kullanımı, aşırı sıcak çay içimi, tuzlanmış besinlerin kullanımı, taze meyve ve sebzeden fakir beslenme, zayıf hijyenik koşullar, aşırı sıcak yiyecekler ve kaynak suların kullanımı gibi faktörler suçlanabileceği ileri sürülmektedir (92).

Literatürde ağız hijyeni ile oral kavite kanserleri ve özefagus kanserleri arasındaki ilişki gösterilmiştir (93,94). Ancak diş fırçalama ve diş sayısı ile mide kanseri ilişkisini gösteren çalışmalar yoktur.

Bazı meslek ve iş kollarında mide kanser insidansı yüksektir. Bu meslekler maden, kömür, tekstil, seramik, metal endüstrisi, boya sanayisi, kimyasal, lastik ve petrol sanayisi gibi iş kollarında çalışan işçilerin mideleri, asbest, poliaromatik hidrokarbon ve nitroz komponentleri gibi karsinojenlere maruz kalmakta ve karsinojenlerin etkisi ile bu kişilerde kanser gelişmektedir (95).

**2.1.2.2.2.7. Genetik Faktörler:** Familyal gastrik kanser gelişenlerde predispozan lezyon olan kronik atrofik gastrite karşı genetik yatkınlık olduğu saptanmıştır (96). Fakat identikal ikizlerde gastrik adenokarsinoma gelişme riski aynı değildir (97).

Gastrik kanserlerin; Familyal adenomatöz polipozis, Peutz Jeghers Sendromu ve Herediter nonpolipozis kolorektal kanser gibi kanser sendromlarıyla ilişkisi tespit edilmiştir. Gastrik kanserli hastalarda genetik yatkınlık tekrarlayan çalışmalarla doğrulanmıştır (72,98,99,100) . DNA’da germ hattı defektinden sonuçlanan Lynch Sendromu’nda (Familyal Nonpolipozis Kolorektal Kanser) gastrik karsinom gelişebilir (3,101). E-Cadherin gen mutasyonlarının diffüz tip adenokarsinomun erken oluşumunda rolü bazen vardır (101). Hastalığı yatkınlığı artıran genetik faktör tespit edilememektedir. Bazı ailelerdeki ailesel risk faktörleri H.pylori infeksiyonunun sık görülmesine yol açmaktadır (102). Vaka-kontrol çalışmasında

H.pylori infeksiyonunun tespit edildiği ailelerde gastrik kanser riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (103).

Erken ve ilerlemiş mide kanserinde yapılan genetik çalışmalar, üç ayrı karsinogenetik yolun varlığını düşündürmüştür (104).

I- DNA hasarının tamirinde bozulma mikrosatellit instabilitesine neden olur. Mikrosatellit instabilitesi ile ilişkili kanserler kural olarak glanduler (intestinal) tipte olup, metaplastik antral mukozadan kaynaklanır.

II- p53 geni mutasyonu, displazi, glandüler veya miksj kanserler ile diffüz kansere neden olabilir.

III- Cadherin E geninde oluşan mutasyonlar, hücreler arası bağlantıların glandüler yapı ve hücre polaritesinin kaybı ile diffüz ve mikst kanserlere neden olur (104)

**2.1.2.2.3. İyonize Radyasyon:** Yapılan bazı araştırmalarda iyonize radyasyonun gastrik kanser riskini 2- 4 kat arttırdığını vurgulamıştır (105,106,107).

#### **2.1.2.2.4. Premalign Lezyonlar :**

**2.1.2.2.4.1. H. pylori Gastriti :** H.pylori en önemli gastrit sebebidir. Helicobacter pylori' nin gastrik karsinogenez de büyük bir etyolojik role sahip olduğu ve sınıf I karsinojen olarak sınıflanmıştır (108). İntestinal tip karsinomun çoğu vakalarında bulunur. H.pylori ile kronik infeksiyonun gastrik karsinom gelişimi için riski 2-6 kat artırır (105). Bakteriyal infeksiyon, atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve karsinoma kadar ilerleyebilen kronik gastritlere neden olur (3,105). H.pylori ile oluşmuş kronik atrofik gastrit, gastrik karsinoma yaygın olarak eşlik eder.

**2.1.2.2.4.2. Kronik Otoimmün Atrofik Gastrit:** Atrofik gastrit; parietal ve ana hücrelerinin kaybıyla giden glandüler epitelin progresif atrofisidir. Kronik otoimmün atrofik gastrit'in (pernisiyöz anemi) gastrik karsinom için önemli bir risk faktörü olarak düşünülmektedir. Bu grupta gastrik karsinom sıklığı % 1-3'tür. Atrofik gastrit aklorhidri'ye neden olur. Bu da intragastrik pH artışına yol açarak bakteriyal kolonizasyonu artırır. Bakteriler diyetle alınan nitratları gastrik kanser gelişiminde suçlanan nitrozo bileşiklerine dönüştürmektedir. Son kanıtlar karsinom riskinin otoimmün gastrit varlığından kaynaklandığını düşündürmektedir. Atrofik gastrit prevalansının yüksek olduğu populasyonda gastrik kanser prevalansının yüksek olduğu gözlenmiştir (109).



**2.1.2.2.4.3. İntestinal Metaplazi:** İntestinal Metaplazi mukozada goblet hücrelerinin görülmesi ile karakterizedir. İntestinal metaplazi atrofik gastritte oluşan yaygın, kalıcı değişikliktir, fakat reaktif gastropati ile ilişkilendirilmiş olan iyileşen erozyonlarda geçici bir değişiklik gibi de oluşabilmektedir. Midede en sık görülen metaplazi tipidir. H.pylori enfeksiyonu, safra reflüsü ve radyasyona bağlı oluşabilmektedir (110,111). İntestinal metaplaziler gastrik kanser insidansının yüksek olduğu ülkelerde sık görülmektedir (112).

**2.1.2.2.4.4. Konjenital İmmün Yetmezlik Sendromu:** Gastrik karsinom, immün yetmezlik sendromlu hastalarda genel populasyona oranla daha yüksek oranda gözlenir. Hastaların % 9' da görülen gastrik karsinom gelişme riskinin en yüksek olduğu immün yetmezlik, Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik'tir.

**2.1.2.2.4.5. Hipertrofik Gastropati:** Hipertrofik gastropati (örneğin; Menetrier hastalığı) ve birçok immün yetmezlik sendromlarının gastrik kanser ilişkisi olduğu bilinmektedir (113,114,115). Ancak bu ilişkinin düzeyi bilinmemektedir.

**2.1.2.2.4.6. Parsiyel Gastrektomi Sonrası Gastrik Remnant:** Peptik ülser hastalığı için parsiyel gastrektomi sonrasında ve enterogastrik anastomoz sonrasında geriye kalan midede karsinom riski yüksektir (3). Bu vakalar genel popülasyonla karşılaştırıldığında gastrik karsinom riski 2 kat yüksek bulunmuştur. Özellikle gastrik cerrahiden 15-20 yıl sonra gastrik kanser riskinin artmaya başladığı ve zamanla riskin daha da arttığı saptanmıştır (116,117).

**2.1.2.2.4.7. Gastrik Ülser:** Benign gastrik ülserler ile gastrik kanserler arasında ilişki vardır. Bu muhtemelen H.pylori gibi ortak risk faktörlerine bağlıdır (118,119,120,121). Yapılan bir çalışmada özellikle persistan H.pylori enfeksiyonu olan, yüksek derecede gastrik mukozal atrofi gelişen ileri yaşta peptik ülserli hastalarda gastrik kanser riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (122).

**2.1.2.2.4.8. Gastrik Displazi:** Gastrik kanser oluşumundaki rolleri oldukça önemlidir. Erken gastrik kanserde %40-100 ve ilerlemiş gastrik karsinomda %5- 80 arasında rolü olduğu gösterilmiştir (123).Gastrik kanserli hastaların gastrektomi materyallerinde % 20-40 oranında saptanır (124). Displaziden gastrik kanser gelişme riski hafif displazilerde % 21, orta dereceli displazilerde %33, ciddi displazilerde % 57 olarak tahmin edilmektedir (124). Gastrik displazi düşük dereceli (low grade) ve yüksek dereceli (high grade) olarak 2' e ayrılır;

**2.1.2.2.4.8.1. Düşük dereceli (Low grade) gastrik displazi:** Gastrik karsinomların gelişiminde düşük dereceli (low grade) gastrik displazinin önemi şüphelidir. Çoğu çalışmalar sonucunda vakaların %60-70'inin geri dönüşlü , %20-30'unun kalıcı bir lezyon oluşturduğu tespit edilmiştir (123).

**2.1.2.2.4.8.2. Yüksek dereceli (high grade) gastrik displazi:** Yüksek dereceli displazi nükleer polaritenin kaybı ve epitelyal hücrelerde şiddetli sitolojik anormalliklerin varlığı ile karakterize lezyonlardır. Yüksek dereceli displazinin varlığı prekanseröz lezyon olması nedeniyle önemlidir. Yüksek dereceli displazinin tedavisi genellikle eksizyondur (Endoskopi veya gastrektomi ile). Japon patologlar, batılı patologların yüksek dereceli (high grade) dediği çoğu vakaları adenokarsinom olarak değerlendirmişlerdir (125). Japonya'da bu lezyonların tedavisinde daha agresif yaklaşımlar gözlenmektedir. Bu farklılığın nedeni batılı patologlar ile erken gastrik kanserin abartılı tanısına mı bağlı olduğu yoksa, Japon klinisyenlerin yüksek dereceli displazinin abartılı tedavisine mi bağlı olduğu konusu anlaşılmalıdır.

**2.1.2.2.4.9. Gastrik Adenomlar :** Tanı anında % 40 oranında kanser bulunması ve tanı anında % 30 oranında bitişik kanser bulunması nedeniyle risklidir. Mide adenomlarından karsinom gelişme riski % 5-15 arasındadır (126). Mide adenomları prekanseröz kabul edildikleri için endoskopik olarak çıkarılmalı ve hasta takip programına alınmalıdır (127).

**2.1.2.2.4.10. Barret Özefagus :** Gastroözefageal bileşke tümör riskinde artışa neden olur. Diğer maligniteler için irradasyon ve kemoterapi uygulanan genç hastalarda gastrik karsinom vakaları rapor edilmiştir

**2.1.2.2.4.11. Pernisiyöz Anemi:** 4517 pernisiyöz anemili hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların 20 yıllık takibinde gastrik kanser riskinin 3 kat arttığı bulunmuştur (105). Özellikle intestinal tip gastrik kanser gelişme riskini artırmaktadır .

**2.1.2.2.4.12. EBV:** Bu virüsün bir numaralı ilişkili olduğu kanser nazofarenks kanserleridir. Kore' de yapılan bir çalışmada gastrik kanserli hastaların tümör hücrelerinin %13,5' da EBV saptanmıştır (128). Tüm dünyada EBV ilişkili gastrik kanserlerin % 5-10 arasında olduğu tahmin edilmektedir (129).

### **2.1.2.3.Klinik Özellikler**

Erken gastrik kanser sıklıkla erken dönemde semptom vermez (130). Bununla birlikte hastaların % 50'sinde dispepsi gibi nonspesifik semptomlar olabilir. Dispepsi şikayeti ile başvuran, endoskopik değerlendirme yapılan batı toplumlarındaki hastalar ile yapılan bir

çalışmada gastrik karsinom, vakaların sadece % 1.2'sinde olduğu saptanmıştır (131). Gastrik karsinom, genellikle geç döneme kadar asemptomatik olarak sinsi bir seyir gösteren hastalıktır (131). Tanı alındığında en sık görülen semptomlar kilo kaybı ve sürekli karın ağrılarıdır (131). Kilo kaybı genellikle katabolizma artışına bağlı olmaktan çok yetersiz kalori alınımına bağlıdır. Hastalarda kilo kaybı, yemekle azalmayan abdominal ağrı, sistemik hastalığı düşündüren anoreksi ve bulantı, değişmiş barsak alışkanlıkları gözlenir.

Bu hastalarda daha az sıklıkla disfaji, ülsera tümörlerin neden olabildiği hematemez, hemoraji ve anemik semptomlar izlenmektedir (105,130). Bu semptomlar nonspesifiktir. Bundan dolayı gastrik kanserin erken saptanması zordur (132).

Erken dönemde karsinomu düşündüren semptomların yokluğu gastrik kanserin tanısını geciktirir. Bundan dolayı batılı ülkelerde gastrik kanserli vakaların % 80-90'ı ileri evrede saptanmaktadır. Gastrik kanserin yaygın olduğu Japonya'da tanıya yönelik yapılan tarama programları sayesinde . gastrik malignitelerin yaklaşık % 80'i erken dönemde saptanmaktadır.

#### **2.1.2.4. Gastrik Adenokarsinom Sınıflamaları**

Gastrik karsinomlar, klinik ve patolojik özellikleri dikkate alınarak, yıllar içerisinde değişik biçimlerde sınıflandırılmışlardır;

##### **2.1.2.4.1. Morfolojik Özelliklerine Göre Sınıflandırmalar**

###### **2.1.2.4.1.1. Makroskopik Görünümüne Göre Sınıflamalar :**

Mide karsinomları makroskopik görünümüne göre farklılıklar gösterir (132). Gastrik karsinomlar, ilk defa makroskopik görünümüne göre 1926 yılında Borrmann tarafından sınıflandırılmışlardır (133). Borrmann, gastrik karsinomları makroskopik görünümüne göre 4 gruba ayırmıştır; Polipoid, Fungiform (ülserovejetan), Ülsera, İnfiltratif.

###### **2.1.2.4.2. Lokalizasyonlarına Göre Sınıflamalar :**

Gastrik karsinom lokalizasyonlarına göre iki bölgede oluşan tümörler olarak incelenir (3);  
I-Gastro-özefageal bölge ve kardiada oluşan karsinomlar: Proksimal gastrik karsinom  
II-Korpus ve antrumda oluşan karsinomlar: Distal gastrik karsinom

###### **2.1.2.4.3. İnvazyon Derinliğine Göre Sınıflamalar:**

Gastrik karsinomun tedavi ve prognozunu belirlenmesi açısından en önemli sınıflaması, invazyon derinliğine göre yapılan erken ve geç gastrik karsinom sınıflamasıdır (3).

**2.1.2.4.3.1. Erken gastrik karsinom:** Lenf nodu metastazına bakılmaksızın mukoza ve submukozaya sınırlanmış olan gastrik karsinomlardır (14). Erken gastrik karsinom, ilk olarak Japonya’da gastrik kanser için uygulanan büyük tarama programları sırasında saptanmıştır. Erken gastrik karsinom makroskopik görünümüne göre polipoid, yüzeysel, ülserle olmak üzere 3 grupta toplanır. Erken gastrik karsinomların yaklaşık %80’i yüzeysel tipte olup, diğerlerinin her biri %10 oranında bulunur. Erken gastrik karsinomlar genellikle ileri yaşta gözlenir.

Erken gastrik kanserde cerrahi prognoz çok iyidir. Bu vakalarda 5 yıllık sağkalım oranı %95’tir (125). Birleşik devletlerde ise bu oran daha düşük olup, %70 civarındadır (125). Bu durum Japonya ve Amerika’da karsinom ve displazinin farklı tanımlanmasına, bunun sonucunda uygulanan farklı tedavi yaklaşımlarına bağlı olabilir (125).

**2.1.2.4.3.2. İlerlemiş gastrik karsinom:** İlerlemiş gastrik karsinom submukoza tabakasını aşmış, muskularis eksternayı infiltre etmiş ve bu tabakayı aşmış karsinomlardır. Erkek /Kadın : 2/1 Genellikle orta ve ileri yaşlıları etkileyen bir neoplazmdir (14) Bütün gastrik kanserlerin, erken lezyonlar şeklinde başlayıp zamanla geliştiği düşünülmektedir (20,101).

#### **2.1.2.4.4. Mikroskobik Sınıflama:**

##### **2.1.2.4.4.1. Lauren Klasifikasyonu ( 1965 ) :**

Lauren klasifikasyon sistemi, intestinal, diffüz ve mikst tip olarak üç histolojik tip tanımlamıştır(134).

**2.1.2.4.4.1.1. İntestinal Tip Gastrik Karsinom:** Histolojik olarak, solid, tübüler ve papiller alanları olabilen iyi oluşmuş bir glandüler pattern ile karakterize olmuştur. Ortalama 55 yaş civarında sık gözlenir. Kadın/Erkek oranı : 2/1’dir(3,135). Duvarı infiltre eden genişleyen bir büyüme paterni ile birlikte ekzofitik intralüminal kitle yaygınca bulunur. 5 yıllık sağkalım oranı %20 civarındadır. İntestinal metaplazi ve H. pylori enfeksiyonu ile arasında hemen hemen % 100’lük bir ilişki bulunmuştur (135). Diyet ve çevresel faktörlerin de intestinal tip gastrik karsinomun gelişiminde etkili olduğuna inanılmaktadır (3,105).

**2.1.2.4.4.1.2. Diffüz Tip Gastrik Karsinom:** Gastrik duvarda büyümenin diffüz infiltratif bir patterni ile birlikte ülseratif ve infiltratif bir tümör görülür (134). Daha çok genç yaşlarda görülür. Erkek ve kadında görülme sıklığı eşittir (3). Az differansiye, diskoheziv hücreler, sıklıkla taşlı yüzük hücre tipindedir. İntestinal metaplazi ve H.pylori enfeksiyonu ile daha düşük oranda bir ilişkiye sahiptir. Oluşumunda diyet ve çevreden daha çok genetik faktörlerin rol oynadığı

düşünülmektedir. Gastrik karsinomun bu tipinde 5 yıllık yaşam oranı % 10'dur. Klasik olarak Linitis Plastica diye bilinen tümör tipi taşlı yüzük hücreli karsinom gibi tanımlanmışlardır (132). WHO klasifikasyonuna göre tümör alanının, % 50'sinden fazlasında varsa taşlı yüzük hücreli karsinom olarak adlandırılır (101,132).

Gastrik karsinomların % 70'ini İntestinal tip gastrik karsinom, , % 30'unu ise diffüz tip gastrik karsinom oluşturur. Gastrik karsinomların % 25'inde her iki tip özellikler gözlenebilir. Bunların diffüz tip olarak klasifiye edilmesi tavsiye edilmiştir.

#### **2.1.2.4.4.2. Who Klasifikasyonu ( 2000 ) :**

Histolojik değişkenliklerine rağmen genellikle dört paternden biri daha baskındır. Tanı baskın histolojik patern üzerinden belirlenmiştir (130).

**2.1.2.4.4.2.1. Tubuler Adenokarsinom:** Bunlar önemli oranda dilate, yarık benzeri ve değişen çaplarda dallanan tubuller içerir; Asiner yapılar da bulunabilir. Berrak hücreler de bulunabilir. Sitolojik atipinin derecesi düşükten yükseğe değişir.

**2.1.2.4.4.2.2. Papiller Adenokarsinom:** Bunlar uzamış parmak benzeri uzantılar ile iyi differansiye olmuş eksofitik karsinomlardır. Bazı tümörler tübüler differansiasyon ( papillotübüler ) gösterebilir. Tutulan tümör kenarı, çevre yapılardan genellikle keskin sınırla ayrılmıştır. Tümör akut ve kronik inflamatuvar hücreler ile infiltre olmuş olabilir.

**2.1.2.4.4.2.3. Müsinöz Adenokarsinom:** Tümörün % 50'sinden fazlasında ekstrasellüler müsin gölcükleri bulunan tümörlerdir.

**2.1.2.4.4.2.4. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom:** İntrastoplazmik müsin içeren malign hücrelerin tümörün %50'den fazlasında olduğu karsinomlardır. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar infiltratif yapıdaki tümörlerdir. Malign hücrelerin sayısı nispeten daha azdır ve desmoplazi belirgin olabilir.

**2.1.2.4.5. Differansiasyon Derecesine Göre Klasifikasyon:** Gastrik karsinomlar iyi, orta derecede, az differansiye veya indifferansiye olabilir (14). İyi differansiye tümörlerde %95'den fazla gland yapıları bulunur. Orta derece differansiye tümörlerde %50-95 arasında gland yapıları vardır. Az differansiye tümörler ise %5 ve %50 arasında gland yapıları bulunur.

#### **2.1.2.5. Gastrik Karsinomların Yayılımı**

Gastrik adenokarsinomlar, karakteristik olarak mukozadan submukozaya, muskularis propriaya, subserozal dokulara doğru lokal yayılarak ilerler. Çevre organlara ve peritoneal kaviteye de yayılabilir (130). İnamural olarak büyüyenler de bazen bütün mideyi

tutabilmektedir. Kardia tümörleri bazen mide ve özefagustan başlayıp başlamadığı ayırt etmek zor olmakla birlikte alt özefagusa uzanabilir. Makroskopik çalışmalarda distal antrumdaki tümörlerin pilorda birdenbire sonlandığı görülür. Klasifiye ve varyant bütün gastrik karsinomların sonunda duvar penetrasyonu, seroza tutulumu yapar, bölgesel ve daha uzak lenf nodlarına yayılım gösterir (101).

Gastrik karsinomlar bazen beklenmedik bulgular ile karşımıza gelebilir. Gastrik kanser lenfatikler yoluyla yayılarak sol supklaviküler adenopati (Virchow's nodu) yapar. Bazende tümör subkutan nodül formunda, periumblikal bölgeye metastaz yapabilir. Bu nodül, lezyonu ilk bulan kişinin adı olan Sister Mary Joseph nodülü olarak adlandırılmıştır (136). Gastrik karsinomlar, duodenum, pankreas ve retroperitona lokal invazyon yapabilir. Karaciğer tutulumu sıktır ancak mutlak değildir. Karaciğer tutulumu difüz veya multifokal olduğundan metastatik hastalığın ilk bulgusu karaciğerde ele gelen kitle olabilir. Çoğunlukla serum alkalin fosfataz düzeyi yüksek olur Genellikle hastalığın son dönemlerinde karaciğer ve akciğer metastazları gerçekleşir. Sarılık ve karaciğer yetmezliği metastatik hastalığın terminal evresinde görülür (137) ve Gastrik karsinomlar bazen periton yoluyla overlere (Krukenberg Tümörü) (138) yayılabilir veya periton yoluyla yayılarak rektal muayenede Douglas boşluğunda (Cul de sac) ele gelen kitle oluşumuna (Blumer's rafı) yol açabilir (139). Asit, peritoneal karsinomatozisin ilk bulgusu olabilir.

#### **2.1.2.6. Mide Adenokarsinomlarında Evreleme**

##### **2.1.2.6.1. TNM Klasifikasyonu (WHO-2000)-(130, 140, 141, 142)**

**2.1.2.6.1.1. Primer Tümör:** Birincil faktör kanserin mide duvarına penetrasyonunun derecesini gösterir.

TX : Primer tümör değerlendirilemedi

T0 : Primer tümör yok

Tis: İnsitu Karsinom. Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör

T1 :Tümör lamina propria veya submukozada sınırlı

T2 :Tümör muskularis propria veya subserozada sınırlı

T2a: Tümör muskularis propria'da sınırlı

T2b: Tümör subseroza da sınırlı

T3 :Tümör komşu dokulara ( dalak, transvers kolon, diafragma, pankreas, abdominal

duvar, adrenal bez, böbrek, ince barsak, retroperitoneum ) invazyon göstermeden serozayı geçilmiş

T4 :Tümör komşu dokulara invaze

#### **2.1.2.6.1.2. Nodal Tutulum:**

Regional lenf nodları: Büyük ve küçük kurvatur boyunca bulunan perigastrik lenf nodları, çölyak, splenik, hepatik, sol gastrik arter boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Diğer intraabdominal lenf nodları uzak metastaz olarak kabul edilmiştir.

NX: Regional lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi.

N0 : Regional lenf nodu metastazı yok

N1 : 1-6 arası regional lenf nodu metastazı

N2 : 7-15 arası regional lenf nodu metastazı

N3 : 15'den fazla regional lenf nodu metastazı

#### **2.1.2.6.1.3.Uzak Metastaz:**

MX: Uzak metastaz değerlendirilemedi

M0 : Uzak metastaz yok

M1 : Uzak metastaz var

Bu bilgilere göre **TNM** Mide karsinomu evrelemesi şöyle oluşturulmuştur;

EVRE 0 : Tis N0 M0

EVRE 1A: T1 N0 M0

EVRE 1B: T1 N1 M0 veya T2a/b N0 M0

EVRE II : T1 N2 M0 veya T2a/b N1 M0 veya T3 N0 M0

EVRE IIIA: T2a/b N2 M0 veya T3 N1 M0 veya T4 N0 M0

EVRE IIIB: T3 N2 M0

EVRE IV : T4 N1,N2,N3 M veya T1,T2,T3 N3 M0 veya Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1

#### **2.1.2.7. Tam**

**2.1.2.7.1.Klinik Bulgular:** Mide kanserleri genellikle ileri evrelerde klinik bulgu verir. Erken evre mide kanserleri genellikle tarama programlarında ya da dispeptik şikayetlerle kliniğe başvuran hastalara yapılan endoskopik incelemeler sonrasında saptanmaktadır. Mide kanserinin lokalizasyonuna göre hastaların semptomları değişiklik göstermektedir. Kardiyerleşimli

tümörler yutarken takılma hissi oluştururken, prepilorik yerleşimli tümörler ise daha çok bulantı, kusma şikayeti oluştururlar. Kilo kaybı ve iştahsızlık en çok görülen şikayetlerdir. Hastaların ilk bulgusu hematemez, melena olabilir. Palpabl abdominal kitle en sık görülen fizik muayene bulgusudur ve genellikle ileri evrelerdeki uzun süredir varolan gastrik kanserlerde saptanır (131). Bu bulgu tümörün ileri evrede olduğunu düşündürse de tek başına inoperabilite kriteri değildir. Asit saptanması durumunda peritoneal metastaz düşünülmelidir. Sol supraklavikular lenfadenomegali (Virchow nodülü) saptanması, göbeğin ve etraf derinin infiltrasyonu (Sister Mary Joseph nodülü), sol aksiller lenf bezi tutulumu (Irish nodülü), rektal tuşede Douglas çukurunda tümör saptanması (Blumer rafi) ve kadınlarda overlerde tümör saptanması (Krukenberg tümörü ) hastanın ileri evrede olduğunun göstergesidir. Hastalarda nadiren malign gastrokolik fistüllere bağlı feculent kusmalar olabilir. Bu hastalarda daha çok kolonik obstruksiyonlar olur. Demir eksikliği anemisiyle birlikte veya olmaksızın gelişen gizli gastrointestinal kanamalar çok sık olmaz.

Gastroözefageal bileşkenin kanserleri psödoakalazyaya sendromuna yol açabildiği, ileri yaşta Akalazyaya hastalarının ayırıcı tanısında mutlaka dikkate alınmalıdır (143). Özellikle proksimal gastrik ve özefagogastrik bileşke kanserlerinde yutma güçlüğü daha sık gözlenir

Gastrik kansere bağlı olarak gelişen paraneoplastik fenomene ait sistemik bulgular hastalığın başlangıcında nadir görülür. Bu hastalarda ani ortaya çıkan difüz seboreik keratoz (144) ve akantozis nigrikans (145) paraneoplastik fenomene bağlı olarak ortaya çıkan cilt bulgularıdır. Bu bulgular gastrik kanser için spesifik değildir. Bunun dışında gastrik kanserlerde görülen diğer paraneoplastik anormallikler mikroanjiopatik hemolitik anemi (146), membranöz nefropati (147) ve Trousseau sendromudur (148). Ayrıca Poliarteritis nodosa, erken yakalanan ve cerrahi ile tam kür sağlanan bir gastrik kanserin tek bulgusu olarak saptanmıştır (149).

**2.1.2.7.2. Laboratuvar Bulguları:** Gastrik karsinomlu hastalarda anemi görülebilir. Gaytada gizli kan pozitifliği ise sıklıkla görülür. Elektrolit, serum albumin, karaciğer fonksiyon testleri normal olabileceği gibi bozukluklara da rastlanılabilir.

**2.1.2.7.3. Endoskopi ( Gastroskopi):** Üst endoskopi ve biyopsi , primer tümör lokalizasyonunun belirlenmesinde ve doku tanısı için en sensitif ve spesifik tanı yöntemidir. Gastrointestinal şikayetleri olan hastalara kolayca üst endoskopi yapılması erken dönemde yakalanan gastrik kanserlerin oranında artış sağlamaktadır. Endoskopik biopsi ile % 80-85 oranında doğru sonuç



alınmaktadır. Fırçalama ile alınan materyal ile doğruluk oranı daha da yükselmektedir (150). Her lezyondan en az 4-6 biyopsi alınmalıdır.

#### **2.1.2.7.4. Radyolojik Tanı Yöntemleri**

Direkt Grafiler

Baryumlu İncelemeler

Bilgisayarlı Tomografi

Akciğer Grafisi Ve Bilgisayarlı Tomografisi

Magnetik Rezonans Görüntüleme

Endoskopik Ultrasonografi

Serolojik İncelemeler

#### **2.1.2.8. Mide Adenokarsinom'larında Prognoz**

ABD'de gastrik karsinomun prognozu kötüdür (151). Bu oran Japonya ve İngiltere gibi ülkelerde ise daha yüksektir. Japonya'da yapılan bir araştırmada 1000 vakalık bir seride 5 yıllık sağ kalım oranları ilerlemiş karsinom için %46, erken karsinom için %89 bulunmuştur. Bu farkın nedeni yaygın nodal disseksiyon yapılması ve tümörün büyüme patternlerindeki asıl farklılıklar, spesmenlerin çok daha titiz bir patolojik çalışması ile superfisyel karsinomların daha büyük sıklıkta tespit edilmesidir. Bu farklılıkların diğer bir nedeni; Japon ve batılı araştırmacılar arasındaki değerlendirme farklılığıdır (125). Gastrik karsinom için prognozun bazı faktörlere bağlı olduğu bulunmuştur. Bunlar Tablo-I'de gösterilmektedir.

Tablo-I: Gastrik Karsinom İçin Prognostik Faktörler

Yaş	İnflamatuvar reaksiyon
Tümörün Evresi	Perinöral invazyon
Mide içerisindeki lokalizasyon	Cerrahi sınır
Tümör Sınırları ve çapı	Bölgesel lenf nodu tutulumu
Mikroskopik tip ve grade	Cerrahinin tipi

### 2.1.2.9. Tedavi:

**2.1.2.9.1. Cerrahi Tedavi:** Erken evre (evre 1) mide kanserinin küratif tedavisi cerrahidir. En sık uygulanan yöntemler, radikal subtotal veya radikal total gastrektomidir. Radikal mide cerrahisinde lenfadenektomi yapılması standarttır. En az 15 lenf düğümünün çıkarılması gerekir.

Evre 2-3 mide kanserleri için de standart tedavi gastrektomi ve lenfadenektomidir. Evre 4 hastalarda ise cerrahi , sadece palyasyon ve pasaj sorunlarını azaltmak için uygulanmaktadır.

**2.1.2.9.2. Medikal tedavi:** Mide kanserinde adjuvan tedavi konusunda fikir birliği oluşturan kanıta dayalı çalışmalar çok fazla değildir. Evre 1A hastalarda sadece takip önerilmektedir. Evre 1B ve 4A hastalarda adjuvan radyoterapi ve kemoterapi birlikte yapılır. Metastatik hastalıkta , mide kanserli hastaların genelde iyi destek bakımla sağkalımı 3-6 aydır. Kemoterapi ile bu süre 9-11 aya kadar uzatılabilmektedir. Bu nedenle, kemoterapinin uygulanması standarttır; fakat hangi rejimin en iyi olduğu tartışmalıdır.

### 2.1.2.9.3. Palyatif Tedaviler:

Kardiya obstruksiyonlarında; Endoskopik lazer tedavisi veya endoluminal stent yerleştirilmesi.

Korpus obstruksiyonlarında; Mümkünse palyatif mide rezeksiyonu.

Antrum obstruksiyonlarında: Mümkünse gastrojujenestomi.

Palyatif radyoterapi: kanama, ağrı ve obstruksiyonda uygulanabilir.

## 2.1.3. Nonepitelyal Tümörler

### 2.1.3.1. Granüler Hücreli Tümörler

Granüler hücreli tümörler sıklıkla benign tabiatla, nadir tümörler olup vücudun herhangi bir yerinde subkutanöz ve subepitelyal dokuda yerleşmiş olarak görülebilir. Granüler hücreli tümörlerin hemen hemen yarısı baş, boyun bölgesinde oluşmaktadır. Dil ve oral kavite en sık görüldükleri yerlerdir. %3-10 arasında larenkste yerleşim gösterir (152,153). Diğer tutulum

yerleri arasında trakea, bronş, özefagus , mide, göz kapağı sayılabilir. Tümör özellikle 3-5. dekatlarda görülür. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat fazla rastlanmaktadır (154,155).

### **2.1.3.2. Gastrik Karsinoid Tümörler**

Son çalışmalarda tüm karsinoid tümörler içindeki oranı % 10-30 (156), hatta daha sık görüldüğü Japonya'da %41'e ulaşmakla birlikte, tüm gastrik kanserler içindeki oranı ancak % 0.5-2 kadardır (157).

### **2.1.3.3. Kaposi Sarkom**

Kaposi sarkomu genellikle cilt tutulumu gösteren sistemik, multisentrik, yavaş ilerleyen, sıklıkla cildi tutan bir tümördür. İyatrojenik tipi özellikle organ transplantasyonu yapılan immunsupresif hastalarda görülür. Cilt dışı tutulum sıklıkla lenf bezi, akciğer, mide ve duodenum başta olmak üzere gastrointestinal sistemde izlenir. Az ya da çok infiltrasyon gösteren kırmızı-mor lezyonlar endoskopik olarak tipiktir.

### **2.1.3.4. Gastrointestinal Stromal Tümörler (Gist)**

Gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümörleridir. Miyenterik pleksusta bulunan pacemaker hücreler olan "Cajal interstisyel hücreleri"nden ya da öncüllerinden ve sindirim sisteminin düz kas hücrelerinden köken alırlar (158,159,160). GİST'lerin insidansı 2/100.000 olup, genellikle dördüncü dekattan sonra ortaya çıkarlar. Kadın erkek oranı eşittir (158). Gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde bulunabilirler, ancak sıklıkla mide (%39-70) ve ince bağırsakta (%20-32), daha nadir olarak kolon ve rektumda (%5), özefagusta (%2) ve apendikte bulunurlar. Hastalık erken evrelerde genellikle asemptomatiktir. İleri evrelerde en sık semptomlar; karın ağrısı (%50-70), gastrointestinal sistemde kanama (%20-30) ve karında kitle palpe edilmesidir (158,159). Bu hastalarda endoskopik veya perkütan biyopsi ekilim yoluyla tümörün yayılımına neden olabileceği için, cerrahi ihtimalini ortadan kaldıracı lenfoma gibi bir ön tanının olduğu durumlar dışında önerilmemektedir. Preoperatif olarak tanı kesin değilse intraoperatif frozen patoloji yoluyla cerrahinin nasıl yönlendirileceğine karar verilmelidir (158,159). Genelde hastaların %50'sinde ilk tanıda metastaz mevcuttur. En sık metastaz bölgeleri sırasıyla %60 karaciğer, %20 periton ve daha nadir olarak lenf nodu, kemik ve akciğerlerdir. Metastatik olmayan hastalıkta primer tedavi cerrahidir. CD117 (c-kit) pozitif rezektabl olmayan ve/veya metastatik malign GİST'lerde bir tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib kullanılmaktadır.

### **2.1.3.5. Schwannoma**

Nörinoma ve nörolemmoma olarak da bilinen, Schwann hücresi kılıfı içeren herhangi bir sinirden köken alan, yavaş büyüyen neoplazmlardır. Bu tümörler nadiren sindirim sisteminde bulunmakla birlikte gastrointestinal sistem içerisinde en sık olarak mideye yerleşir (161, 162).

### **2.1.3.6. Mantle Cell Lenfoma**

Mantle cell lenfoma (MCL) Working Formulation' da düşük dereceli lenfomalar içinde sınıflandırılmıştır (163). İlk defa 1992'de uluslararası konsensus panelinde ayrı bir Non Hodgkin lenfoma alt tipi olarak ortaya konulmuş ve 1994'de REAL-WHO sınıflandırma sistemine dahil edilmiştir (164,165). Bugünlerde; MCL kendine ait histolojik görünümü, fenotipik özelliği ve hücre siklus düzenleyici protein "siklin D1" ve "Ig ağır zinciri" (Ig H) kodlayan geni içeren karakteristik kromozomal translokasyonu ile tanımlanmaktadır. MCL insidansı yılda 2-3/100.000'dir. Bütün lenfomaların %4-6'sini oluşturur. Tanı anında ortalama yaş 60-65 yastır. Erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülür . Gastrointestinal tutulum sıktır. Mide ve kalın barsakta birden fazla bölgede lenfoma tutulumu izlenebilmektedir.

### **2.1.3.7. Gastrointestinal Sistem Mezenkimal Tümörleri**

Gastrointestinal sistemin mezenkimal tümörleri , %1 sıklıkta olup, oldukça nadirdir. Özefagus tümörlerinin %0.5'inden azını, mide tümörlerinin %1- 3'ünü, ince barsak tümörlerinin %20'sini ve kalın barsak-rektum tümörlerinin %0.2'sini düz kas kökenli tümörler oluşturmaktadır (166).

### **2.1.3.8 .Primer Mide Lenfomaları**

Midenin malign hastalıklarının % 5 kadarını teşkil ederler. Lenfoma lamina propriadaki lenfoid dokudan köken alır ve submukozal tabaka boyunca yayılır. Vakaların %40-80 inde ülser mevcuttur, ve bu ülserler çok sayıda olabilir. Hastalığın başlangıcı sinsidir.

Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lenfoma düşük dereceli B-hücreli lenfomadır. Genellikle mideye sınırlı bir lezyon olarak gözükürler. Helikobakter pylori ile kuvvetli ilişkisi olduğu vurgulanmaktadır. MALT lenfomanın tedavisinde H. pylori eradikasyonu genellikle başarılı olmaktadır.

## 2.2. Prenatal faktörlerin kanser gelişimi üzerine etkisi

Doğumda ileri anne ve baba yaşına sahip çocuklarda, bazı sağlık problemlerinin görülme riski artabilir (13,168). Teorik olarak, bunun sonuçlarından biri de bazı çocukluk çağı kanserlerinin riskinin artmasıdır. İleri yaşta anneden doğan çocuklarda Down Sendromu (trizomi 21) riski artmaktadır (168). Down Sendromlu çocuklarda çocukluk çağı lösemileri daha sık görülmektedir. Bu risk artışı hem ALL hem de AML için geçerlidir (169). Bazı çocukluk çağı kanserlerinin herediter predispozisyonla kuvvetli bir ilişkisi olduğu bilinmektedir. İleri yaştaki babaların çocuklarında kalıtsal mutasyonların görülmesi daha muhtemeldir. Bu nedenle bazı kanserlerin görülme riskinin artmış olması beklenebilir (170).

Sivakumaran ve ark.nın Hindistan'da yaptığı bir çalışmada, sporadik bilateral retinoblastom görülme riskinin ileri ebeveyn yaşı ile, özellikle de ileri baba yaşı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Artan yaş ile birlikte yeni germ hücre mutasyonlarının ortaya çıkmasının bu risk artışında etkili olabileceği ileri sürülmüştür (171).

Hemminki ve ark. tarafından İsveç'te yapılan bir başka kohort çalışmasında da, ileri ebeveyn yaşına sahip çocuklarda, tüm yaşamları boyunca sporadik sinir sistemi kanseri ve sporadik meme kanseri gelişme riskinin arttığı rapor edilmiştir (172).

Olson ve ark.nın Kuzey Amerika'da yürüttüğü bir vaka-kontrol çalışmasında, Wilms' tümörü gelişme riskinin 40 yaş üstü annelerden doğan çocuklarda, 20 yaş altı annelerden doğan çocuklara göre 1,4 kat fazla olduğu bildirilmiştir (173). Sharpe ve arkadaşlarının 109 Wilms' tümürlü hasta ile yaptığı başka bir vaka kontrol çalışmasında da ileri anne yaşının, ileri baba yaşına göre daha fazla risk oluşturduğu saptanmıştır (174).

Dockerty ve ark.nın yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında, ileri yaştaki annelerden doğan çocuklarda, çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinin görülme riskinin arttığı rapor edilmiştir (4).

Yetişkin yaşlarda meme kanserinin gelişmesinde, prenatal faktörlerin önemli bir rol oynayabileceğinin kanıtları giderek artmaktadır. Bu faktörlerin fetüsün gelişimi sırasında hormonal çevreyi bozarak ya da germ hücre mutasyonlarının kümülatif sıklığının artması ile etki ettiğine dair hipotezler vardır (176,177). Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda, ileri yaşta anneden doğmuş kızların, ilerleyen yıllarda meme kanseri riskinin hafifçe arttığı bulunmuştur

(178,179,180). Innes ve arkadaşları, genç kadınlarda anne yaşı ile meme kanseri riski arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (180). İleri baba yaşı ile meme kanseri riski arasında benzer sonuçlar vardır (177,178,181,182,183,184). Son zamanlarda Kore’de yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, doğumları sırasında yaşlı babaya sahip kız çocukların ileriki yaşamlarında meme kanseri olma riskinin arttığı rapor edilmiştir (167).

### **2.2.1. Prenatal faktörlerin Mide kanseri gelişimi üzerine etkisi**

Başta çocukluk çağı kanserleri olmak üzere bazı kanserlerin prenatal faktörlerle ilişkisi çalışmalarla ortaya konmuştur. Günümüzde, başta ileri anne ve ileri baba yaşı olmak üzere bazı prenatal faktörlerin doğan çocuğu mide kanseri gelişimine yatkın hale getirip getirmediği bilinmemektedir.

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya, Mayıs 2009 – Nisan 2010 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine müracaat eden veya bu tarihler arasında Tıbbi Onkoloji servisinde yatan, mide kanseri tanısı almış 150 hasta ve bir hastaya karşılık iki kontrol olmak üzere 300 kontrol dahil edildi. Hastaların açık tanıları ve tanı tarihleri patoloji raporlarından belirlendi. Kontroller Genel Dahiliye Polikliniği'ne müracaat eden kanser tanısı olmayan, benzer yaş ve cinsiyetteki hastalar arasından seçildi.

Çalışmaya alınan tüm hasta ve kontrollere aynı anket uygulandı. Bu anketle (EK-1), çalışmaya alınan hasta ve kontrollerin yaşları, cinsiyetleri, medeni durumları, eğitim durumları, meslekleri, toplam aylık gelirleri, boy ve ağırlıkları, kaç kişilik bir aileye sahip oldukları, birlikte yaşadığı aile bireyleri, anne ve babalarının doğum tarihleri, anne ile baba arasında akrabalık olup olmadığı gibi sosyodemografik özellikleri, ailede mide kanseri ile mide dışı kanser öyküsü, kendisinin, anne ve babasının sigara alışkanlıkları, evli olanların kaç yaşında evlendikleri, çocuk sayısı, günlük fiziksel aktivite durumları, ayrıca kadınlar için menarş yaşı ve menopoz yaşı sorgulandı. Mide kanserli hasta ve bu hastaların kontrol grubuna ayrıca diyet alışkanlıklarının değerlendirilmesi için, son bir yıl içerisinde çeşitli yiyeceklerin ve içeceklerin ortalama tüketimini sorgulayan 35 maddelik bir diyet anketi uygulandı. Bu ankette besin maddeleri; süt ve süt ürünleri, sebzeler, meyveler, tahıl ürünleri, hayvansal gıdalar ve içecekler olmak üzere 6 ana grupta toplandı. Ayrıca ankette yemeklerde kullanılan yağ çeşidi de sorgulandı. Besin maddelerinin tüketim sıklığının belirlenmesinde; ayda birden az veya hiç tüketilmeyenler: Hiç, haftada bir-ayda 1-3 kez tüketilenler: Nadir, günde 1 kez-haftada 5-6 kez tüketilenler: Orta, günde 2-3 kez ve daha fazla tüketilenler: Sık olarak değerlendirildi. Besin maddelerinin tüketim miktarının belirlenmesi için günlük alınan porsiyon miktarı hesaplandı. Günlük tüketilmesi gereken porsiyon miktarına göre, tüketilen besin maddesi miktarı az, yeterli veya fazla olarak değerlendirildi.

### 3.1 İstatistiksel Analizler

Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu, her bir grupta Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenlerin mide kanserli hastalar ve kontrol grubundaki karşılaştırmaları student-t testi ile yapılmıştır. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sayımla elde edilen verilerin analizleri ise ki-kare testi ile yapılmıştır. Ölçümle elde edilen veriler aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma, sayımla elde edilen veriler ise sayı (%) olarak gösterilmiştir. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak alınmıştır. Mide kanseri oluşumu üzerine etkili bağımsız faktörleri araştırmak için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Bu analizde mide kanseri olma bağımlı değişken iken doğumu esnasında babasının yaşı, eğitim durumu, yakın akrabalarda kanser öyküsü, turşu tüketimi, mangal yapma alışkanlığı ve sıcak yeme alışkanlığı ise bağımsız değişken olarak alınmıştır. Sonuçlar Odds Ratio (OR) ve %95 Güven Aralığı (GA) ile sunulmuştur.



## 4.BULGULAR

### 4.1 Hastaların ve kontrol grubunun bazı sosyodemografik özellikleri

Çalışmaya, 150 mide kanseri tanısı almış hasta ve 300 kontrol olmak üzere toplam 450 kişi dahil edildi. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun yaşa ve cinsiyete göre karşılaştırılmaları Tablo 5 ve Tablo 6'da gösterilmiştir. Mide kanserli hastalar ve kontrol grubu, yaş ve cinsiyet açısından 1 hastaya 2 kontrol olarak seçilmiş olup, yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

Tablo 5. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
Kadın	47	31,3	96	32,0
Erkek	103	68,7	204	68,0
Toplam	150	100,0	300	100,0

p= 0,886

Tablo 6. Mide kanserli hastalar ve kontrol grubunun yaşa göre karşılaştırılması

Grup	Sayı	Ortalama yaş	Standart sapma
Hasta	150	58,99	12,949
Kontrol	300	58,44	12,893

p= 0,669

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun mesleklerine göre dağılımı Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Mide kanserli hastalar ve kontrol grubunun mesleklerine göre dağılımı

Meslek	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
Ev hanımı	47	31,5	80	26,7
Öğretmen	2	1,3	18	6,0
Doktor	1	0,7	0	,0
Diğer sağlık personeli	0	,0	7	2,3
Memur	6	4,0	8	2,7
Yönetici	0	,0	4	1,3
Vasıflı İşçi	4	2,7	16	5,3
Vasıfsız İşçi	17	11,4	5	1,7
Avukat	0	,0	1	0,3
Polis	0	,0	4	1,3
Sekreter, tezgahdar	0	,0	2	0,7
Esnaf	13	8,7	22	7,3
Çiftçi	16	10,7	23	7,7
Mühendis	0	,0	7	2,3
Din adamı	0	,0	9	3,0
Şoför	5	3,4	18	6,0
Basın-yayın	0	,0	1	0,3
Muhasebeci	0	,0	2	0,7
İşçi emeklisi	26	17,4	47	15,7
Memur emeklisi	4	2,7	11	3,7
Esnaf emeklisi	3	2,0	5	1,7
İşsiz	5	3,4	10	3,3
Toplam	150	100,0	300	100,0

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun eğitim durumlarına göre dağılımı Tablo 8’de verilmiştir. Tüm eğitim durumlarında hastaların eğitim durumu, kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptandı. Hastalar ve kontrol grubu arasında eğitim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ( $p= 0.033$ ).

Tablo 8. Mide kanserli hastalar ve kontrol grubunun eğitim durumlarına göre dağılımı

Eğitim Durumu	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
Örgün eğitim almamış	54	36,0	74	24,7
İlköğretim	66	44,0	146	48,7
Lise ve üstü	30	20,0	80	26,7
Toplam	150	100,0	300	100,0

$p= 0,033$

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun toplam aylık gelirlerine göre dağılımları Tablo 9’da verilmiştir. Hastaların aylık gelirlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. İki grup arasında aylık gelirlerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p< 0.001$ ).

Tablo 9. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun toplam aylık gelirlerine göre dağılımı

Aylık gelir (YTL)	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
< 450	11	9,8	21	7,0
450 – 899	100	89,3	129	43,0
$\geq 900$	39	26,0	150	50,0
Toplam	150	100,0	300	100,0

$p< 0.001$

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun aile tipine göre dağılımı Tablo 10'da verilmiştir. İki grup arasında aile tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.13$ ).

Tablo 10. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun aile tiplerine göre dağılımı

Aile Tipi	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
Geniş aile	51	34,0	69	23,0
Çekirdek aile	99	66,0	231	77,0
Toplam	150	100,0	300	100,0

$p=0,13$

Mide kanserli hastaların medeni durumlarına göre dağılımı Tablo 11'de verilmiştir. Hastalar ve kontrol grubu arasında medeni durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.734$ ).

Tablo 11. Mide kanserli hastalar ve kontrol grubunun medeni durumlarına göre dağılımı

Medeni Durum	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
Evli	131	87,9	267	88,6
Evli olmayan	19	12,1	33	11,4
Toplam	150	100,0	300	100,0

$p=0,734$

#### 4.2 Hastaların ve kontrol grubunun sigara alışkanlıklarına göre karşılaştırılması

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun sigara alışkanlıklarına göre dağılımı Tablo 12’de verilmiştir. Hastaların kontrol grubuna göre daha az sigara içtiği saptanmıştır. Hastalar ile kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.001$ ).

Tablo 12. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun sigara alışkanlıklarına göre dağılımı

Sigara alışkanlığı	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
Evet	11	7,4	59	19,7
Hayır	64	43,0	145	48,3
Bırakmış	74	49,7	96	32,0
Toplam	149	100,0	300	100,0

$p < 0,001$

#### 4.3 Hastaların ve kontrol grubunun anne ve babalarının sigara alışkanlıklarına göre karşılaştırmaları

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun annelerinin sigara alışkanlıklarına göre dağılımı Tablo 13’de verilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ( $p = 0,554$ )

Tablo 13. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun annelerinin sigara alışkanlıklarına göre dağılımı

Annenin sigara alışkanlığı	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
İçen + Bırakmış	0	0	3	1,0
İçmeyen	150	100,0	297	99,0
Toplam	150	100,0	300	100,0

$p = 0,554$

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun babalarının sigara alışkanlıklarına göre dağılımı Tablo 14’de verilmiştir. Babalarının sigara içme alışkanlıklarına göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p= 0.071$ ).

Tablo 14. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun babalarının sigara alışkanlıklarına göre dağılımı

Babanın sigara alışkanlığı	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
İçen + Bırakmış	85	57,0	144	48,0
İçmeyen	65	43,0	156	52,0
Toplam	150	100,0	300	100,0

$p > 0,05$

#### **4.4 Hastaların ve kontrol grubunun 1. derece akrabalarında kanser öyküsü bulunup bulunmamasına göre karşılaştırılması**

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun 1. derece akrabalarında kanser öyküsü olup olmamasına göre dağılımı Tablo 15’de verilmiştir. Hastaların %46,7 ’sinin kontrol grubunun % 35,7’sinin 1. derece akrabalarında kanser öyküsü vardı ve hastalar ile kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.001$ ).

Tablo 15. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun 1. derece akrabalarında kanser öyküsü bulunup bulunmamasına göre dağılımı

1.derece akrabalarda kanser	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
Var	80	46,7	107	35,7
Yok	70	53,3	193	64,3
Toplam	150	100,0	300	100,0

p<0,001

#### 4.5 Hastaların ve kontrol grubunun 1. derece akrabalarında mide kanseri ve daha uzak akrabalarında kanser öyküsü bulunup bulunmamasına göre karşılaştırılması

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun birinci derece akrabalarında mide kanseri öyküsü bulunup bulunmamasına göre dağılımı Tablo 16'da , daha uzak akrabalarında kanser öyküsü bulunup bulunmamasına göre dağılımı Tablo 17'de gösterilmiştir. Hastaların % 7,3' nde 1.derece akrabalarında mide kanseri öyküsü saptanmışken kontrol grubunda hiç saptanmamıştır. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p< 0.001). Mide kanserli hastaların yakın akrabalarında mide kanseri görülme riski artmaktadır.

Tablo 16. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun birinci derece akrabalarında mide kanseri öyküsü bulunup bulunmamasına göre dağılımı

1.derece akrabalarda mide kanseri	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
Var	11	7,3	0	,0
Yok	139	92,7	300	100,0
Toplam	150	100,0	300	100,0

p<0,001

Hastaların % 56,7’de birinci derece uzak akrabalarında kanser öyküsü saptanmışken kontrol grubundaki hastaların % 16,0 ‘da kanser öyküsü tespit edilmiştir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Mide kanserli hastaların akrabalarında kanser görülme riski artmaktadır.

Tablo 17. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun uzak akrabalarında kanser öyküsü bulunup bulunmamasına göre dağılımı

Uzak akrabalarda kanser	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
Var	85	56,7	48	16,0
Yok	65	43,3	252	84,0
Toplam	150	100,0	300	100,0

$p < 0,001$

#### 4.6 Hastaların ve kontrol grubunun tanıda BMI, boy ve kilo ortalamalarına göre karşılaştırılmaları

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun tanıda BMI, boy ve kilo ortalamaları Tablo 18’de verilmiştir. Hastaların BMI ortalaması  $25,53 \pm 3,46$  iken kontrol grubunun BMI ortalaması  $28,7 \pm 5,06$  olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Hastaların tanı anındaki kilo ortalaması  $71,46 \pm 10,09$ , kontrol grubunun ortalaması ise  $79,21 \pm 15,34$ ’ di. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,001$ ). Hastalar ve kontrol grubunun tanı anındaki boylarının karşılaştırılmasında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p = 0,307$ ).



Tablo 18 Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun tanıda BMI, kilo ve boy ortalamaları

Tanı sırasında boy, kilo, BMI	Hasta		Kontrol		p
	Ortalama		Ortalama		
BMI	25,53 ± 3,46		28,7 ± 5,06		<0,001
Kilo	71,46 ± 10,49		79,21 ± 15,34		<0,001
Boy	167,23 ± 6,08		167,94 ± 8,104		0,307

#### 4.7 Hastaların ve kontrol grubunun tanıda kan grubu, BMI değerlerine göre karşılaştırılmaları

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun tanıda kan gruplarına göre dağılımı Tablo 19' da verilmiştir.

Tablo 19 . Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun Kan grubuna göre dağılımı

Kan grubu	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
O	49	32,7	21	15,6
A	71	47,3	23	20,9
B	17	11,3	12	6,4
AB	4	2,7	3	1,6
Bilinmeyen	9	6,0	247	55,6
Toplam	150	100,0	300	100,0

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun tanıda BMI değerlerine göre dağılımı Tablo 20'de verilmiştir. BMI değerlerine göre hastalar ve kontrol grubu normal, kilolu ve obez olarak sınıflandırılmıştır. Mide kanserli hastaların tanı anında daha düşük BMI değerlerine sahip olduğu saptanmıştır. Her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ )

Tablo 20. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun tanıda BMI değerlerine göre dağılımı

Tanı sırasında BMI		Hasta		Kontrol	
		Sayı	%	Sayı	%
< 25	Normal	59	39,3	83	27,7
25 – 29,99	Kilolu	78	52,0	126	42,0
≥ 30	Obez	13	8,7	91	30,3
Toplam		150	100,0	300	100,0

P< 0,001

#### 4.8 Hastaların ve kontrol grubunun anne ve babalarının akrabalık durumuna göre karşılaştırılması

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun anne ve babaları arasında akrabalık olup olmamasına göre dağılımı Tablo 21’ de gösterilmiştir. Hastaların % 17,3 ‘ nin kontrol grubunun ise % 20,7’ nin anne ve babası arasında akrabalık ilişkisi mevcut olup, iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p= 0.401) .

Tablo 21. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun anne ve babalarının akrabalık durumuna göre dağılımı

Anne ve baba arasında akrabalık	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
Var	26	17,3	62	20,7
Yok	124	82,7	238	79,3
Toplam	150	100,0	300	100,0

p= 0,401

#### 4.9 Hastaların ve kontrol grubunun doğumda anne ve baba yaşı ortalamalarına göre karşılaştırılması

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun doğumda anne ve baba yaşı ortalamaları Tablo 22' de verilmiştir. Hastaların doğumda anne yaşı ortalaması  $29,75 \pm 8,02$  iken, kontrollerin doğumda anne yaşı ortalaması  $27,19 \pm 7,77$  olarak bulundu. Buna göre mide kanserli hastaların doğumda anne yaşı, kontrol grubuna göre daha yüksektir. Hastalar ile kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p= 0.001$ ). Hastaların doğumda baba yaşı ortalaması  $33,80 \pm 8,36$  iken, kontrollerin doğumda baba yaşı ortalaması  $30,57 \pm 8,76$  idi. Buna göre mide kanserli hastaların doğum anında baba yaşları kontrol grubuna göre daha yüksektir. Hastalar ile kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p< 0.001$ ).

Tablo 22. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun doğumda anne ve baba yaşı ortalamaları

	Hasta		Kontrol		p
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
Doğumda anne yaşı	29,75	8,02	27,19	7,77	0,001
Doğumda baba yaşı	33,80	8,36	30,57	8,76	<0,001

#### 4.10 Hastaların ve kontrol grubunun doğumda anne ve baba yaşlarının yaş gruplarına göre dağılımı

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun doğumda anne yaşlarına göre dağılımı Tablo 23'de verilmiştir. Hastaların % 44' nün kontrol grubunun % 32'nin doğumları esnasında anneleri 30 yaş ve üzerindeydi. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p= 0.001$ ).

Tablo 23. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun doğumda anne yaşlarına göre dağılımı

Anne Yaşı	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
< 20	8	5,3	48	16,0
20 – 29	76	50,7	156	52,0
≥ 30	66	44,0	96	32,0
Toplam	150	100,0	300	100,0

p= 0,001

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun doğumda baba yaşlarına göre dağılımı Tablo 24’de verilmiştir. Hastaların % 64’ nün kontrollerin % 45,7’ nin doğumları esnasında babaları 30 yaş ve üzerindeydi. Hastalar ile kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p< 0.001).

Tablo 24. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun doğumda baba yaşlarına göre dağılımı

Baba Yaşı	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
< 25	18	12,0	86	28,7
25 – 29	36	24,0	77	25,7
≥30	96	64,0	137	45,7
Toplam	150	100,0	300	100,0

P< 0,001

#### 4.11 Hasta ve kontrol grubunun reproduktif faktörler açısından karşılaştırılması

Mide kanserli ve kontrol grubundaki kadınlar menarş yaşı, çocuk sayısı, ilk doğumla sonuçlanan gebelik yaşı ve menapoza girme yaşı açısından değerlendirildi. Erkekler ise ilk çocuklarının doğumundaki yaşları ve çocuk sayısı açısından değerlendirildi.

##### 4.11.1 Mide kanserli kadın hastaların ve kontrol grubundaki kadınların menarş yaşına göre karşılaştırmaları

Mide kanserli kadınların ortalama menarş yaşı  $15,51 \pm 1,70$  iken kontrol grubunun ortalama menarş yaşı  $13,61 \pm 1,40$  olarak bulunmuştur. Bu sonuca göre mide kanserli kadınların daha geç yaşta menarş olduğu saptanmıştır. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,001$ ).

Hastaların ve kontrol grubunun menarş yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 25’de verilmiştir. Hastaların %76,6 ‘ında menarş yaşı 15 ve üzerinde, kontrol grubunun ise % 16,7’ de menarş yaşı 15 ve üzerinde olarak saptandı. Menarş yaşının karşılaştırılmasında her iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0,001$ ).

Tablo 25. Mide kanserli kadın hastaların ve kontrol grubundaki kadınların menarş yaş gruplarına göre dağılımı

Menarş Yaşı	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
$\leq 12$	5	10,6	11	11,5
13	2	4,3	34	35,4
14	4	8,5	35	36,5
$\geq 15$	36	76,6	16	16,7
Toplam	47	100,0	96	100,0

$P < 0,001$

#### 4.11.2 Mide kanserli kadın hastaların ve kontrol grubundaki kadınların ilk doğumla sonuçlanan gebelik yaşına göre karşılaştırılmaları

Hastaların ortalama ilk doğumla sonuçlanan gebelik yaşı  $20,75 \pm 2,46$  iken kontrol grubunun  $21,52 \pm 4,15$  olarak bulundu ve iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,831$ ).

#### 4.11.3. Mide kanserli kadınların ve kontrol grubunun menopoza girme yaşları açısından karşılaştırılması

Mide kanserli hastaların ortalama menopoz yaşı  $44,90 \pm 4,15$  iken kontrollerin ortalama menopoz yaşı  $46,89 \pm 6,13$  olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $P= 0.55$ ).

İki grup arasında menopoz yaş gruplarına göre dağılım Tablo 26' da verilmiştir. Mide kanserli hastalar kontrol grubuna göre daha erken yaşlarda menapoza girdiği tespit edilmiştir. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ )

Tablo 26. Mide kanserli kadın hastaların ve kontrol grubundaki kadınların menopoz yaş gruplarına göre dağılımı

Menopoz Yaşı	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
< 45	14	45,2	21	30,4
45 – 49	13	41,9	13	18,8
$\geq 50$	4	12,9	35	50,7
Toplam	31	100,0	69	100,0

$p= 0,001$

#### 4.11.4 Mide kanserli kadın hastaların ve kontrol grubundaki kadınların çocuk sayısı açısından karşılaştırılması

Mide kanserli kadın hastaların ve kontrol grubundaki kadınların çocuk sayısına göre dağılımı Tablo 27’de verilmiştir. İki grup arasında çocuk sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p= 0.395$ ).

Tablo 27. Mide kanserli kadın hastaların ve kontrol grubundaki kadınların çocuk sayısına göre dağılımı

Çocuk sahibi olup olmama durumu	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
Çocuğu yok	3	6,4	3	3,1
Çocuğu var	44	93,6	93	96,9
Toplam	47	100,0	96	100,0

$p= 0,395$

#### 4.11.5 Mide kanserli erkek hastaların ve kontrol grubundaki erkeklerin çocuk sahibi olup olmama ve çocuk sayısı açısından karşılaştırılması

Mide kanserli erkek hastaların ve kontrol grubundaki erkeklerin çocuk sahibi olup olmama ve çocuk sayısına göre dağılımı Tablo 28 ve Tablo 29’ da verilmiştir. İki grup arasında çocuk sahibi olup olmama ve çocuk sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p= 0,490$  ve  $p=0,419$ ).

Tablo 28. Mide kanserli erkek hastaların ve kontrol grubundaki erkeklerin çocuk sahibi olup olmama durumuna göre karşılaştırılması

Çocuk sahibi olup olmama durumu	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
Çocuğu yok	4	3,9	5	2,5
Çocuğu var	99	96,1	199	97,5
Toplam	103	100,0	204	100,0

p= 0,490

Tablo 29. Mide kanserli erkek hastaların ve kontrol grubundaki erkeklerin çocuk sayısına göre dağılımı

Çocuk Sayısı	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
yok	4	3,9	5	2,5
1 – 2	12	11,7	36	17,6
3 - 4	54	52,4	93	45,6
≥ 5	33	32,0	70	34,3
Toplam	103	100,0	204	100,0

p= 0,419

#### 4.11.6 Mide kanserli erkek hastaların ve kontrol grubundaki erkeklerin ilk çocuklarının doğumu sırasındaki yaşları açısından karşılaştırılması

Mide kanserli erkek hastaların ve kontrol grubundaki erkeklerin ilk çocuklarının doğumu sırasındaki yaşları açısından dağılımı Tablo 30 ' da gösterilmiştir. Mide kanserli erkek hastaların 29,3 ' nün ilk çocuklarının doğumundaki yaşı 25 ve üzerinde iken, bu oran kontrol grubunda % 49,7 olarak bulundu. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p= 0.0019). Mide kanserli erkek hastalar kontrol grubundakilere göre daha erken yaşta çocuk sahibi olmuşlardır.



Tablo 30. Mide kanserli erkek hastaların ve kontrol grubundaki erkeklerin ilk çocuklarının doğumu sırasındaki yaşları açısından dağılımı

İlk çocuğunun doğumundaki yaşı	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
≤ 19	16	16,2	32	16,1
20 – 24	54	54,5	68	34,2
≥ 25	29	29,3	99	49,7
Toplam	99	100,0	199	100,0

p= 0,001

#### 4.12 Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun fiziksel aktivite ve egzersiz durumuna göre karşılaştırılması

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun günlük fiziksel aktivite açısından karşılaştırılması Tablo 31’de verilmiştir. İki grup arasında günlük fiziksel aktivite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p= 0.501).

Tablo 31. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun günlük fiziksel aktivite açısından dağılımı

Günlük fiziksel aktivite	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
Günde < 1 km yürüme	37	24,7	89	29,7
Günde 1-2 km yürüme	71	47,3	137	45,7
Düzenli spor yapma	42	28,0	74	24,7
Toplam	150	100,0	300	100,0

p= 0,501

#### **4.13 Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun diyet ve beslenme alışkanlıklarına göre değerlendirilmesi**

##### **4.13.1 Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun bazı yiyecek ve içecekleri tüketme sıklıklarına göre değerlendirilmesi**

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun bazı yiyecek ve içecekleri tüketme sıklıklarına göre dağılımı Tablo 32’de verilmiştir.

Tablo 32. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun bazı yiyecek ve içecekleri tüketme sıklıklarına göre dağılımı

		Hasta		Kontrol		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Süt	Hiç	56	37,3	55	18,3	111	24,7
	Seyrek	47	31,3	184	61,3	231	51,3
	Orta	46	30,0	61	20,3	106	23,6
	Sık	2	1,3	0	0	2	0,4
Peynir	Hiç	2	1,3	3	1,0	5	1,1
	Seyrek	15	10,0	7	2,3	22	4,9
	Orta	127	84,7	282	94,0	409	90,9
	Sık	6	4,0	8	2,7	14	3,1
Dondurma	Hiç	115	76,7	173	57,7	288	64,0
	Seyrek	29	19,3	115	38,3	144	32,0
	Orta-sık	6	4,0	12	4,0	18	4,0
Yoğurt	Hiç	2	1,3	0	,0	2	0,4
	Seyrek	20	13,3	22	7,3	42	9,3
	Orta	103	68,7	272	90,7	375	83,3
	Sık	25	16,7	6	2,0	31	6,9
Muz	Hiç	44	29,3	102	34,0	146	32,4
	Seyrek	74	49,3	180	60,0	254	56,4
	Orta-sık	32	21,3	18	6,0	50	11,1
Elma	Hiç	8	5,3	3	1,0	11	2,4
	Seyrek	50	33,3	51	17,0	101	22,4
	Orta	91	60,7	238	79,3	329	73,1
	Sık	1	0,7	8	2,7	9	2,0
Portakal	Hiç	9	6,0	14	4,7	23	5,1
	Seyrek	84	56,0	90	30,0	174	38,7
	Orta	56	37,3	190	63,3	246	54,7
	Sık	6	0,7	6	2,0	7	1,6

Tablo 32. devamı

		Hasta		Kontrol		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Limon	Hiç	21	14,0	12	4,0	33	7,3
	Seyrek	61	40,7	94	31,3	155	34,4
	Orta-sık	68	45,3	194	64,7	262	58,2
Üzüm	Hiç	32	21,5	36	12,0	68	15,1
	Seyrek	89	59,7	184	61,3	273	60,8
	Orta-sık	28	18,8	80	26,7	108	24,1
Şeftali	Hiç	31	20,7	36	12,0	67	14,9
	Seyrek	81	54,0	205	68,3	286	63,6
	Orta	38	25,3	55	18,3	93	20,7
	Sık	0	,0	4	1,3	4	0,9
Havuç	Hiç	10	6,7	10	3,3	20	4,4
	Seyrek	52	34,7	101	33,7	153	34,0
	Orta	88	58,7	188	63,7	276	61,3
	Sık	0	,0	1	0,3	1	0,2
Fasulye	Hiç	6	4,0	6	2,0	12	2,7
	Seyrek	65	43,3	123	41,1	188	41,9
	Orta	79	52,7	169	58,5	248	55,2
	Sık	0	,0	1	0,3	1	0,2
Mercimek	Hiç	9	6,0	12	4,0	21	4,7
	Seyrek	95	63,3	152	50,7	247	54,9
	Orta-sık	46	30,7	136	45,3	182	40,4

Tablo 32. devamı

		Hasta		Kontrol		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Ispanak	Hiç	26	17,3	39	13,0	65	14,4
	Seyrek	85	56,7	232	77,3	317	70,4
	Orta-sık	39	26,0	29	9,7	68	15,1
Biber	Hiç	16	10,7	9	3,0	25	5,6
	Seyrek	62	41,3	115	38,5	177	39,4
	Orta	72	48,0	170	56,9	242	53,9
	Sık	0	,0	5	1,7	5	1,1
Lahana	Hiç	10	6,7	13	4,3	23	5,1
	Seyrek	61	40,9	159	53,0	220	49,0
	Orta	77	51,7	128	42,7	205	45,7
	Sık	1	0,7	0	,0	1	0,2
Kabak	Hiç	17	11,3	30	10,0	47	10,4
	Seyrek	90	60,0	216	72,0	306	68,0
	Orta-sık	43	28,7	54	18,0	97	21,6
	Sık	0	,0	0	,0	0	,0
Patates	Hiç	1	0,7	2	0,7	3	0,7
	Seyrek	16	10,7	81	27,0	97	21,6
	Orta	123	82,0	199	66,3	322	71,6
	Sık	10	6,7	180,7	6,0	28	6,2
Diğer yeşil sebzeler	Hiç	1	0,7	0	,0	1	0,2
	Seyrek	69	46,0	6	2,0	75	16,7
	Orta	80	53,3	287	95,7	367	81,6
	Sık	0	,0	7	2,3	7	1,6
Turşu ve benzeri	Hiç	6	4,0	41	13,7	47	10,4
	Seyrek	28	18,7	176	58,7	204	45,3
	Orta	109	72,7	83	27,7	192	42,7
	Sık	7	4,7	0	,0	7	1,6
Balık ve tuzlamalar	Hiç	33	22,0	134	44,7	167	37,1
	Seyrek	82	54,7	164	54,7	246	54,7
	Orta	35	23,3	2	0,7	37	8,2
	Sık	0	,0	0	,0	0	,0

Tablo 32. devamı

		Hasta		Kontrol		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Yumurta	Hiç	34	22,7	8	2,7	42	9,3
	Seyrek	44	29,3	54	18,0	98	21,8
	Orta	72	48,0	237	79,0	309	68,7
	Sık	0	,0	1	0,3	1	0,2
Tavuk eti	Hiç	10	6,7	10	3,3	20	4,4
	Seyrek	77	51,3	156	52,0	233	51,8
	Orta	63	42,0	133	44,3	196	43,6
	Sık	0	,0	1	0,3	1	0,2
Kırmızı et	Hiç	39	26,0	64	21,3	103	22,9
	Seyrek	83	55,3	179	59,7	262	58,2
	Orta	28	18,7	56	18,7	84	18,7
	Sık	0	,0	1	0,3	1	0,2
Balık	Hiç	20	13,3	34	11,3	54	12,0
	Seyrek	73	48,7	210	70,0	283	62,9
	Orta	54	36,0	55	18,3	109	24,2
	Sık	3	2,0	1	0,3	4	0,9
Ekmek	Hiç	0	,0	0	,0	0	,0
	Seyrek	2	1,3	1	0,3	3	0,7
	Orta	68	45,3	5	1,7	73	16,2
	Sık	80	53,3	294	98,0	374	83,1
Pirinç	Hiç	2	1,3	1	0,3	3	0,7
	Seyrek	80	53,3	96	32,1	176	39,2
	Orta	67	44,7	202	67,6	269	59,9
	Sık	1	0,7	0	,0	1	0,2

Tablo 32. devamı

		Hasta		Kontrol		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
<b>Makarna</b>							
	Hiç	6	4,0	8	2,7	14	3,1
	Seyrek	106	70,7	144	48,0	250	55,6
	Orta	38	25,3	147	49,0	185	41,1
	Sık	0	,0	1	0,3	1	0,2
<b>Portakal suyu</b>							
	Hiç	57	38,0	122	40,7	179	39,8
	Seyrek	84	56,0	137	45,7	221	49,1
	Orta	9	6,0	40	13,3	49	10,9
	Sık	0	,0	1	0,3	1	0,2
<b>Kahve</b>							
	Hiç	63	42,0	87	29,0	150	33,3
	Seyrek	68	45,3	136	45,3	204	45,3
	Orta	19	12,7	72	24,0	91	20,2
	Sık	0	,0	5	1,7	5	1,1
<b>Çay</b>							
	Hiç	2	1,3	0	,0	2	0,4
	Seyrek	3	2,0	0	,0	3	0,7
	Orta	53	35,3	36	12,0	89	19,8
	Sık	92	61,3	264	88,0	356	79,1
<b>Bira</b>							
	Hiç	142	94,7	284	94,7	426	94,7
	Seyrek	8	5,3	13	4,3	21	4,7
	Orta	0	,0	2	0,7	2	0,4
	Sık	0	,0	1	0,3	1	0,2
<b>Rakı</b>							
	Hiç	140	93,3	286	95,3	426	94,7
	Seyrek	9	6,0	11	3,7	20	4,4
	Orta	1	0,7	2	0,7	3	0,7
	Sık	0	,0	1	0,3	1	0,2
<b>Şarap</b>							
	Hiç	142	95,9	291	100,0	433	98,6
	Seyrek	6	4,1	0	,0	6	1,4
	Orta	0	,0	0	,0	0	,0
	Sık	0	,0	0	,0	0	,0

#### **4.13.2 Hastaların ve kontrol grubunun diyet alışkanlıklarının günlük tüketilen yiyecek miktarına göre değerlendirilmesi.**

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun günlük tüketilen yiyecek miktarlarına göre dağılımı Tablo 33'de verilmiştir. Sebze ve meyve tüketimi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,174$ ). Süt ve süt ürünlerinin tüketimi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Mide kanserli hastaların kontrol grubuna göre daha az miktarda süt ve süt ürünlerini tükettiği saptanmıştır. Ekmek ve tahıl üretiminin tüketiminde de her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Kontrol grubundakilerin mide kanseri grubundaki hastalara oranla daha fazla miktarda ekmek ve tahıl ürünlerini tükettiği tespit edilmiştir. Et ve yumurta tüketiminin karşılaştırılmasında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,048$ ). Mide kanserli hastaların kontrol grubundakilere oranla daha fazla miktarda et ve yumurta tüketimi yaptığı saptanmıştır.



Tablo 33. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun günlük tüketilen yiyecek miktarlarına göre dağılımı

	Hasta		Kontrol		p
	Sayı	%	Sayı	%	
<b>Süt ve Süt ürünleri</b>					
Az	75	50,0	144	48,0	<0,001
Yeterli	48	32,0	141	47,0	
Fazla	27	18,0	15	5,0	
<b>Sebze ve Meyve</b>					
Az	70	47,3	115	38,6	0,174
Yeterli	49	33,1	107	35,9	
Fazla	29	19,6	76	25,5	
<b>Ekmek ve Tahıl</b>					
Az	57	38,0	4	1,3	<0,001
Yeterli	75	50,0	53	17,7	
Fazla	18	12,0	242	80,9	
<b>Et ve Yumurta</b>					
Az	64	42,7	118	39,3	0,048
Yeterli	69	46,0	165	55,0	
Fazla	17	11,3	17	5,7	

#### 4.13.3. Hastaların ve kontrol grubunun turşu ve tuzlanmış gıda (balık ve diğerleri) tüketimine göre değerlendirilmesi.

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun turşu ve tuzlanmış gıda ( balık ve diğerleri) tüketimine göre dağılımı Tablo 34’de verilmiştir. Buna göre mide kanserli hastaların kontrol grubundakilere oranla daha fazla miktarda turşu ve tuzlanmış gıda ile beslendiği belirlenmiştir.

Turşu tüketimi ve tuzlanmış diğer gıdaların tüketimi açısından iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ).

Tablo 34. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun turşu ve tuzlanmış gıda ( balık ve diğerleri) tüketimine göre dağılımı

	Hasta		Kontrol		p
	Sayı	%	Sayı	%	
<b>Turşu tüketimi</b>					
Hiç	6	4,0	41	13,7	<0,001
Nadir	28	18,7	176	58,7	
Orta-sık	116	77,3	83	27,7	
<b>Tuzlanmış yiyeceklerin tüketimi</b>					
Hiç	33	22,0	134	44,7	<0,001
Nadir	82	54,7	164	54,7	
Orta-sık	35	23,3	2	0,7	

#### 4.13.4. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun portakal suyu, kahve, çay ve alkol kullanma alışkanlıklarına göre değerlendirilmesi

Mide kanserli hastalar ve kontrol grubunun portakal suyu içme alışkanlığına göre dağılımı Tablo 35'de gösterilmiştir. Mide kanserli hastaların % 6, nın portakal suyu tüketimi orta ve sık grubunda yer almakta iken bu oran kontrol grubunda % 13,7 olarak bulundu. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p= 0.022$ ). Mide kanserli hastalar kontrol grubuna göre daha az portakal suyu tüketmektedir.

Tablo 35. Mide kanserli hastalar ve kontrol grubunun portakal suyu içme alışkanlıklarına göre dağılımı

Portakal suyu içme alışkanlığı	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
Hiç	57	38,0	122	40,7
Nadir	84	56,0	137	45,7
Orta ve Sık	9	6,0	41	13,7
Toplam	150	100,0	300	100,0

p= 0,022

Mide kanserli hastalar ve kontrol grubunun kahve içme alışkanlığına göre dağılımı Tablo 36'de gösterilmiştir. Mide kanserli hastaların %12,7' sinin kahve tüketimi orta ve sık grubunda yer almakta iken bu oran kontrol grubunda %25,7 olarak bulundu. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p= 0.002). Mide kanserli hastalar kontrol grubuna göre daha az kahve tüketmektedir.

Tablo 36. Mide kanserli hastalar ve kontrol grubunun kahve içme alışkanlıklarına göre dağılımı

Kahve içme alışkanlığı	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
Hiç	63	42,0	87	29,0
Nadir	68	45,3	136	45,3
Orta ve Sık	19	12,7	77	25,7
Toplam	150	100,0	300	100,0

p= 0,002

Mide kanserli hastalar ve kontrol grubunun çay içme alışkanlığına göre dağılımı Tablo 37' de verilmiştir. Mide kanserli hastaların % 12,7' sinin orta ve sık olarak çay tükettiği ancak kontrol grubuna oranla daha az çay tükettiği tespit edilmiştir. Çay tüketimi açısından her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p= 0.004).

Tablo 37. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun çay içme alışkanlıklarına göre dağılımı

Çay içme alışkanlığı	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
Nadir	5	3,3	0	,0
Orta ve Sık	145	96,7	300	100,0
Toplam	150	100,0	300	100,0

p= 0,004

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun alkol kullanma alışkanlığına göre dağılımı Tablo 38’de verilmiştir. Mide kanserli hastaların % 8,7’si alkol kullanmaktayken kontrol grubunda bu oran % 8,3 olarak bulundu. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=1,000).

Tablo 38. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun alkol kullanma alışkanlığına göre dağılımı

Alkol içme alışkanlığı	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
İçmeyen	137	91,3	275	91,7
İçen	13	8,7	25	8,3
Toplam	150	100,0	300	

P=1,000

#### 4.13.5. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun yemeklerde kullandıkları yağ çeşidine göre değerlendirilmesi.

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun yemeklerde kullandıkları yağ çeşidine göre dağılımı Tablo 39’da verilmiştir. Mide kanserli hastaların % 72,5’i hayvansal yağları kullanırken bu oran kontrol grubunda % 38,5 olarak bulundu. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p< 0.001). Mide kanserli hastalar kontrol grubuna göre daha fazla oranda hayvansal yağ tüketmektedirler.

Tablo 39. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun yemeklerde kullandıkları yağ çeşidine göre dağılımı

Kullanılan yağ çeşidi	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
Bitkisel yağ	34	22,8	86	52,1
Bitkisel+Hayvansal yağ	7	4,7	32	19,4
Hayvansal yağ	108	72,5	47	38,5
Toplam	149	100,0	165	100,0

P< 0,001

#### 4.13.6. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun diş sayısına göre değerlendirilmesi.

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun diş sayısına göre dağılımı Tablo 40'da verilmiştir. Mide kanserli hastaların ortalama diş sayısı  $15,57 \pm 11,24$  iken kontrol grubunda  $14,30 \pm 14,23$  olarak tespit edildi. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p= 0.601$ ).

Tablo 40 . Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun ortalama diş sayısı

	Hasta		Kontrol		p
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
Diş Sayısı	15,57	11,24	14,30	14,13	0,601

#### 4.13.7. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun diş fırçalamasına göre değerlendirilmesi.

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun diş fırçalamasına göre dağılımı Tablo 41'de verilmiştir. Mide kanserli hastaların % 58,7'si dişlerini fırçalarken kontrol grubundakilerin % 30,4' ü dişlerini fırçaladığı saptanmıştır. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p= 0.022$ ). Mide kanserli hastalar kontrol grubuna göre daha fazla oranda diş fırçalamaktadır.

Tablo 41. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun diş fırçalamasına göre dağılımı

Diş Fırçalama	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
Diş fırçalayanlar	62	41,3	91	30,4
Diş fırçalamayanlar	88	58,7	208	69,6

p= 0,022

#### 4.13.8. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun yemek adetlerine göre değerlendirilmesi.

Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun yemek adetlerine göre dağılımı Tablo 42 ve Tablo 43’de verilmiştir. Aynı veya ayrı tabakta yemek açısından mide kanserli ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,091). Sıcak yemek alışkanlığının değerlendirilmesinde mide kanserli hastaların % 75,3’de , kontrol grubundakilerin % 25’ de aşırı sıcak yemek alışkanlığı olduğu tespit edilmiştir. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun mangal alışkanlığına göre dağılımı Tablo-44’de verilmiştir. Mangal alışkanlığın değerlendirilmesinde mide kanserli hastaların % 42,7’ sinin, kontrol grubunun % 9,3’ ünün sık mangal alışkanlığı olduğu belirlenmiştir. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).

Tablo 42. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun yemek adetlerine göre dağılımı

Yemek Adetleri	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
Ayrı tabakta yemek	130	87,2	241	80,3
Aynı tabakta yemek	19	12,8	59	19,7

p= 0,091

Tablo 43. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun yemek adetlerine göre dağılımı

Yemek Adetleri	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
Aşırı sıcak yemek alışkanlığı olanlar	113	75,3	75	25,0
Aşırı sıcak yemek alışkanlığı olmayanlar	37	24,7	225	75,0

p<0,001

Tablo 44. Mide kanserli hastaların ve kontrol grubunun mangal alışkanlığına göre dağılımı

Mangal alışkanlığı	Hasta		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%
Yok	36	24,0	253	84,3
Az sıklıkta	50	33,3	19	6,3
Sık	64	42,7	28	9,3

p<0,001

#### 4.14. Mide kanseri için bağımsız risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi

Lojistik regresyon modeline göre; kişinin kendisinin eğitim düzeyi, yakın akrabalarında kanser öyküsü, turşu tüketimi, sıcak yeme alışkanlığı, mangal alışkanlığı ve doğum sırasındaki baba yaşı ile mide kanseri riski arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Mide kanseri için risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 45’de gösterilmiştir.

Örgün eğitim alanlarda mide kanseri riskinin, örgün eğitim almayanlara göre 9,63 kat daha fazla olduğu saptamıştır (OR=9,63 GA=3,07-30,18).

Yakın akrabalarda kanser öyküsü olanlarda mide kanseri riskinin, yakın akrabalarında kanser öyküsü olmayanlara göre 9,66 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir ( OR=9,66, GA=4,30-21,69).

Babanın doğum sırasındaki yaşı ile mide kanseri riski arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Baba yaşındaki her 1 artışın mide kanseri riskini 1,07 kat artırdığı saptanmıştır (OR= 1.07 GA= 1.00-1.15).

Orta ve sık turşu tüketenlerde mide kanseri riskinin turşu tüketimi olmayanlara göre 11,48 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (OR=11,48 GA=3,42-38,49).

Sıcak yeme alışkanlığı olanlarda mide kanseri riskinin olmayanlara göre 7,55 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (OR=7,55 GA=3,67-15,51).

Mangal alışkanlığı olanlarda mide kanseri riskinin olmayanlara göre 33,02 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (OR=33,02 GA=13,82-78,87).



Tablo 45. Mide kanseri için risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi sonuçları

Bağımsız Değişkenler	B	OR	%95 GA		p
			Alt	Üst	
<b>Eğitim durumu</b>					
Örgün eğitim almayanlar	2,26	9,63	3,07	30,18	<0,001
İlköğretim		1			
Lise ve üzeri		1			
<b>Yakın akrabalarda kanser öyküsü</b>					
Yok		1			
Var	2,26	9,66	4,30	21,69	<0,001
<b>Babanın doğumdaki yaşı</b>	0,076	1,07	1,00	1,15	0,028
<b>Turşu tüketimi</b>					
Hiç		1			
Nadir		1			
Orta-sık	2,44	11,48	3,42	38,49	<0,001
<b>Sıcak yeme alışkanlığı</b>					
Yok		1			
Var	2,02	7,55	3,67	15,51	<0,001
<b>Mangal alışkanlığı</b>					
Yok		1			
Var	3,49	33,02	13,82	78,87	<0,001

## 5. TARTIŞMA

Mide kanserleri, dünyada en sık görülen kanserler sıralamasında 4. , kansere bağlı ölüm nedenlerinin sıralamasında ise 2. sıradadır (1,2). Biz bu vaka kontrol çalışmasında, başta ileri anne ve baba yaşı ile anne ve babanın sigara içmesi gibi prenatal faktörler olmak üzere, mide kanseri riski üzerinde etkili olabilecek bazı sosyodemografik, çevresel, ailesel ve reproduktif faktörleri inceledik.

Çalışmamızda; hastaların, kontrol grubuna göre, daha fazla oranda doğumları sırasında 30 yaş ve üzerinde anneye sahip olduğu belirlenmiştir ( $p=0.001$ ). Yine bu çalışmada; hastaların, kontrol grubuna göre, doğumları esnasında daha ileri baba yaşına sahip olduğu bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Yaş gruplarına göre dağılım yapıldığında hastaların, kontrol grubuna göre, daha fazla oranda doğumları esnasında babalarının 30 yaş ve üzerinde olduğu saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Ayrıca doğum esnasında baba yaşının mide kanseri için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve baba yaşındaki her 1 artışın mide kanseri riskini 1.07 kat artırdığı saptanmıştır ( $OR=1.07$ ,  $GA=1.00-1.15$ ). Bizim sonuçlarımız, doğumları sırasında ileri anne ve baba yaşına sahip olan çocuklarda bazı kanserlerin görülme riskinin arttığını bildiren çalışmaları desteklemektedir. Aynı zamanda bu çalışma, mide kanserinde ileri anne ve baba yaşının bir risk faktörü olabileceğini ileri süren ilk çalışma olma özelliğindedir. Bazı kanserlerin gelişmesinde prenatal faktörlerin rol oynadığını düşündüren kanıtlar mevcuttur. Babada yaşın ilerlemesi ile birlikte germ hücre mutasyonlarının sıklığında artış olması (4, 183) ve annede yaşlanmayla germ hücrelerinde kromozomal aberasyonların sıklığının artması (4), özellikle ileri anne ve baba yaşını ilgi çekici bir konu haline getirmektedir. İleri baba yaşına sahip çocuklarda akondroplazi ve hidrosefali gibi bazı konjenital anomalilerin daha sık görüldüğü bilinmektedir (185). Ayrıca çocukluk çağında retinoblastom ve Willms' tümörü riskini artırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur (13, 173).

Literatürde prostat kanseri ile ileri baba yaşı arasındaki ilişkiyi inceleyen üç çalışmanın sonuçları çelişkilidir. Henderson ve ark. doğum sırasında ileri baba yaşına sahip olmanın prostat kanseri riskiyle ilişkili olmadığını bildirmişlerdir (186). Janerich ve ark. ise baba yaşında artmayla birlikte prostat kanseri riskinde azalma olduğunu belirtmişlerdir (187). Zhang ve ark. Framingham çalışmasına katılan ve 42 yıl boyunca takip edilen 2164 erkek katılımcının verilerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada ileri baba yaşının kuvvetli bir şekilde prostat kanseri riskini artırdığı bulunmuştur (167). Literatürde doğumda ileri anne yaşına sahip kadınlarda meme

kanseri riskinin arttığını bildiren çalışmalar vardır (184). Yine bazı çalışmalarda ileri baba yaşının meme kanseri riskini artırdığı bildirilmiştir (175, 180, 187). Henderson ve ark, 1974 yılında yaşlı popülasyonda kanser için risk faktörlerini inceledikleri bir çalışmada, 48'i erkek ve 58'i kadın olmak üzere toplam 106 kolon kanserli hasta değerlendirilmiş ve sonuçta kolon kanseri riski ile anne ve baba yaşı arasında ilişki saptanmamıştır (186).

Mide kanserleri genellikle 40 yaşından sonra gözlenir. Bizim yaptığımız çalışmada mide kanserli hastaların ortalama yaşı  $58,99 \pm 12,949$  olarak saptandı. Hastaların çoğu 50 yaş ve üzeri gruptaydı. Bu sonuç literatürde mide kanserlerinin ileri yaşta daha sık görüldüğünü gösteren çalışmalarla uyumluydu. Mide kanserli grup ile kontrol grubu arasında ortalama yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p=0,669$ ).

Çalışmamızda, mide kanserli hastalar ve kontrol grubu arasında sosyoekonomik durum ya da eğitim seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ). Buna göre mide kanserli hasta grubundakiler kontrol grubundakilere göre daha düşük eğitim seviyesine ve sosyoekonomik düzeye sahipti. Ayrıca eğitim durumunun bağımsız bir risk faktörü olduğu, örgün eğitim alanlarda mide kanseri riskinin, örgün eğitim almayanlara göre 9,63 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (OR=9,63 GA=3,07-30,18). Epidemiyolojik çalışmalar, mide kanserinin Doğu Asya (Japonya, Çin), Orta ve Güney Amerika, doğu Avrupada sık; Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, Afrika, Avustralya ve Yeni Zelanda ülkelerinde ise nadir gözlemlendiğini göstermektedir (21). Sosyoekonomik farklılıklar, mide kanseri gelişmesinde oldukça önemli rol oynamaktadır. Bazı çalışmalarda düşük sosyoekonomik düzeye ya da düşük eğitim seviyesine sahip kişilerde, mide kanseri görülme riskinin arttığı belirlenmiştir (188-196). Eğitim düzeyinin düşük olduğu toplumlarda ayrıca özefagus, larenks, akciğer, karaciğer ve santral sinir sistemi kanserlerinin riskinde artış olduğu tespit edilmiştir (191-194). Güney Kore' de yapılan bir çalışmada düşük sosyoekonomik düzeyli, kırsal kesimde yaşayan toplumlarda mide kanseri görülme riskinde artış olduğu gösterilmiştir (190). Maden, kömür, tekstil, seramik, metal endüstrisi, boya sanayisi, çiftlik, kimyasal, lastik ve petrol sanayisi gibi bazı meslek ve iş kollarında poliaromatik hidrokarbon ve nitroz komponentleri gibi karsinojenlere maruz kalındığından mide kanser insidansı yüksektir (95). Bizim çalışmamızda mide kanserli hastaların % 53,9' u işçi, işçi emeklisi, esnaf, esnaf emeklisi ve çiftçiden oluşuyordu.

Mide kanseri ile aile hikayesi arasında güçlü bir bağ olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak bunun moleküler temeli hala bilinmemektedir. Özellikle belirli bölgelerde daha fazla oranda görülmesi mide kanserinin gelişiminde ailesel kökenin önemli bir faktör olduğunun göstergesidir. Yapılan çalışmalarda ailesinde mide kanseri tespit edilenlerde mide kanseri veya diğer kanserlerin gelişme riskinde artış olduğu saptanmıştır (197). Çalışmamızda, birinci derece akrabalarında mide kanseri öyküsü olanlarda mide kanseri riskinin artmış olduğu belirlenmiştir ( $p<0.001$ ). Çalışmamızda mide kanserli hastaların % 7,3' ünün birinci derece akrabalarında mide kanseri hikayesi olduğu saptanmıştır. Samsun 19 Mayıs Üniversitesi' nde yapılan çalışmada mide kanserli hastaların birinci derece akrabalarında % 12 oranında mide kanseri hikayesi olduğu tespit edilmiştir (198).

Aile üyelerinde mide dışı kanser öyküsü olması ile mide kanseri arasında bir ilişki olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Mide kanserli hastaların yakın akrabalarında kolorektal ve akciğer kanseri riskinde bir artış olduğu bildirilmektedir (199). Bizim çalışmamızda mide kanserli hastaların birinci derece akrabalarında mide dışı malignite görülme oranının da artmış olduğu bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Ayrıca yakın akrabalarda kanser öyküsü varlığının bağımsız bir risk faktörü olduğu ve mide kanseri riskini 9,66 kat artırdığı tespit edilmiştir (OR=9,66, GA=4,30-21,69).

Fiziksel aktivite ile mide kanseri risk ilişkisini inceleyen çalışmalarda fiziksel aktivitesi fazla olanların mide kanseri riskinde azalma tespit edilmiştir (200-203). Bizim çalışmamızda, mide kanserli hastalar ile kontrol grubu arasında günlük fiziksel aktivite açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0.501$ ). Fakat anlamlılığın sınırda olduğu tespit edilmiştir.

Obezite, mide kanseri için bir risk faktörüdür (204-207). Vücut kitle indeksindeki (BMI) artış mide kanseri riskini artırmaktadır. Çalışmamızda, mide kanserli hastaların daha düşük BMI değerlerine sahip oldukları saptanmıştır. Bunun nedeni hastaların BMI değerlerinin tanı esnasındaki boy ve kilo değerlerine göre hesaplanmış olması gösterilebilir. Çünkü tanı anındaki hasta grubunun ortalama kilosu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olabilecek biçimde düşüktü. Hastaların tanı anındaki kilolarının düşük olması kanserlerde kilo kaybı nedenlerine (malnutrisyon, tedavi komplikasyonları vb.) bağlı olduğu düşünülmektedir. Bundan dolayı bizim çalışmamızda çıkan sonuç bu konuda yapılan çalışmalara karşıt bir görüş olarak savunulamaz. Çalışmaların çoğunda vücut kitle indeksi 25 ve üzerinde olanlarda mide kanseri

riskinin arttığı gösterilmiştir (204-207). Yapılan bir meta-analizde obez kişilerde özellikle kardiyak kökenli mide kanseri riskinin arttığı saptanmıştır (204,205). Ancak mide kanseri ile BMI arasında ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (203). Obezitenin mide kanseri riskini artırmasının mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Obez kişilerde insülin rezistansı ve hiperinsülinemi görülmektedir (208). Hiperinsülinemi, tümör büyümesini uyardığı bilinen IGF-1 artışına neden olmaktadır (209).

Sigara karsinojenler, kokarsinojenler ve tümör promotorları olmak üzere binlerce madde içerir. Sigara dumanı, polisiklik hidrokarbonlar, aromatik aminler, nitrozaminler, piridin alkaloidler ve radyoaktif bileşenler gibi karsinojen maddeler içermektedir. Bunların içinde nitrozaminler en potent karsinojendir (210,211). Sigara dumanının karsinojenik etkisi, karsinojenlerin DNA' ulaşması, DNA' da hatalı kodlama ve mutasyon oluşmasına bağlıdır (212). Çalışmamızda kolon kanserli hastalarda sigara içme oranının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $p=0,282$ ). Epidemiyolojik çalışmalarda, sigara içmenin mide kanseri riskini artırdığı bildirilmektedir (64-66,206,213-217). Yapılan 40 çalışmanın meta-analizinde sigara kullanımı erkeklerde gastrik kanser riskini yaklaşık olarak 1,5 ile 1,6 kat artırdığı tahmin edilmektedir (64). Avrupada yapılan prospektif çalışmalarda da önemli bir risk faktörü olduğu, sigaranın kesilmesinden 10 yıl sonra riskin azaldığı belirlenmiştir (66). Sigara içenlerde gastrik kardiyak ve kardiyak dışı gastrik kanser riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (65). Literatürde, özellikle 50 yıldan uzun süre ve ya günde 30 adet sigaradan fazla sigara kullanımının mide kanseri riskini çok artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (213,216,217). 50 yıldan uzun süre sigara kullananlarda mide kanseri riskinin sigara kullanmayanlara göre 2 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (217).

Sigara, içerdiği mutajenik ve karsinojenik maddeler plasentayı geçebilmekte ve çocukluk çağı kanserleri için potansiyel bir risk faktörü oluşturmaktadırlar (218,219). Sigaraya prenatal maruziyet, doğan çocukta bazı kanserlerin görülme riskini artırmaktadır (220). Sigara içen annelerin çocuklarında santral sinir sistemi tümörlerinin görülme riskinin arttığı bildirilmiştir (221,222). Sigara içen annelerin çocuklarında çocukluk çağı akut myeloblastik lösemi ve lenfoma gelişme sıklığında artış olduğu bildirilmiştir (223). Yaptığımız çalışmada, mide kanserli hastaların annelerinde sigara içme oranının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ancak bunun istatistiksel olmadığı belirlenmiştir ( $p=0,554$ ). Bu sonucun ortaya çıkmasında bölgedeki aile

yaşam biçimine göre kadın popülasyonda sigara içme oranının, erkek popülasyona göre çok düşük olması oldukça önemli bir rol oynamıştır.

Babanın sigara içmesi paternal germ hücrelerini direkt etkileyerek veya annenin sigara dumanına pasif maruziyeti yoluyla indirekt olarak karsinojenik etki gösterebilir (224). Epidemiyolojik çalışmaların sonuçları çelişkili olmakla birlikte, babanın sigara içmesinin çocukluk çağında beyin tümörleri, nöroblastom ve rabdomyosarkom ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (224,225,226). Literatürde anne veya babanın sigara içmesi ile doğan çocukların ileriki yaşamlarında mide kanseri gelişme riskini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, babaların sigara kullanması açısından değerlendirilmesinde hasta grubunun daha yüksek oranlara sahip olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ( $p=0.071$ ). Bizim çalışmamızda anne ve babanın sigara içmesi ile mide kanseri riski arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Alkol, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından birinci sınıf karsinojen olarak kabul edilmektedir. Alkolün bir metaboliti olan asetaldehitin hayvanlarda karsinojen olduğu bilinmektedir (227). Asetaldehit DNA sentezini ve tamir mekanizmasını bozarak tümör gelişmesine yol açmaktadır. Hindistanda yapılan bir çalışmada aynı sosyoekonomik düzeye sahip 89 gastrik kanserli hasta ile 89 sağlıklı hasta incelenmiş. Bu çalışmada alkol ve turşu tüketiminin gastrik kanser gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (27). Çalışmamızda, alkol tüketimi açısından mide kanserli hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=1,000$ ). Bu sonuç, literatürde alkolün mide kanseri riskini artırdığını bildiren çalışmalarla uyumsuzdur. Alkol ve mide kanseri arasındaki ilişki yoğun araştırmalara rağmen hala tartışmalıdır (206,207,213-217).

Kahve, genotoksik ve mutajenik olabileceği gibi aynı zamanda antimutajenik özelliklere de sahiptir. Hayvan modellerinde kafeinin karsinogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir (228,229). Ancak bunun aksine kafeinin mutajenik etkilere sahip olduğunu bildiren çalışmalarda mevcuttur (230). Mide kanseri riski ile kahve tüketimi arasındaki ilişkiyi inceleyen epidemiyolojik çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Vaka kontrol çalışmalarında, sık kahve tüketilmesinin mide kanseri riskini düşürdüğü bildirilmiştir (56). Bu çalışmada, mide kanserli hastaların kontrol grubuna göre daha az kahve tükettikleri saptanmıştır ( $p=0.002$ ). Bu sonuç literatürde sık kahve

tüketmenin mide kanserine karşı koruyucu etkilerinin olabileceğini bildiren çalışmaları desteklemektedir.

Başka bir içecek olan siyah çayın ise, antioksidan etkisinin bulunması nedeniyle antikarsinojenik olabileceği ileri sürülmektedir (231). Yapılan hayvan çalışmalarında çayda bulunan polifenol yapıdaki maddelerin, kanser hücrelerinin DNA, RNA ve protein yapılarını bozarak tümör hücrelerinin apoptozisini artırdığı, hücresel proliferasyonu azalttığı saptanmıştır (53). Ayrıca çayda bulunan maddeler IL-8 ve NF-Kappa B salınımının ve aktivitesini inhibe ederek inflamasyonu ve karsinogenezi engellediği ileri sürülmektedir (54). Yapılan çalışmalarda yüksek miktarda çay tüketiminin mide kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (53,54,232). Çalışmamızda, kontrol grubundakilerin daha fazla çay tükettiği saptanmıştır. Her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.004$ ). Bu sonuç, çay tüketimi ile mide kanseri riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Bazı çalışmalarda, çay tüketimi ile mide kanseri riski arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (233-235).

Kırmızı et ve et ürünlerinin fazla miktarda tüketilmesinin mide kanseri riskini artıran bir faktör olduğu düşünülmektedir. Özellikle işlenmiş et tüketiminin riski artırdığı saptanmıştır. Bu ilişkiden nitrozaminlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir (236,237). Uzun süre yüksek ısıda pişirilmiş et ürünleri mutajenik ve karsinojenik heterosiklik aminler içermektedir (238). Çalışmamızda; kırmızı et, tavuk eti, balık ve yumurtadan oluşan hayvansal besinlerin tüketilmesi açısından mide kanserli hastalar ve kontrol grubu arasında bir fark saptanmıştır ( $p=0.048$ ). Buna göre mide kanserli hastalar kontrol grubuna göre daha fazla et, yumurta ve balıktan oluşan hayvansal ürünleri tüketmektedir. Birçok çalışmada et tüketiminin, mide kanserlerinin riskini artırdığı saptanmıştır (236,237,240-243). Gonzalez ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada H.pylori enfeksiyonu bulunanlarda et tüketiminin kardiya dışı mide kanserlerinin riskini artırdığı belirlenmiştir. Balık tüketiminin ise başta GİS kanserleri olmak üzere birçok kanserin riskini artırdığı gösterilmiştir (244). Aune ve ark.nın yaptığı bir çalışmada aşırı yumurta tüketiminin mide kanserinin yanı sıra birçok kanserin riskini artırdığını göstermiştir (245). Tuzlanmış gıdalar ve barbekü ya da mangalda pişirilen etlerin tüketiminin mide kanseri riskini artırdığı saptanmıştır (40,41,42,243,246-249). Tuzlanmış gıdaların mide kanseri ile ilişkisi tuzun direkt gastrik mukoza hasarı yapması ve içerdiği nitrozaminlerin yapmış olduğu aklorhidrinin zemin hazırladığı

bakteryal kolonizasyona bağılı olduğu düşünölmektedir (34,35,36,37,246). Hindistanda yapılan bir çalışmada aynı sosyoekonomik düzeye sahip 89 gastrik kanserli hasta ile 89 sağılıklı hasta incelenmiştir. Bu çalışmada turşu tüketiminin gastrik kanser gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiş (27). Bizim çalışmamızda turşu ve tuzlanmış gıda kullanımı kontrol grubundakilere oranla daha fazlaydı. Her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ). Ayrıca turşu tüketiminin bağımsız bir risk faktörü olduğu, orta ve sık turşu tüketenlerde mide kanseri riskinin turşu tüketimi olmayanlara göre 11,48 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (OR=11,48 GA=3,42-38,49).

Bizim çalışmamızda mangal alışkanlığı hasta grubunda daha yüksekti. Mangal alışkanlığının bağımsız bir risk faktörü olduğu, mangal alışkanlığı olanlarda mide kanseri riskinin olmayanlara göre 33,02 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (OR=33,02 GA=13,82-78,87  $p<0,001$ ). Bu sonuçlar literatürdeki sonuçlarla uyumluydu (40,41,42,243,246-249).

Yemek alışkanlıkları ile mide kanseri ilişkisi araştırılmıştır. Aşırı sıcak yiyeceklerin mide kanseri riskini artırdığı ileri sürölmektedir (250). Bizim çalışmamızda mide kanserli hastaların büyük kısmının aşırı sıcak yedikleri saptanmıştır. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ). Yapılan inceleme sonucunda sıcak yeme alışkanlığının bağımsız bir risk faktörü olduğu, sıcak yeme alışkanlığı olanlarda mide kanseri riskinin olmayanlara göre 7,55 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (OR=7,55 GA=3,67-15,51).

Aynı veya ayrı tabakta yemek açısından hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,091$ ). Bununla ilgili yemek alışkanlıkları ile mide kanserinin riskinin ilişkisi olduğuna yönelik kesin kanıtlar olmamakla beraber daha büyük ve geniş çalışmalara gerek olduğu düşünölmektedir.

Aşırı doymuş yağ ve kolesterolden zengin, aşırı proteinden zengin beslenmenin mide kanseri riskini artırdığı, bitkisel gıdaların ise mide kanseri riskini azalltığı tespit edilmiştir (30-33,45). Çalışmamızda, mide hastalar ve kontrol grubu yemeklerde kullandıkları yağ çeşidi açısından değerlendirilmiş olup, mide kanserli hastaların kontrol grubuna göre daha fazla oranda hayvansal yağları kullandıkları tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Bu sonuç, literatürde hayvansal yağ tüketiminin mide kanseri riskini artırdığını bildiren çalışmaları desteklemektedir. İtalya'da 230 gastrik kanserli hasta ile yapılan bir çalışmada ise proteinden zengin beslenme,şeker,nişasta, hayvansal yağlar, doymuş yağ asitleri ve kolesterolün gastrik kanserle ilişkisi olmadığı



belirtilmiş. Ancak bitkisel yağların gastrik kanser gelişme riskinde olumlu bir etkiye sahip olduğu tespit edilmiş (51). Süt tüketiminin mide kanseri riskini azalttığı saptanmıştır (251). Süt ve süt ürünlerinin atrofik gastrit ve intestinal metaplaziyi önlediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (252). Bizim yaptığımız çalışmada süt ve süt ürünlerinin tüketimi açısından her iki grup incelendiğinde sonuçlar literatürdeki bilgilerle uyumluydu ( $p<0,001$ ).

Sebze ve meyvelerin mide kanseri riskini azalttıkları birçok çalışmada gösterilmiştir (43-45,239,253,254). Bu çalışmada, sebze ve meyve tüketimi açısından mide kanserli hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. ( $p=0,174$ ). Bunun sebebi hastaların son bir yıl içerisindeki diyet özelliklerinin sorgulanması ve bölgesel diyet farklılıkları olabilir. Portakal suyu tüketimi açısından hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında hastaların daha az portakal suyu tükettiği saptanmıştır ( $p=0,022$ ). Lazareviç ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çiğ veya pişirilmiş sebze, sarımsak, soğan, pırasa ve meyve tüketiminin mide kanseri riskini azalttığı; ekmek, balık, süt, baklagiller tüketiminin mide kanseri ile ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir (240). Diğer taraftan yapılan bir prospektif çalışmada lifli gıdaların difüz tip gastrik kanserlere karşı güçlü bir koruyucu etkisi olduğu ancak intestinal tip kanserlerle bu tür bir koruyuculuğu olmadığı tespit edilmiş (49). Bizim çalışmamızda kontrol grubundakilerin mide kanseri grubundaki hastalara oranla daha fazla miktarda ekmek ve tahıl ürünlerini tükettiği tespit edilmiştir. Ekmek ve tahıl üretiminin tüketiminde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Litvanya’da yapılan bir çalışmada ise turuncgil grubu meyvelerin mide kanseri ile ilişkisi olmadığı belirlenmiştir (253).

Tüm popülasyonda mide kanserleri erkeklerde daha sık görülmektedir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte kadınlarda daha az görülmesi seks hormonlarının varlığına bağlı olduğu düşünülmektedir (77). Bizim çalışmamızdaki hastaların % 68,7’ si erkek, % 31,3’ ü kadındı. Çalışmamızda, mide kanserli kadın hastalarla kontrol grubundaki kadınlar çocuk sayısı açısından karşılaştırılmış ve literatürdeki çoğu çalışma ile uyumlu şekilde istatistiksel olarak önemli bir fark bulunamamıştır ( $p=0.395$ ). Kadınlarda çocuk sayısındaki artışla birlikte mide kanseri riskinin azalacağı hipotezi ileri sürülmüştür (78). Bu hipotezin temelinde, gebelik sürecinde östrojen ve progesteron konsantrasyonlarının yükselmesi yatmaktadır (77-80). Bu hormonların, trefoil faktör proteinin aktivitesini artırarak ya da c-Erb B2 onkogeninin aktivitesini inhibe ederek epitel mukozayı koruduğu ve karsinogenezi engellediği düşünülmektedir (79).

Chandanos ve ark. fertilité dönemi uzun süren ve menapoz döneminde hormon replasman tedavisi alan kadınlarda, prostat kanseri tedavisinde hormon tedavisi alan erkeklerde mide kanseri riskinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir(79). Fakat kadınlarda çocuk sayısındaki artışın mide kanseri riski ile ilişkisinin olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (84,85).

Geç menarş yaşının mide kanseri riskini artırdığı iddia edilmiştir (82,83). Menarş yaşı 12 yaş ve altında olanlardaki mide kanseri gelişme riskinin, menarş yaşı 15 ve üzeri olanlara göre % 50 daha düşük olduğu bildirilmiştir (83). Frise ve ark. menarş yaşı 13 ve üzerinde olanlarda mide kanseri gelişme riskinin daha yüksek olduğunu saptamıştır (82). Bizim çalışmamızda menarş yaşı 15 ve üzeri olanlar mide kanserli hastalarda % 76,6 iken kontrol grubunda % 16,7' di. Her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı( $p<0,001$ ). Bununla birlikte literatürde menarş yaşının mide kanseri ile ilişkisinin gösterilemediği çalışmalarda mevcuttur (84,85). Menapoz yaşı ile mide kanseri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarda da mevcuttur. ABD' de yapılan bir çalışmada erken menapozun mide kanseri riskini artırdığı, bunun mide kanseri riskini azalttığı düşünülen seks hormonlarına azalmasına bağılı olabileceği belirtilmiştir (84). Ayrıca oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi alan kadınlarda mide kanseri riskinin istatistiksel olarak anlamlı olmasada daha düşük olduğu saptanmıştır( 77,79,80,82,85). İtalya' da yapılan bir çalışmada 45 yaşından önce menapoza giren kadınlarda mide kanseri riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (255). Bizim yaptığımız çalışmada ortalama menapoz yaşı açısından her iki grup arasında fark bulunamadı. Ancak mide kanserli hastaların kontrol grubundaki hastalara göre daha erken yaşlarda menapoza girdiği tespit edilmiştir. Her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,001$ ). Bu sonuç literatürdeki bilgilerle uyumluydu.

Mide kanseri ile ilk çocuk doğum yaşı arasında ilişkiyi gösteren çok çalışma yoktur. Sadece Frise ve ark. 24 yaşından önce ilk doğumunu yapan kadınlarda mide kanseri riskinin daha düşük olduğunu göstermiştir (82). Ancak yapılan birçok çalışmada ilk doğum yaşı ile mide kanserinin bir ilişkisi olmadığı ileri sürülmektedir (85,255). Yaptığımız çalışmada ise mide kanserli hastalarda ilk çocuk doğum yaşının 20 yaş civarında olduğu, ilk çocuk doğum yaşı açısından her iki grup arasında fark olmadığı tespit edilmiştir ( $p=0,831$ ) . Ayrıca her iki grup arasında aile tipi ve medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı saptanmıştır ( $p=0,13$  ve  $0,734$ ).

A kan grubuna sahip bireylerde gastrik kanser riskinin diğer kan grubundaki bireylere oranla %20 oranında daha fazla bir artışa yol açtığı tespit edilmiştir (70,71) . Bizim yaptığımız çalışmada mide kanserli hastaların % 47,3' nün A kan grubuna sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç literatürdeki bilgilerle uyumludur. Kontrol grubundakilerin çoğunun kan grubunun bilinmemesi nedeniyle istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamamıştır.

Erkeklerde çocuk sahibi olma ile mide kanseri riski arasındaki ilişki iki şekilde açıklanmaya çalışılmaktadır. Birincisi, kromozom anomalileri, bazı infeksiyon hastalıkları, radyasyon ve pestisid maruziyeti gibi erkek infertilitesine sebep olabilen durumlar aynı zamanda kanser riskinide artırmaktadır. İkincisi ise, çocuk sahibi olmanın mide kanseri riskini azaltan yaşam tarzı değişikliklerine neden olabileceği ileri sürülmektedir (79). Biz, mide kanserli erkek hastalar ve kontrol grubundaki erkekler arasında çocuk sahibi olup olmama ya da çocuk sayısı açısından bir fark saptayamadık ( $p=0,490$ ,  $p=0.419$ ). Ancak 25 yaş ve üzerinde ilk kez çocuk sahibi olan erkeklerde mide kanseri riskinin arttığı belirlenmiştir ( $p= 0,001$ ).

Ağız hijyeni ile oral kavite kanserleri ve özefagus kanserleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur (93,94). Ancak diş fırçalama ve diş sayısı ile mide kanseri ilişkisini gösteren çalışmalar yoktur. Bizim yaptığımız çalışmada mide kanserli hastaların kontrol grubuna göre daha fazla dişlerini fırçaladığı saptanmıştır ( $p=0,022$ ). Bu durumun hastaların tanı aldıktan sonra yaşam şeklini değiştirmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Diş sayısının karşılaştırılmasında her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,601$ ).

Sonuç olarak bu çalışma; bilinen diğer risk faktörlerinin dışında, prenatal faktörlerden ileri anne ve baba yaşı ile babanın sigara içmesinin, mide kanseri için bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir. Ancak bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya 150 mide kanserli hasta ve 300 kontrol alındı
2. Eğitim düzeylerinin göre incelemede hastaların eğitim durumu, kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptandı (p= 0.033).
3. Hastaların aylık gelirlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. (p= 0.000).
4. Hastaların kontrol grubuna göre daha fazla sigara içtiği saptanmıştır (p< 0.001).
5. Hastaların %46,7 'sinin, kontrol grubunun % 35,7'sinin 1. derece akrabalarında kanser öyküsü vardı. Buna göre 1.derece akrabalarında kanser öyküsü olanlarda mide kanseri riski daha yüksektir (p<0.001). Mide kanserli hastaların yakın akrabalarında mide kanseri görülme riski artmaktadır (p< 0.001). Mide kanserli hastaların yakın akrabalarında kanser görülme riski artmaktadır (p<0.001). Yakın akrabalarda kanser öyküsünün bağımsız bir risk faktörü olduğu, yakın akrabalarında kanser öyküsü olanlarda mide kanseri riskinin, yakın akrabalarında kanser öyküsü olmayanlara göre 9,66 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir ( OR=9,66, GA=4,30-21,69).
6. Mide kanserli hastalarda A kan grubunun daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır.
7. Hastaların doğumda anne yaşı ortalaması  $29,75 \pm 8,02$  iken, kontrollerin doğumda anne yaşı ortalaması  $27,19 \pm 7,77$  olarak bulundu. Buna göre mide kanserli hastaların doğumda anne yaşı , kontrol grubuna göre daha yüksektir (p= 0.001). Hastaların doğumda baba yaşı ortalaması  $33,80 \pm 8,36$  iken, kontrollerin doğumda baba yaşı ortalaması  $30,57 \pm 8,76$  idi. Buna göre mide kanserli hastaların doğum anında baba yaşları kontrol grubuna göre daha yüksektir (p< 0.001). Bu çalışmada, ayrıca doğum esnasında baba yaşının mide kanseri için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve baba yaşındaki her 1 artışın mide kanseri riskini 1.07 kat artırdığı saptanmıştır (OR=1.07, GA=1.00-1.15). Hastaların % 44' nün kontrol grubunun % 32'nin doğumları esnasında anneleri 30 yaş ve üzerindeydi ( p= 0.001). Hastaların % 64' nün, kontrollerin % 45,7' nin doğumları esnasında babaları 30 yaş ve üzerindeydi (p<0.001).

8. Mide kanserli kadınların ortalama menarş yaşı  $15,51 \pm 1,70$  iken kontrol grubunun ortalama menarş yaşı  $13,61 \pm 1,40$  olarak bulunmuştur. Bu sonuca göre mide kanserli kadınların daha geç yaşta menarş olduğu saptanmıştır ( $p < 0,001$ ). Hastaların %76,6 'sında menarş yaşı 15 ve üzerinde, kontrol grubunun ise % 16,7' de menarş yaşı 15 ve üzerinde olarak saptandı. Buna göre 15 yaş ve üzerinde menarş olanlarda mide kanseri gelişme riski daha yüksektir ( $p < 0,001$ ). Mide kanserli hastalar kontrol grubuna göre daha erken yaşlarda menapozla girdiği tespit edilmiştir ( $p = 0,001$ ).
9. Mide kanserli erkek hastaların 29,3 ' nün ilk çocuklarının doğumundaki yaşı 25 ve üzerinde iken, bu oran kontrol grubunda % 49,7 olarak bulundu. Buna göre mide kanserli erkek hastalar kontrol grubundakilere göre daha erken yaşta çocuk sahibi olmuşlardır ( $p = 0,0019$ ).
10. Mide kanserli hastaların kontrol grubuna göre daha az miktarda süt ve süt ürünlerini tükettiği saptanmıştır ( $p < 0,001$ ).
11. Kontrol grubundakilerin mide kanseri grubundaki hastalara oranla daha fazla miktarda ekmek ve tahıl ürünlerini tükettiği tespit edilmiştir ( $p < 0,001$ ).
12. Mide kanserli hastaların kontrol grubundakilere oranla daha fazla miktarda et ve yumurta tüketimi yaptığı saptanmıştır ( $p = 0,048$ ).
13. Mide kanserli hastaların kontrol grubundakilere oranla daha fazla miktarda turşu ve tuzlanmış gıda ile beslendiği belirlenmiştir ( $p < 0,001$  ve  $p < 0,001$ ).
14. Turşu tüketiminin mide kanseri için bağımsız bir risk faktörü olduğu, orta ve sık turşu tüketenlerde mide kanseri riskinin turşu tüketimi olmayanlara göre 11,48 kat daha fazla olduğu saptanmıştır ( $OR = 11,48$   $GA = 3,42-38,49$ ).
15. Mide kanserli hastalar kontrol grubuna göre daha az portakal suyu tüketmektedir ( $p = 0,022$ ).
16. Mide kanserli hastaların %12,7' sinin kahve tüketimi orta ve sık grubunda yer almakta iken bu oran kontrol grubunda %25,7 olarak bulundu. Buna göre mide kanserli hastalar kontrol grubuna göre daha az kahve tüketmektedir ( $p = 0,002$ ).
17. Mide kanserli hastaların, kontrol grubuna oranla daha az çay tükettiği tespit edilmiştir ( $p = 0,004$ ).
18. Mide kanserli hastalar kontrol grubuna göre daha fazla oranda hayvansal yağ tüketmektedirler ( $p < 0,001$ ).

19. Mide kanserli hastalar kontrol grubuna göre daha fazla oranda diş fırçalamaktadır ( $p=0.022$ ).
20. Mide kanserli hastaların % 75,3'de , kontrol grubundakilerin % 25' de aşırı sıcak yemek alışkanlığı olduğu tespit edilmiştir. Buna göre aşırı sıcak yemek alışkanlığı ,mide kanseri riskini artırmaktadır ( $p<0,001$ ).
21. Sıcak yeme alışkanlığının mide kanseri için bağımsız bir risk faktörü olduğu, sıcak yeme alışkanlığı olanlarda mide kanseri riskinin olmayanlara göre 7,55 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (OR=7,55 GA=3,67-15,51).
22. Mide kanserli hastaların % 42,7' sinin, kontrol grubunun % 9,3' ünün sık mangal alışkanlığı olduğu belirlenmiştir. Buna göre mangal alışkanlığının artması mide kanseri riskini artırmaktadır ( $p<0,001$ ).
23. Mangal alışkanlığının mide kanseri için bağımsız bir risk faktörü olduğu, mangal alışkanlığı olanlarda mide kanseri riskinin, olmayanlara göre 33,02 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (OR=33,02 GA=13,82-78,87).
24. Bu çalışmada mide kanserli hastalar ve kontrol grubu arasında yaş ( $p=0,669$ ) , cinsiyet ( $p=0,886$ ), aile tipi ( $p=0.13$ ), medeni durumları ( $p=0.734$ ), annelerinin sigara alışkanlıkları ( $p=0,554$ ), babalarının sigara içme alışkanlıkları ( $p=0.071$ ), tanı anındaki boyları ( $p=0,307$ ), anne ve baba arasındaki akrabalık ilişkisi ( $p=0.401$ ), ortalama ilk doğumla sonuçlanan gebelik yaşı ( $p=0,831$ ), ortalama menopoz yaşı ( $p=0.55$ ), kadınların çocuk sayısı ( $p=0.395$ ), erkeklerin çocuk sahibi olup olmama ( $p= 0,490$ ), çocuk sayısı ( $p=0,419$ ), günlük fiziksel aktivite ( $p= 0.501$ ), sebze ve meyve tüketimi ( $p=0,174$ ), alkol kullanma alışkanlığı ( $p=1,000$ ), diş sayısı ( $p= 0.601$ ) ve aynı veya ayrı tabakta yemek ( $p=0,091$ ) ile mide kanseri riski arasında ilişki saptanmamıştır.
25. Prenatal faktörlerin mide kanseri gelişimi üzerine etkisini inceleyen daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7.ÖZET

### **PRENATAL FAKTÖRLERİN MİDE KANSERİ GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Giriş ve Amaç:** Bazı kanserlerin gelişmesinde prenatal faktörlerin rol oynadığını düşündüren kanıtlar mevcuttur. Babada yaşın ilerlemesi ile birlikte germ hücre mutasyonlarının sıklığında artış olması ve annede yaşlanmayla germ hücrelerinde kromozomal aberasyonların sıklığının artması, özellikle ileri anne ve baba yaşını ilgi çekici bir konu haline getirmektedir. Ancak bu konudaki epidemiyolojik çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Biz bu vaka kontrol çalışmasında, başta ileri anne ve baba yaşı gibi prenatal faktörler olmak üzere, mide kanseri riski üzerinde etkili olabilecek bazı sosyodemografik, çevresel, ailesel ve reproduktif faktörleri inceledik.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışmaya, Mayıs 2009 – Nisan 2010 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne müracaat eden veya bu tarihler arasında Tıbbi Onkoloji Servisi'nde yatan, mide kanseri tanısı almış 150 hasta ve Genel Dahiliye polikliniğine başvuran mide ya da mide dışı kanser tanısı olmayan 300 kontrol dahil edildi. Hastaların açık tanıları ve tanı tarihleri patoloji raporlarından belirlendi. Hastalara ve kontrollere aynı anket formu uygulandı. Ankette; anne ve baba yaşları, kan grupları, anne ve babanın sigara kullanma öyküsü ile birlikte, mide kanseri riskine etki edebilecek diğer sosyodemografik, çevresel, ailesel ve reproduktif özellikler sorgulandı. Diyet alışkanlıklarını değerlendirmek için, son bir yıl içerisinde çeşitli yiyecek ve içeceklerin ortalama tüketimini sorgulayan 35 maddelik bir diyet anketi uygulandı. Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu, her bir grupta Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenlerin mide kanserli hastalar ve kontrol grubundaki karşılaştırmaları Student-t testi ile yapılmıştır. Normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sayımla elde edilen verilerin analizleri ise ki-kare testi ile yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak alınmıştır. Mide kanseri oluşumu üzerine etkili bağımsız risk faktörlerini araştırmak için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Sonuçlar Odds Ratio (OR) ve %95 Güven Aralığı (GA) ile sunulmuştur.

**Bulgular:** Tüm eğitim gruplarında hastaların eğitim durumu, kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptandı ( $p=0.033$ ). Hastaların aylık gelirlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ). Hastaların kontrol grubuna göre daha fazla sigara içtiği saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Bu çalışmaya göre, birinci derece akrabalarında kanser öyküsü olanlarda mide kanseri riski daha fazladır ( $p<0.001$ ). Mide kanserli hastaların yakın akrabalarında mide kanseri ve diğer kanserlerin görülme riski diğerlerine göre daha yüksektir ( $p<0.001$  ve  $p<0,001$ ). Mide kanserli hastaların kontrol grubuna oranla daha düşük kilo ve BMI' ne sahip olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ). Mide kanserli hastalarda A kan grubunun daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. Bu çalışmaya göre, mide kanserli hastaların doğumda anne yaşı , kontrol grubuna göre daha yüksektir ( $p=0.001$ ). Bu çalışmaya göre mide kanserli hastaların doğum anında baba yaşları kontrol grubuna göre daha yüksektir ( $p<0.001$ ). Hastaların % 44' nün kontrol grubunun % 32' nin doğumları esnasında anneleri 30 yaş ve üzerindediydi (  $p=0.001$ ). Hastaların % 64' nün, kontrollerin % 45,7' nin doğumları esnasında babaları 30 yaş ve üzerindediydi ( $p<0.001$ ). Bu çalışmada, mide kanserli kadınların daha geç yaşta menarş olduğu saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Bu çalışmaya göre 15 yaş ve üzerinde menarş olanlarda mide kanseri gelişme riski daha yüksektir ( $p<0,001$ ). Mide kanserli hastalar kontrol grubuna göre daha erken yaşlarda menapoza girdiği tespit edilmiştir ( $p=0,001$ ). Bu çalışmaya göre mide kanserli erkek hastalar kontrol grubundakilere göre daha erken yaşta çocuk sahibi olmuşlardır ( $p=0.0019$ ).

Diyetsel faktörlerin incelenmesinde turşu ve tuzlanmış gıda ( $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ), et ve yumurta( $p=0,048$ ) ve hayvansal yağ tüketiminin ( $p<0.001$ ) mide kanserli hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte , ekmek ve tahıl ürünleri ( $p<0,001$ ), süt ve süt ürünleri ( $p<0,001$ ), portakal suyu ( $p=0.022$ ), çay ve kahve tüketiminin ( $p=0.004$  ve  $p=0.002$  ) mide kanserli hastalarda kontrol grubuna göre daha az olduğu bulunmuştur. Turşu tüketimi, mide kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür ve risk diğerlerine göre 11,48 kat daha fazladır. Mide kanserli hastalar kontrol grubuna göre daha fazla oranda diş fırçaladığı tespit edilmiştir ( $p=0.022$ ). Bu çalışmada, aşırı sıcak yemek alışkanlığının mide kanseri riskini artırdığı saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Mangalda pişirilmiş et tüketimi mide kanseri riskini artırmaktadır ( $p<0,001$ ).

Bu çalışmada mide kanserli hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, yaş ( $p=0,669$ ) , cinsiyet ( $p=0,886$ ), aile tipi ( $p=0.13$ ), medeni durumları ( $p=0.734$ ), annelerinin sigara



alışkanlıkları (p=0,554), babalarının sigara içme alışkanlıkları (p=0.071), tanı anındaki boyları (p=0,307), anne ve baba arasındaki akrabalık ilişkisi (p=0.401), ortalama ilk doğumla sonuçlanan gebelik yaşı (p=0,831), ortalama menopoza yaşı (p=0.55), erkeklerin çocuk sahibi olup olmama (p= 0,490), çocuk sayısı (p=0,419), günlük fiziksel aktivite (p=0.501), sebze ve meyve tüketimi (p=0,174), alkol kullanma alışkanlığı (p=1,000), diş sayısı (p=0.601) ve aynı veya ayrı tabakta yemek (p=0,091) faktörlerinin mide kanseri için risk faktörü olmadığı bulundu.

**Tartışma:** Bizim sonuçlarımız, literatürde ileri anne-baba yaşı ve annenin sigara içmesi gibi prenatal faktörlerin, bazı kanserlerin gelişmesinde risk faktörü olabileceğini bildiren çalışmalarını desteklemektedir. Bu çalışma, doğum sırasında ileri anne veya baba yaşına sahip olmanın ve sigaraya prenatal maruziyetin yetişkin yaşlarda mide kanseri riskini artırdığını bildiren ilk çalışmadır. Ancak, bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 8. SUMMARY

### EFFECT OF PRENATAL FACTORS ON DEVELOPMENT OF GASTRIC CANCER

**Introduction and Aim:** There is some evidence that prenatal factors can play role in development of gastric cancer. Because of increase in germ cell mutation as an outcome of increased paternal age and increase in frequency of chromosomal aberration with high maternal age, higher parental age has become a remarkable subject. Nevertheless, results of previous epidemiological studies have been inconsistent. We investigated some prenatal factors such as high parental age, and some sociodemographic, environmental, familial and reproductive factors that may have effect on development of gastric cancer, in this case-control study.

**Materials and Methods:** In this study, 150 in or outpatients under treatment diagnosed as gastric cancer in Department of Medical Oncology, School of Medicine, Karadeniz Technical University and 300 control patients without any cancer who were examined in Department of General Internal Medicine included, between the dates May 2009 and April 2010. Definitive diagnostic results and dates of diagnosis of patients were determined from pathological reports. Patients and controls were performed the same questionnaire. In questionnaire, groups were asked the parental age at birth, smoking habits of parents, and some sociodemographic, environmental, familial and reproductive traits that may play role in development of gastric cancer. A 35 item diet survey examining average consumption of some food and drinks in last one year was conducted in order to determine diet habits of study groups. The compatibility of the data obtained by measurement with normal distribution was investigated using the Kolmogorov-Smirnov test for each group and the data convenient with normal distribution were compared with student t test, for non-normal distribution variables were used Mann-Whitney U test. Analysis of data obtained by count was done with chi-square test. Statistical significance was assumed at a level of  $P < 0.05$ . Then, logistic regression analysis was done to investigate the independent factors affecting on development of gastric cancer. The results was measured by the odds ratios with 95% confidence interval.

**Results:** In all educational group, education level of patients was found to be lower than the control group ( $p=0,033$ ). Monthly income of patients were detected lower than the control group ( $p< 0.001$ ). In this study, in people with cancer history in their first degree relatives have more risk of gastric cancer than the others ( $p< 0.001$ ). Close relatives of patients with gastric cancer, have increased risk of gastric and other cancer types ( $p<0.001$  ve  $p<0,001$ ). When compared with the control group, the patients group with gastric cancer had lesser weight and BMI ( $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ). A blood group was identified to be seen in higher percentage in gastric cancer patients. Accordingly to this study, maternal age of patients group at birth were higher than the control group ( $p= 0.001$ ). The mean paternal age at birth was  $33.80 \pm 8.36$  in patients group and  $30.57 \pm 8.76$  in control groups. Accordingly, paternal mean age at birth of patients was higher when compared with the control group ( $p<0.001$ ). In 44% of the patient group and 32 % of control group, mother age at birth were 30 and older ( $p= 0.001$ ). 64% of the patients and 45,7 % of control group, had father age at birth were 30 and older ( $p<0.001$ ). In this study, women with menarche age over 15 years, have greater risk of developing gastric cancer ( $p<0,001$ ). Gastric cancer patients are detected to have earlier age of menopause ( $p=0,001$ ). Accordingly to this study, male patients with gastric cancer have a children at an earlier age than in the control group ( $p= 0.0019$ ).

When the dietary factors are examined, pickle and salted foods ( $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ), meat and eggs ( $p=0,048$ ), animal oil ( $p<0.001$ ) consumption are found more by patients with gastric cancer than the control group. However, bread and cereal products ( $p<0,001$ ), milk and dairy products ( $p<0,001$ ), orange juice ( $p=0.022$ ), tea and coffee ( $p=0.004$  ve  $p=0.002$ ) consumption are found less by patients with gastric cancer than the control group. Pickle consumption is an independent risk factor for gastric cancer and risk is 11,41 fold higher than others. It was determined that brushing teeth of patients with gastric cancer are higher than the control group ( $p=0.022$ ). In this study, it was detected that excessive hot food habits increases the risk of gastric cancer ( $p<0,001$ ). It was determined that barbecued meat consumption increase the risk of gastric cancer ( $p<0,001$ ).

In this study, when the gastric cancer patient is compared the control group, age ( $p=0,669$ ), sex ( $p=0,886$ ), family type ( $p=0.13$ ), marital status ( $p=0.734$ ), maternal smoking

( $p=0,554$ ), paternal smoking ( $p=0.071$ ), size at diagnosis ( $p=0,307$ ), kinship between mother and father ( $p=0.401$ ), mean gestational age at first birth ( $p=0,831$ ), mean age of menopause ( $p=0.55$ ), having children or not being ( $p=0,490$ ), number of children ( $p=0,419$ ), daily physical activity ( $p=0.501$ ), vegetable and fruit consumption ( $p=0,174$ ), alcohol consumption ( $p=1,000$ ), number of teeth ( $p=0.601$ ) and eat meal in the same or separate plates ( $p=0,091$ ) aren't found to be a risk factor for gastric cancer.

**Conclusions:** Our data supports the studies that emphasize that some prenatal factors such as high parental age at birth and smoker mother may be risk factors for some cancers for children. This is the first study that reports that having high parental age at birth and exposure to smoke prenatally increase the risk for colon cancer. However, more comprehensive studies were needed.

## 9.KAYNAKLAR

- 1.Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol.* 2009;472:467-77
- 2.Stewart B. W. and Kleihues P. (Eds): *World Cancer Report.* IARCPress. Lyon 2003
- 3.Roger Der and Parakrama Chandrasoma. Gastric Neoplasms In: Parakrama Chandrasoma, editor. *Gastrointestinal Pathology* 1 st ed. Appliton and Lange; 1999 , Chapter 5: 105-144.
- 4.Dockerty JD, Draper G, Vincent T, Rowan S, Bunch KJ: Case-control study of parental age, parity and socioeconomic level in relation to childhood cancers. *International Journal of Epidemiology*, 30: 1428-1437, 2001.
- 5.Tarín JJ, Brines J, Cano A. Long-term effects of delayed parenthood. *Hum Reprod* 1998;13: 2371–76
- 6.DerKinderen DJ, Kolen JW, Tan KE, Beemer FA, Van Romunde LK, Den Otter W. Parental age in sporadic hereditary retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*;110:605–09,1990
- 7.Emerson JC, Malone KE, Daling JR, Starzyk P. Childhood brain tumor risk in relation to birth characteristics. *J Clin Epidemiol*;44: 1159–66,1991
- 8.Hemminki K, Kyyronen P, Vaittinen P. Parental age as a risk factor of childhood leukemia and brain cancer in offspring. *Epidemiology*;10: 271–75,1999.
- 9.Linet MS, Gridley G, Cnattingius S et al. Maternal and perinatal risk factors for childhood brain tumors (Sweden). *Cancer Causes Control*;7: 437–48,1996.
- 10.Zack M, Adami HO, Ericson A. Maternal and perinatal risk factors for childhood leukemia. *Cancer Res*; 51: 3696–701,1991.
- 11.Kaye SA, Robison LL, Smithson WA, Gunderson P, King FL, Neglia JP. Maternal reproductive history and birth characteristics in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*; 68:1351,1991
- 12.Moll AC, Imhof SM, Kuik DJ et al. High parental age is associated with sporadic hereditary retinoblastoma: the Dutch retinoblastoma register 1862–1994. *Hum Genet*;98: 109–12,1996
- 13.Choi JY, Lee KM, Park SK, Noh DY, Ahn SH, Yoo KY, Kang D: Association of paternal age at birth and the risk of breast cancer in offspring: a case control study. *BMC Cancer*, 5: 143, 2005.

14. David N. Lewin and Klaus J. Lewin. Malignant: Adenocarcinoma, Stomach. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, editor. *Modern Surgical Pathology* 1st ed. Saunders; 2003. p.672-680.
15. Ferlay, J, Bray, F, Parkin, DM, Pisani, P, eds (2001) *Globocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5)*, Lyon, IARC Press.
16. Lau, M, Le, A, El-Serag, HB. Noncardia gastric adenocarcinoma remains an important and deadly cancer in the United States: secular trends in incidence and survival. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2485.
17. Parkin, DM. Epidemiology of cancer: global patterns and trends. *Toxicol Lett* 1998; 102-103:227.
18. Pisani, P, Parkin, DM, Ferlay, J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer* 1993; 55:891
19. Haenszel, W. Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to the United States. *J Natl Cancer Inst* 1958; 21:213.
20. Waterhouse, J, Muir C, Correa, P, et al, eds. *Cancer incidence in five continents. Vol III.* IARC Scientific Publication no.15. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1976.
21. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al: *Global Cancer Statistics, 2002.* *CA Cancer J Clin* 55:74–108,2005
22. Suayib Yalcin. Gastric Cancer in Turkey—A Bridge Between West and East Gastrointest Cancer Res 3:29–32. ©2009 by International Society of Gastrointestinal Oncology
23. Wynder, EL, Kmet, J, Dungal, N, Segi, M. An Epidemiological investigation of gastric cancer. *Cancer* 1963; 16:1461.
24. Ikeda, Y, Mori, M, Kamakura, T, et al. Improvements in diagnosis have changed the incidence of histological types in advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 72:424.
25. Yalçın S. Nutrition and gastric cancer in Turkey. *Nutr Cancer*. 2009 Nov;61(6):900-2.
26. Howson, CP, Hiyama, T, Wynder, EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 1986; 8:1.
27. Sumathi B, Ramalingam S, Navaneethan U, Jayanthi V. Risk factors for gastric cancer of South India. *Singapore Med J*. 2009 Feb;50(2):147-51

28. Yun YH, Lim MK, Won YJ, Park SM, Chang YJ, Oh SW, Shin SA Dietary preference, physical activity, and cancer risk in men: national health insurance corporation study. *BMC Cancer*. 2008 Dec 11;8:366
29. Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, Lopes C, Lopes C, David L, Carneiro F, Barros H Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2007 Aug;16(4):312-27
30. Bertuccio P, Edefonti V, Bravi F, Ferraroni M, Pelucchi C, Negri E, Decarli A, La Vecchia C. Nutrient dietary patterns and gastric cancer risk in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Nov;18(11):2882-6.
31. Mayne ST and et al. Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001 Oct;10(10):1055-62.
32. Qiu JL, Chen K, Zheng JN, Wang JY, Zhang LJ, Sui LM. Nutritional factors and gastric cancer in Zhoushan Islands, China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2004 Jun;25(6):487-91.
33. Qiu JL, Chen K, Wang XB, Wang JY, Zhang LJ, Shui LM. A case-control study on the relationship between nutrition and gastric cancer in islanders. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2004 Jun;25(6)
34. Parsonnet, J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:89.
35. Jones, SM, Davies, PW, Savage, A. Gastric-juice nitrite and gastric cancer. *Lancet* 1978; 1:1355.
36. Stewart, HL. Experimental alimentary tract cancer. *Natl Cancer Inst Monogr* 1967; 25:199.
37. You, WC, Zhang, L, Yang, CS, et al. Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:47.
38. Schlag, P, Bockler, R, Ulrich, H, et al. Are nitrite and N-nitroso compounds in gastric juice risk factors for carcinoma in the operated stomach?. *Lancet* 1980; 1:727.
39. Fraser, P, Chilvers, C, Beral, V, Hill, MJ. Nitrate and human cancer: a review of the evidence. *Int J Epidemiol* 1980; 9:3.
40. Haenszel, W, Kurihara, M, Segi, M, et al. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1972; 49:969.

- 41.Kato, I, Tominaga, S, Ito, Y, et al. A prospective study of atrophic gastritis and stomach cancer risk. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83:1137.
- 42.Ward MH, Heineman EF, Markin RS, Weisenburger DD. Adenocarcinoma of the stomach and esophagus and drinking water and dietary sources of nitrate and nitrite. *Int J Occup Environ Health*. 2008 Jul-Sep;14(3):193-7
- 43.Kono, S, Hirohata, T. Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7:41.
- 44.Gonzalez, CA, Jakszyn, P, Pera, G, et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:345.
- 45.Nishimoto IN, Hamada GS, Kowalski LP et al. Risk factors for stomach cancer in Brazil (I): a case-control study among non-Japanese Brazilians in São Paulo. *Jpn J Clin Oncol*. 2002 Aug;32(8):277-83
- 46.Jenab M, Riboli E, Ferrari P, Friesen M, Sabate J, Norat T, Slimani N et al. Plasma and dietary carotenoid, retinol and tocopherol levels and the risk of gastric adenocarcinomas in the European prospective investigation into cancer and nutrition.
- 47.La Vecchia, C, Negri, E, Decarli, A, et al. A case-control study of diet and gastric cancer in northern Italy. *Int J Cancer* 1987; 40:484.
- 48.Buiatti, E, Palli, D, Decarli, A, et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *Int J Cancer* 1989; 44:611.
- 49.M A, M, Pera, G, Agudo, A, et al. Cereal fiber intake may reduce risk of gastric adenocarcinomas: the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer* 2007; 121:1618.
- 50.Pourfarzi F, Whelan A, Kaldor J, Malekzadeh R. The role of diet and other environmental factors in the causation of gastric cancer in Iran--a population based study, *Int J Cancer*. 2009 Oct 15;125(8):1953-60
- 51.Lucenteforte E, Bosetti C, Gallus S, Bertuccio P, Pelucchi C, Tavani A, La Vecchia C, Negri E. Macronutrients, fatty acids and cholesterol intake and stomach cancer risk. *Ann Oncol*. 2009 Aug;20(8):1434-8. Epub 2009 May 22
- 52.Larsson, SC, Giovannucci, E, Wolk, A. Folate Intake, MTHFR Polymorphisms, and Risk of Esophageal, Gastric, and Pancreatic Cancer: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2006; 131:1271.
- 53.Beltz LA, Bayer DK, Moss AL, Simet IM. Mechanisms of cancer prevention by green and black tea polyphenols. *Anticancer Agents Med Chem*. 2006 Sep;6(5):389-406.



54. Guiterrez-Orozco F and et al. Green and Black Tea Inhibit Cytokine-Induced Il-8 Production and Secretion in AGS Gastric Cancer Cells via Inhibition of NF-kappaB Activity. *Planta Med.* 2010 May 26.
55. Weisburger, J.H., Chung, F.L. Mechanism by chronic disease caused by nutritional factors and tobacco products and their prevention by tea polyphenols. *Food and Chemical Toxicology.* 40; 1145-1154, 2002.
56. Inoue M and et al. Tea and coffee consumption and the risk of digestive tract cancers: data from a comparative case-referent study in Japan. *Cancer Causes Control.* 1998 Mar;9(2):209-16.
57. Botelho F, Lunet N, Barros H. Coffee and gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Cad Saude Publica.* 2006 May;22(5):889-900.
58. Tatematsu, M, Takahashi, M, Fukushima, S, et al. Effects in rats of sodium chloride on experimental gastric cancers induced by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine or 4-nitroquinoline-1-oxide. *J Natl Cancer Inst* 1975; 55:101.
59. Takahashi, M, Kokubo, T, Furukawa, F, et al. Effects of sodium chloride, saccharin, phenobarbital and aspirin on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Gann* 1984; 75:494.
60. Hanawa, K, Yamada, S, Suzuki, H, et al. Effects of sodium chloride on gastric cancer induction by N-methyl-N-Nitro-N-nitrogoguanidine (MNNG) in rats. *Proceedings of the Thirty-ninth Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Tokyo: Japanese Cancer Association, 1980. p.49.*
61. Joossens, JV, Hill, MJ, Elliott, P. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. *Int J Epidemiol* 1996; 25:494.
62. Shikata, K, Kiyohara, Y, Kubo, M, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer* 2006; 119:196.
63. Tsugane, S, Tei, Y, Takahashi, T, et al. Salty food intake and risk of *Helicobacter pylori* infection. *Jpn J Cancer Res* 1994; 85:474.
64. Tredaniel, J, Boffetta, P, Buiatti, E, et al. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 72:565.
65. Freedman, ND, Abnet, CC, Leitzmann, MF, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol* 2007; 165:1424.
66. Gonzalez, CA, Pera, G, Agudo, A, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2003; 107:629.

- 67.Barstad, B, Sorensen, TI, Tjonneland, A, Johansen, D. Intake of wine, beer and spirits and risk of gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14:239.
- 68.D'Avanzo, B, La Vecchia, C, Franceschi, S. Alcohol consumption and the risk of gastric cancer. *Nutr Cancer* 1994; 22:57.
- 69.Suwanrungruang K, Sriamporn S, Wiangnon S et all. Lifestyle-related risk factors for stomach cancer in northeast Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008 Jan-Mar;9(1):71-5
- 70.Hoskins, LC, Loux, HA, Britten, A, Zamcheck, N. Distribution of ABO blood groups in patients with pernicious anemia, gastric carcinoma and gastric carcinoma associated with pernicious anemia. *N Engl J Med* 1965; 273:633.
- 71.Arid, I, Bentall, HH, Robert, JAF. A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups. *Br Med J* 1953; i:799.
- 72.Langman, MJS. Genetic influences upon gastric cancer frequency. En: Reed PI, Hill MJ, ed. *Gastric carcinogenesis*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1988:81.
- 73.Wangensteen O. H., Wangenstein S. D., Dennis C.: History of gastric surgery: Glimpres into its early and more resent. Lloyk M. Nyhus, Christopher Wastell. (Ed) *Surgery of the stomach and duodenum*, fourth edition. Boston, Little, Brown and Company. 1986, p p: 6-16.
- 74.Altuntaş Y.: İnsülin direnci ve ölçüm metodları. Ed. Yenigün M., Her yönüyle diabetes mellitus. 2. Basım, Nobel tıp kitapevi, İstanbul, 2001, s.839-852.
- 75.Zanghieri G, Di Gregorio C, Sacchetti C et al. Familial occurrence of gastric cancer in the 2 – year experience of a population –based registry. *Cancer*. 1990; 66:2047–2051.
- 76.La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer*. 1992 Jul 1;70(1):50-5
- 77.Freedman ND and et all. The association of menstrual and reproductive factors with upper gastrointestinal tract cancers in the NIH-AARP cohort. *Cancer*. 2010 Mar 15;116(6):1572-81.
- 78.Sakauchi F. Reproductive history and health screening for women and mortality in the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer (JACC). *Asian Pac J Cancer Prev*. 2007;8 Suppl:129-34.
- 79.Chandanos E, Lagergren J. Oestrogen and the enigmatic male predominance of gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2008 Nov;44(16):2397-403.
- 80.Frise S, Kreiger N, Gallinger S, Tomlinson G, Cotterchio M. Menstrual and reproductive risk factors and risk for gastric adenocarcinoma in women: findings from the canadian national enhanced cancer surveillance system. *Ann Epidemiol*. 2006 Dec;16(12):908-16.

81. Freedman, ND, Chow, WH, Gao, YT, et al. Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut* 2007; 56:1671.
82. Frise S, Kreiger N, Gallinger S, Tomlinson G, Cotterchio M. Menstrual and reproductive risk factors and risk for gastric adenocarcinoma in women: findings from the canadian national enhanced cancer surveillance system. *Ann Epidemiol.* 2006 Dec;16(12):908-16.
83. Persson C, Inoue M, Sasazuki S, Kurahashi N, Iwasaki M, Ye W, Tsugane S; JPHC Study Group Female reproductive factors and the risk of gastric cancer in a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study). *J Cancer Prev.* 2008 Aug;17(4):345-53.
84. Freedman ND and et al. Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. - *Gut.* 2007 Dec;56(12):1671-7.
85. La Vecchia C, D'Avanzo B, Franceschi S, Negri E, Parazzini F, Decarli A. Menstrual and reproductive factors and gastric-cancer risk in women. *Int J Cancer.* 1994 Dec 15;59(6):761-4.
86. Haenszel, W. Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to the United States. *J Natl Cancer Inst* 1958; 21:213.
87. Wynder, EL, Kmet, J, Dungal. N, et al. An epidemiologic investigation of gastric cancer. *Cancer* 1963; 16:1461.
88. Berndt, H, Wildner, GP, Klein, K. Regional and social differences in cancer incidence of the digestive tract in the German Democratic Republic. *Neoplasma* 1968; 15:501.
89. Barker, DJ, Coggon, D, Osmond, C, Wickham, C. Poor housing in childhood and high rates of stomach cancer in England and Wales. *Br J Cancer* 1990; 61:575.
90. Powell, J, McConkey, CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990; 62:440.
91. Türkdogan MK, Akman N, Tuncer I, Uygan I, Kösem M, Ozel S, Kara K, Bozkurt S, Memik F. Epidemiological aspects of endemic upper gastrointestinal cancers in eastern Turkey. *Hepatogastroenterology.* 2005 Mar-Apr;52(62):496-500
92. Gabriele Nagel, Jakob Linseisen, Hendriek C Boshuizen et al. Socioeconomic position and the risk of gastric and oesophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) *International Journal of Epidemiology* 2007;36:66–76
93. Yoneda S and et al. Effects of oral care on development of oral mucositis and microorganisms in patients with esophageal cancer. *J Infect Dis.* 2007 Feb;60(1):23-8.

94. Guha N and et al. Oral health and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and esophagus: results of two multicentric case-control studies. *Am J Epidemiol.* 2007 Nov 15;166(10):1159-73.
95. Allum WH, Powell DJ, Mc Conkey CC, et al. Gastric Cancer: a 25 year- review. *Br J Surg* 1989;76: 535-540.
96. Bonney, GE, Elston, RC, Correa, P, et al. Genetic etiology of gastric carcinoma: I. Chronic atrophic gastritis. *Genet Epidemiol* 1986; 3:213.
97. Mueller A, O'Rourke J, Chu P, et al. Protective immunity against *Helicobacter* is characterized by a unique transcriptional signature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:12289– 94.
98. Palli, D, Galli, M, Caporaso, NE, et al. Family history and risk of stomach cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3:15.
99. Zhao, L, Blot, WJ, Liu, WD, et al. Familial predisposition to precancerous gastric lesions in a high-risk area of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3:461.
100. Hemminki, K, Sundquist, J, Ji, J. Familial risk for gastric carcinoma: an updated study from Sweden. *Br J Cancer* 2007; 96:1272.
101. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Biology of Tumor Growth, Neoplasia* In: Frederick J Schoen, editor. *Robbin's Pathology 5 th ed.* W.B. Saunders ; 1992. Chapter 7, 293-296.
102. Dominici, P, Bellentani, S, Di Biase, AR, et al. Familial clustering of *Helicobacter pylori* infection: population based study. *BMJ* 1999; 319:537.
103. Brenner, H, Arndt, V, Sturmer, T, et al. Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer* 2000; 88:274.
104. E Solcia The role of H. Pylon infection in gastnc Pathology. *Rev Esp Pato!* vol 32, No 3: 265-266, 1999 key note lecture 4 from European Congress of Pathology Barcelona , Spain 1999.
105. Danesh J. *Helicobacter pylori* and gastic cancer, systematic review of epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:851–6.
106. Christian T.K.-H. Stadlander, John W. Waterbor. *Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer.* *Carcinogenesis* 1999;20(12);2195–2207.
107. Gerardo Nardone. Role of *Helicobacter pylori* in Gastric Cancer. *Handbook of Immunohistochemistry and in situ Hybridization of Human Carcinomas*, volume 4, edited by M.A. Hayat. Elsevier Inc, 2006; 205–220

108. Naumann M and Crabtree JE. Helicobacter pylori-induced epithelial cell signalling in gastric carcinogenesis. *TRENDS in Microbiology* 2004, Volume 12, No:1, 29- 36.
109. Genta, RM. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. *Gut* 1998; 43 Suppl 1:S35.
110. Sobala, GM, O'Connor, HJ, Dewar, EP, et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993; 46:235.
111. Watanabe, H. Experimentally induced intestinal metaplasia in Wistar rats by X-ray irradiation. *Gastroenterology* 1978; 75:796.
112. Correa, P, Cuello, C, Duque, E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. *J Natl Cancer Inst* 1970; 44:297.
113. Menetrier, P. Des polyadenomas gastriques et de leurs rapports avec le cancer de l'estomac. *Arch Physiol Norm Pathol* 1888; 1:322.
114. Kinlen, LJ, Webster, ADB, Bird, AG, et al. Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinemia. *Lancet* 1985; 1:263.
115. Cyrus R. Kapadia, Gastric Atrophy, Metaplasia, and Dysplasia ,A Clinical Perspective, *J Clin Gastroenterol* 2003;36; 29-36.
116. You, WC, Blot, WJ, Li, JY, et al. Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer. *Cancer Res* 1993; 53:1317.
117. Tersmette, AC, Offerhaus, GJ, Tersmette, KW, et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: Detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 1990; 50:6486.
118. Stalnikowicz, R, Benbassat, J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med* 1990; 150:2022.
119. Ihre, BJ, Barr, H, Havermark, G. Ulcer-cancer of the stomach. A follow-up study of 473 cases of gastric ulcer. *Gastroenterologia* 1964; 102:78.
120. Hirohata, T. Mortality from gastric cancer and other causes after medical or surgical treatment for gastric ulcer. *J Natl Cancer Inst* 1968; 41:895.
121. Rollag, A, Jacobsen, CD. Gastric ulcer and risk of cancer: A five-year follow-up study. *Acta Med Scand* 1984; 216:105.

122. Take, S, Mizuno, M, Ishiki, K, et al. The effect of eradicating helicobacter pylori on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1037.
123. Take, S, Mizuno, M, Ishiki, K, et al. Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after Helicobacter pylori eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 17:21.
124. Mcfarlane GA and Munro A. Helicobacter pylori and gastric cancer. *British Journal of Surgery* 1997, 84, 1190- 1199.
125. Sclemper RJ, Itebashi M et.al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and Western pathologist. *The LANCET* 1997, Vol 349, 1725-1729.
126. David A. Owen. The stomach. Sternberg's diagnostic Surgical.Pathology. Volume 2, 2004. Edited by Stacey E. Mills. 1435–1474.
127. Bin Dong, Yu-Quan Xie, Ke Chen, Tao Wang, Wei Tang, Wei-Cheng You, Ji-You Li. Differences in biological fetures of gastric dysplasia, indefinite dysplasia, reactive hyperplasia and discriminant analysis of these lesions. *World J Gastroenterol* 2005; 11(23):3595–3600.
128. Shin, WS, Kang, MW, Kang, JH, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinomas among Koreans. *Am J Clin Pathol* 1996; 105:174.
129. Takada, K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol* 2000; 53:255.
130. Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P, Gulford P, Lambert R, Megraud F. Gastric Carcinoma. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, World Health Organization Classification of Tumours, Edited by Stanley R. Hamilton, Lauri A. Aaltonen 2000 No:3, page: 37-66.
131. Wanebo, HJ, Kennedy, BJ, Chmiel, J, et al. Cancer of the stomach: A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218:583.
132. Rosai J. Carcinoma, Stomach. In: Rosai J, editor. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology* 9 th ed. Mosby; 2004. 662-772.
133. Borrmann R. Geschweslte des magens und duedonums: Handbuch der Spezieller Pathologiscshen Anotomie und Histologie. Henke F, Lubarsch (eds). Springer, Berlin 1926. S: 4-865.
134. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma . *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965, 64:3149

135. Lauren PA, Nevalainen TJ. Epidemiology of Intestinal and Diffuse Types of Gastric Carcinoma. *Cancer* 1993, Volume 71, No:10, 2926-2933
136. Pieslor, PC, Hefter, LG. Umbilical metastases for prostate carcinoma-Sister Joseph nodule. *Urology* 1986; 27:558.
137. Fuchs, CS, Mayer, RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333:32.
138. Gilliland, R, Gill, PJ. Incidence of prognosis of Krukenberg tumour in Northern Ireland. *Br J Surg* 1992; 79:1364.
139. Winne BURCHARD, BE. Blumer's shelf tumor with primary carcinoma of the lung. A case report. *J Int Coll Surg* 1965; 44:477.
140. Sobin LH and Wittekin Ch . UICC TNM classification of malignant tumours Wiley-Liss: Newyork 1997
141. Kranenbarg EK, Hermans J, Krieken JHJM van, Velde CJH van de. Evaluation of the 5th edition of the TNM classification for gastric cancer: improved prognostic value. *British Journal of Cancer* 2001, 84(1), 64-71
142. Katai H, Yoshimura K, Maruyama K, Sasako M, Sano T. Evaluation of the new International Union Against Cancer TNM Staging for gastric carcinoma. *Cancer* 2000, 88: 1796-1800
143. Kahrilas, PJ, Kishk, SM, Helm, JF, et al. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am J Med* 1987; 82:439.
144. Dantzig, PI. Sign of Leser-Trelat. *Arch Dermatol* 1973; 108:700.
145. Brown, J, Winkelmann, RK. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine (Baltimore)* 1968; 47:33.
146. Antman, KH, Skarin, AT, Mayer, RJ, et al. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: A review. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58:377.
147. Wakashin, M, Wakashin, Y, Lesato, et al. Association of gastric cancer and nephrotic syndrome: An immunologic study in three patients. *Gastroenterology* 1980; 78:749.
148. Sack, GH, Levin, J, Bell, WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: Clinical, pathophysiologic and therapeutic features. *Medicine* 1977; 56:1.
149. Poveda, F, Gonzalez-Garcia, J, Picazo, ML, et al. Systemic polyarteritis nodosa as the initial manifestation of a gastric adenocarcinoma. *J Intern Med* 1994; 236:679.

150. Wang, HH, Johansson, JG, Ducatman, BS. Brushing cytology of the upper gastrointestinal tract. *Acta Cytol* 1991; 35:195.
151. Wu, MS, Shun, CT, Wu, CC, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas: relation to *H. pylori* infection and genetic alterations. *Gastroenterology* 2000; 118:1031.
152. Compagno J, Hyams Vj, Marie P. Benign granular cell tumors of the larynx :A review of 36 cases with clinicopathologic data. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 84: 308,1975
153. Kershisnik M, Batsakis Jg, Mackay B. Granular cell tumors. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* ;103:416-9, 1994.
154. Goldenberg D, Ardoklan L, Rachmiel A, Pelet M, Coschime H. Z, Loufer D. Carcinoma of the dorsum of the tongue. *Head Neck.* 190-194, 2001
155. Kaward M, Fukuda H, Kohno N. Granular cell tumor arising nearly simultaneously in the larynx and subcutaneous cervical region. *Ear Nose Throat J;* 79:162-166, 2000
156. Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, West AB, Modlin IM. Gastric carcinoid tumours: The biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *Am J Gastroenterol* 1995;90:338-52.
157. Modlin IM, Sandor A, Tang, LH, Kidd M, Zelterman D. 40 year analysis of gastric carcinoids. *Am J Gastroenterol* 1997;92:633-8
158. Sturgeon C, Chejfec G, Espat N. Gastrointestinal stromal tumors: a spectrum of diseases. *Surg Oncol* 2003; 12:21-6.
159. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer* 2002; 38(Suppl 5):39-51.
160. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol* 2002; 3:655-64.
161. Melvin WS, Wilkinson MG. Gastric schwannoma: Clinical and pathologic considerations. *Am Surg* 1993;59:293-6.
162. Karabulut N, Martin DR, Yang M. Case report: gastric schwannoma: MRI findings. *Br J Radiol* 2002;75:624-6.
163. The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project: National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;49: 2112–2135.



164. Banks PM, Chan J, Cleary ML, et al. Mantle cell lymphoma. A proposal for unification of morphologic, immunologic, and molecular data. *Am J Surg Pathol* 1992;16:637–640.
165. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European–American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361–1392.
166. Megibow AJ, Balthazar EJ, Hulnick DH, Naidich DP, Bosniak MA. CT evaluation of gastrointestinal leiomyomas and leiomyosarcoma. *AJR* 1985; 144:727-731.
167. Zhang Y, Kreger BE, Dorgan JF, Cupples LA, Myers RH, Splansky GL, Schatzkin A, Ellison RC. Parental age at child's birth and son's risk of prostate cancer. The Framingham Study. *Am J Epidemiol*;150(11):1208-12,1999.
168. Breart G. Delayed childbearing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 75:71–73,1997.
169. Shen JJ, Williams BJ, Zipursky A et al. Cytogenetic and molecular studies of Down syndrome individuals with leukemia. *Am J Hum Genet*; 56: 915–25,1995
170. Wilcox AJ, Sandler DP, Everson RB. Using father' age to explore the role of germ cell mutation as a cause of human cancer. *Int J Epidemiol*; 17: 469–71,1988
171. Sivakumaran TA, Ghose S, Kumar H, A S, Kucheria K. Parental age in Indian patients with sporadic hereditary retinoblastoma. *Ophthalmic Epidemiol.*;7(4): 285-91,2000.
172. Hemminki K, Kyyrönen P: Parental age and risk of sporadic and familial cancer in offspring: implications for germ cell mutagenesis. *Epidemiology*, 10: 747-751, 1999
173. Olson JM, Breslow NE, Beckwith JB. Wilms' tumour and parental age: a report from the National Wilms' Tumour study. *British journal of cancer*; 67: 813-818,1993.
174. Sharpe CR, Franco EL, de Camargo B, Lopes LF, Barreto J, Johnsson R, Mauad M: The influence of parental age on the risk of Wilms' tumour. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*,13: 138-143, 1999.
175. Ahmedin Jemal, DVM, PhD, Rebecca Siegel, MPH, Elizabeth Ward, PhD, Yongping Hao, PhD, Jiaquan Xu, MD, Taylor Murray and Michael J. Thun, MD, MS *CA Cancer J Clin*; 58: 71-96,2008
176. Trichopoulos D: Hypothesis: does breast cancer originate in utero? *Lancet* 1990,335(8695):939-940.
177. Crow JF: The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation. *Nat Rev Genet* 2000, 1(1):40-47.

- 178.Hodgson ME, Newman B, Millikan RC: Birthweight, parental age, birth order and breast cancer risk in African-American and white women: a population-based case-control study. *Breast Cancer Res* 2004, 6(6):R656-67.
- 179.Hsieh CC, Tzonou A, Trichopoulos D: Birth order and breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 1991, 2(2):95-98.
- 180.Innes K, Byers T, Schymura M: Birth characteristics and subsequent risk for breast cancer in very young women. *Am J Epidemiol* 2000, 152(12):1121-1128.
- 181.Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE: Parental age at birth and risk of breast cancer in daughters: a prospective study among US women. *Cancer Causes Control* 1991, 2(1):31-36.
- 182.Janerich DT, Thompson WD, Mineau GP: Maternal pattern of reproduction and risk of breast cancer in daughters: results from the Utah Population Database. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86(21):1634-1639.
- 183.Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Storer BE: Parental age in relation to risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997, 6(3):151-154.
- 184.Zhang Y, Cupples LA, Rosenberg L, Colton T, Kreger BE: Parental ages at birth in relation to a daughter's risk of breast cancer among female participants in the Framingham Study (United States). *Cancer Causes Control* 1995, 6(1):23-29.
- 185.Savitz DA, Schwingl PJ, Keels MA. Influence of paternal age, smoking, and alcohol consumption on congenital anomalies. *Teratology* 1991;44: 429-40.
- 186.Henderson BE, Bogdanoff E, Gerkins VR, et al. Evaluation of cancer risk factors in a retired community. *Cancer Res* 1974;34: 1045-8.
- 187.Janerich DT, Hayden CL, Thompson WD, et al. Epidemiologic evidence of perinatal influence in the etiology of adult cancers. *Clin Epidemiol* 1989;42: 151-7.
- 188.Icli F, Akbulut H, Yalcin B, Ozdemir F, Isikdogan A, Hayran M, Unsal D, Coskun S, Buyukcelik A, Yamac D. Education, economic status and other risk factors in gastric cancer: "a case-control study of Turkish oncology group". *Med Oncol*. 2010 Jan 7.
- 189.Nagel G, Linseisen J, Boshuizen HC, Pera G, Del Giudice G, Westert GP. Socioeconomic position and the risk of gastric and oesophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Int J Epidemiol*. 2007 Feb;36(1):66-76.
- 190.Chung HW, Noh SH, Lim JB. Analysis of demographic characteristics in 3242 young age gastric cancer patients in Korea. *World J Gastroenterol*. 2010 Jan 14;16(2):256-63.

191. Spadea T, D'Errico A, Demaria M, Faggiano F, Pasian S, Zanetti R, Rosso S, Vicari P, Costa G. Educational inequalities in cancer incidence in Turin, Italy. *Eur J Cancer Prev.* 2009 Jun;18(3):169-78.
192. Mouw T, Koster A, Wright ME, Blank MM, Moore SC, Hollenbeck A, Schatzkin A. Education and risk of cancer in a large cohort of men and women in the United States. *PLoS One.* 2008;3(11):e3639.
193. Yu XQ, O'Connell DL, Gibberd RW, Armstrong BK. Assessing the impact of socio-economic status on cancer survival in New South Wales, Australia 1996-2001. *Cancer Causes Control.* 2008 Dec;19(10):1383-90.
194. Ji J, Hemminki K. Socio-economic and occupational risk factors for gastric cancer: a cohort study in Sweden. *Eur J Cancer Prev.* 2006 Oct;15(5):391-7.
195. Chow WH, McLaughlin JK, Malker HS, Weiner JA, Ericsson JL, Stone BJ, Blot WJ. Occupation and stomach cancer in a cohort of Swedish men. *Am J Ind Med.* 1994 Oct;26(4):511-20.
196. Fujino Y, Tamakoshi A, Ohno Y, Mizoue T, Tokui N, Yoshimura T. Prospective study of educational background and stomach cancer in Japan. *Prev Med.* 2002 Aug;35(2):121
197. M Yaghoobi, R Bijarchi, and S A Narod Family history and the risk of gastric cancer. *British Journal of Cancer* (2010) 102, 237–242.
198. Bakir T, Can G, Siviloglu C, Erkul S. Gastric cancer and other organ cancer history in the parents of patients with gastric cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2003 Jun;12(3):183-9.
199. Kawasaki K, Kanemitsu K, Yasuda T, Kamigaki T, Kuroda D, Kuroda Y. Family history of cancer in Japanese gastric cancer patients. *Gastric Cancer.* 2007;10(3):173-5.
200. Huerta JM and et al. Prospective study of physical activity and risk of primary adenocarcinomas of the oesophagus and stomach in the EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition) cohort. *Cancer Causes Control.* 2010 May;21(5):657-69.
201. Yun YH, Lim MK, Won YJ, Park SM, Chang YJ, Oh SW, Shin SA. Dietary preference, physical activity, and cancer risk in men: national health insurance corporation study. *BMC Cancer.* 2008 Dec 11;8:366.
202. Leitzmann MF, Koebnick C, Freedman ND, Park Y, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Schatzkin A, Abnet CC. Physical activity and esophageal and gastric carcinoma in a large prospective study. *Am J Prev Med.* 2009 Feb;36(2):112-9

- 203.Sjödahl K, Jia C, Vatten L, Nilsen T, Hveem K, Lagergren J. Body mass and physical activity and risk of gastric cancer in a population-based cohort study in Norway. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Jan;17(1):135-40.
- 204.Kubo A, Corley DA. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 May;15(5):872-8.
- 205.Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan HW, Jia GQ, Bai HL, Wu XT. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer.* 2009 Nov;45(16):2867-73.
- 206.Lindblad M, Rodríguez LA, Lagergren J. Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia, and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study. *Cancer Causes Control.* 2005 Apr;16(3):285-94.
207. Jee SH, Yun JE, Park EJ, Cho ER, Park IS, Sull JW, Ohrr H, Samet JM. Body mass index and cancer risk in Korean men and women. *Int J Cancer.* 2008 Oct 15;123(8):1892-6.
- 208.Rapp K, Schroeder J, Klenk J, et al. Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145,000 adults in Austria. *Br J Cancer* (2005) 93:1062–7.
- 209.Kaaks R, Lukanova A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *Proc Nutr Soc* 2001;60:91–106.
- 210.Jeffery PK. Cigarette smoke induced damage of airway mucosa.In: Lenfant C, Cheritn J, Dusser D, eds. Environmental impact on the airways from injury to repair. *Biology of lung cancer.* New York, Marcel Dekker Inc 1996;(93,13):299-3
- 211.Schuller HM. Effects of tobacco smoke constituents on lung cells. In: Kane MA, Bunn PA, eds. *Biology of lung cancer.* New York, Marcel Dekker Inc 1998;441-464.
- 212.Karadağ M. Sigara ve Akciğer Kanseri. In: Özyardımcı N; ed. *Sigara ve Sağlık.* 1. Baskı. Bursa: 2002;155-161.
- 213.Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, Lunet N. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control.* 2008 Sep;19(7):689-701
- 214.La Torre G, Chiaradia G, Gianfagna F, De Lauretis A, Boccia S, Mannocci A, Ricciardi W. Smoking status and gastric cancer risk: an updated meta-analysis of case-control studies published in the past ten years. *Tumori.* 2009 Jan-Feb;95(1):13-22.

- 215.Sjödahl K, Lu Y, Nilsen TI, Ye W, Hveem K, Vatten L, Lagergren J. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2007 Jan 1;120(1):128-32.
- 216.Zaridze D, Borisova E, Maximovitch D, Chkhikvadze V. Alcohol consumption, smoking and risk of gastric cancer: case-control study from Moscow, Russia. *Cancer Causes Control*. 2000 Apr;11(4):363-71.
- 217.De Stefani E, Boffetta P, Carzoglio J, Mendilaharsu S, Deneo-Pellegrini H. Tobacco smoking and alcohol drinking as risk factors for stomach cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer Causes Control*. 1998 May;9(3):321-9.
- 218.Hansen C, Asmussen I, Autrup H. Detection of carcinogen-DNA adducts in human fetal tissues by 32P-postlabeling procedure. *Environ. Health Perspect*. 99: 229-231, 1993.
- 219.Finette BA, O'Neill JP, Vacek PM, Albertini RJ. Gene mutations with characteristic deletions in cord blood T lymphocytes associated with passive maternal exposure to tobacco smoke. *Nat. Med*. 4: 1144-1151, 1998.
- 220.Ng SP, Silverstone AE, Lai ZW, Zelikoff JT. Effects of prenatal exposure to cigarette smoke on offspring tumor susceptibility and associated immune mechanisms. *Toxicol Sci*; 89(1):135-44,2006.
- 221.Filippini G, Farinotti M, Lovicu G, Maisonneuve P, and Boyle P. (1994). Mothers' active and passive smoking during pregnancy and risk of brain tumours in children. *Int. J. Cancer* 57, 769–774.
- 222.Filippini G, Farinotti M, and Ferrarini M. (2000). Active and passive smoking during pregnancy and risk of central nervous system tumours in children. *Paediatr. Perinat. Epidemiol*. 14, 78–84.
- 223.Magnani C, Pastore G, Luzzatto L, and Terracini B. (1990). Parental occupation and other environmental factors in the etiology of leukemias and non-Hodgkin's lymphomas in childhood: A case-control study. *Tumori* 76, 413–419.
- 224.Ji BT, Shu XO, Linet MS, Zheng W, Wacholder S, Gao YT, Ying DM, Jin F. Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring of nonsmoking mothers. *J Natl Cancer Inst*.;89(3):238-44,1997.
- 225.McCredie M, Maisonneuve P, Boyle P. Antenatal risk factors for malignant brain tumors in New South Wales children. *Int J Cancer* 1994;56: 6-10.

226. Norman MA, Holly EA, Ahn DK, Preston-Martin S, Mueller BA, Bracci PM. Prenatal exposure to tobacco smoke and childhood brain tumors: results from the United States West Coast Childhood Brain Tumor Study. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 1996;5: 127-33.
227. Salaspuro M. Bacterocolonic pathway for ethanol oxidation: Characteristic and implications. *Ann Med* 1996;28: 195–200.
228. Lu YP, Lou YR, Xie JG, Xie JG, Peng QY, Liao J, et al. Topical applications of caffeine or (–)-epigallocatechin gallate (EGCG) inhibit carcinogenesis and selectively increase apoptosis in UVB-induced skin tumors in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99: 12455–60.
229. Lou YR, Lu YP, Xie JG, Huang MT, Conney AH. Effects of oral administration of tea, decaffeinated tea, and caffeine on the formation and growth of tumors in high-risk SKH-1 mice previously treated with ultraviolet B light. *Nutr Cancer* 1999;33: 146–53.
230. Ivankovic S, Seibel J, Komitowski D, Spiegelhalter B, Preussmann R, Siddiqi M. Caffeine-derived N-nitroso compounds. V. Carcinogenicity of mononitrosocaffeidine and dinitrosocaffeidine in bd-ix rats. *Carcinogenesis* 1998;19: 933–7.
231. Trevisanato SI, Kim YI. Tea and health. *Nutr Rev* 2000;58: 1–10.
232. Inoue M and et al. Green tea consumption and gastric cancer in Japanese: a pooled analysis of six cohort studies. *Gut*. 2009 Oct;58(10):1323-32.
233. Tsubono Y and et al. Green tea and the risk of gastric cancer in Japan. *N Engl J Med*. 2001 Mar 1;344(9):632-6.
234. Goldbohm RA, Hertog MG, Brants HA, van Poppel G, van den Brandt PA. Consumption of black tea and cancer risk: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 1996 Jan 17;88(2):93-100.
235. Boehm K and et al. Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3).
236. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Processed meat consumption, dietary nitrosamines and stomach cancer risk in a cohort of Swedish women. *Int J Cancer*. 2006 Aug 15;119(4):915-9.
237. Jakszyn P, Gonzalez CA. Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: a systematic review of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol*. 2006 Jul 21;12(27):4296-303.
238. Ward MH and et al. Risk of adenocarcinoma of the stomach and esophagus with meat cooking method and doneness preference. *Int J Cancer*. 1997 Mar 28;71(1):14-9.

239. González CA ve et all. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Natl Cancer Inst.* 2006 Mar 1;98(5):345-54.
240. Lazarevic K, Nagorni A, Rancic N, Milutinovic S, Stosic L, Ilijev I. Dietary factors and gastric cancer risk: hospital-based case control study. *BUON.* 2010 Jan-Mar;15(1):89-93.
241. Hu J, La Vecchia C, DesMeules M, Negri E, Mery L. Meat and fish consumption and cancer in Canada. *Nutr Cancer.* 2008;60(3):313-24.
242. Tavani A, La Vecchia C, Gallus S, Lagiou P, Trichopoulos D, Levi F, Negri E. Red meat intake and cancer risk: a study in Italy. *Int J Cancer.* 2000 May 1;86(3):425-8.
243. Aune D and et all. Meat consumption and cancer risk: a case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009 Jul-Sep;10(3):429-36.
244. Fernandez E, Chatenoud L, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S. Fish consumption and cancer risk. *Am J Clin Nutr.* 1999 Jul;70(1):85-90.
245. Aune D and et all. Egg consumption and the risk of cancer: a multisite case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10(5):869-76.
246. Wang XQ and et all. Review of salt consumption and stomach cancer risk: epidemiological and biological evidence. *World J Gastroenterol.* 2009 May 14;15(18):2204-13.
247. van den Brandt PA, Botterweck AA, Goldbohm RA. Salt intake, cured meat consumption, refrigerator use and stomach cancer incidence: a prospective cohort study (Netherlands). *Cancer Causes Control.* 2003 Jun;14(5):427-38.
248. Tsugane S. Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Sci.* 2005 Jan;96(1):1-6.
249. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer.* 2007;10(2):75-83. Epub 2007 Jun 25.
250. Ji BT and et all. Dietary habits and stomach cancer in Shanghai, China. *Int J Cancer.* 1998 May 29;76(5):659-64.
251. Huang YX, Qin LQ, Wang PY. Meta-analysis of the relationship between dairy product consumption and gastric cancer. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2009 Mar;43(3):193-6.
252. Akedo I and et all. Prevention by bovine milk against *Helicobacter pylori*-associated atrophic gastritis through its adherence inhibition. *Hepatogastroenterology.* 2004 Jan-Feb;51(55):277-81.

253.Zickute J and et all. Vegetables and fruits and risk of stomach cancer. Medicina (Kaunas). 2005;41(9):733-40.

254.Wu AH, Tseng CC, Hankin J, Bernstein L. Fiber intake and risk of adenocarcinomas of the esophagus and stomach. Cancer Causes Control. 2007 Sep;18(7):713-22.

255.Palli D and et all. Reproductive history and gastric cancer among post-menopausal women. Int J Cancer. 1994 Mar 15;56(6):812-5.



