

Van Yöresinde Gastrointestinal Kanseler ve Risk Faktörleri

GASTROINTESTINAL CANCERS IN VAN REGION AND RISK FACTORS

M Kürşad TÜRKDOĞAN*, N AKMAN**, İ TUNCER*, S UĞRAŞ***, FH DİLEK***, E AKMAN***, E ALGÜN*, ON DİLEK****, O GÜLER****, M AYDIN****, M KONAN**, R METE*, H HEKİM*, H YILDIRIM*, S ALTIN*

* Dr.Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenterohepatoloji BD,
** Dr.Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ABD,
*** Dr.Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD,
**** Dr.Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD, VAN

ÖZET

Van yöresinde Gastrointestinal kanseler (Gi Ca) endoskopi ile %8 oranında bulunmuştur. Gastrik ve özofagus Ca'leri tüm Gi Ca'lerin %86'sını teşkil etmektedir. Her iki Ca grubu genellikle 50 yaş sonrası görülmekte ve gastrik Ca erkeklerde 2.5 kat daha fazla, özofagus Ca ise kadınlarda daha siktir. Özofagus Ca grubunda sıcak çay içimi ve ailede Ca insidansı anlamlı bulunmuş, sigara içimi ise her iki Ca grubunda anlamlı bulunmamıştır. Günlük diyet özelliği sıcak, yağlı, tuzlu, kızartma-tüsüleme tipi et ve tahılların ağırlıkta olduğu sebze ve meyveden fakir diyet biçimiydi. Histopatolojik olarak özofagus Ca'lerinin %90'ı epidermoid Ca, %10'u adenocarcinoma; gastrik Ca'lerin tümü adenocarcinomaydı. Van yöresinde diyet faktörü yanında kırsal kesimde içme ve kuyu suları, hayvan yem ve gübreleri, volkanik arazi yapısı gibi ekolojik faktörlerde kanserojen risk taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal kanseler, Risk faktörleri

T Klin Gastroenterohepatoloji 1996, 7:152-156

Gastrointestinal kanseler (Gi Ca) dünyada ve ülkemizde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Tüm kanser ölümlerinin %20'si Gi Ca'lerle ilişkilidir (1). Ülkemizde, özellikle sosyoekonomik ve kültürel düzeyi düşük Doğu ve Güney Doğu Anadolu bölgelerinde Gi Ca'ler çeşitli risk faktörleri ile ilişkili olarak önemli bir prevalans ve mortalite oranına sahip kanser grubudur. Yüzüncü Yıl Üniversitesi (Y.Y.Ü.) Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenterohepatoloji BD'da 1994 yılından itibaren yaklaşık 2 yıl boyunca yapılan incelemelerde Gi

Geliş Tarihi: 24.05.1995

Yazışma Adresi: Dr.M Kürşad TÜRKDOĞAN
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Gastroenterohepatoloji BD,
VAN

SUMMARY

Gastrointestinal cancers (Gi Ca) have been found eight per cent (8%) of all the endoscopic examinations in Van region. Gastric and esophageal carcinomas were eighty six per cent (86%) of all Gi cancers. Both of cancer groups have been generally diagnosed after fifty years old, and gastric carcinoma was 2.5 fold frequent in man, whereas esophageal carcinoma was more frequent in women. Drinking hot tea and family history of cancer were significant in the esophageal Ca group, although cigarette smoking wasn't significantly different in both cancer groups than control group. Daily dietary characteristics were generally consumption of hot, salted, fatty, smoked and fried meat and millet gruel without sufficient intake of fresh fruit and vegetables. Ninety per cent (90%) of esophageal carcinomas were epidermoid and ten per cent (10%) were adenocarcinoma whereas all gastric carcinomas were adenocarcinoma histopathologically. There are many carcinogen rise factors including mainly dietetic factors and ecological factors such as stagnant ditch water, animal manure, peat in rural areas and volcanic soil properties in Van region.

Key Words: Gastrointestinal cancers, Rise factors

T Klin J Gastroenterohepatol 1996, 7:152-156

Ca'ler (özellikle mide ve özofagus Ca) ülkemizin diğer bölgelerine göre yüksek oranda kaydedilmiştir. Bu nedenle araştırmamızda Van ve yöresinde mide ve özofagus kanselerinin epidemiyolojik, anatomik, histopatolojik özellikleri ve risk faktörleri değerlendirilmiştir.

MATERYEL VE METOD

Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları BD kliniğinde Eylül 1994-Mayıs 1996 tarihleri arasında izlenen 87 Gi Ca vakası Endoskopi (özofagogastroskopi, rektoskopi, kolonoskopi), Radyoloji (özofagus, mide-duodenum, kolon grafileri, abdomen ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi) ve biyopsi örneklerinin Patoloji ABD laboratuvarında incelenmesi ile tanıları konmuştur. Gi Ca'lerin sınıflandırılması, lokalizasyonu, histopatolojik tipleri ile yaş, cinsiyet, beslenme biçimi ve alışkanlıkları belirlenmiştir, istatistik olarak t-student ve ki-kare testleri kullanılmıştır.

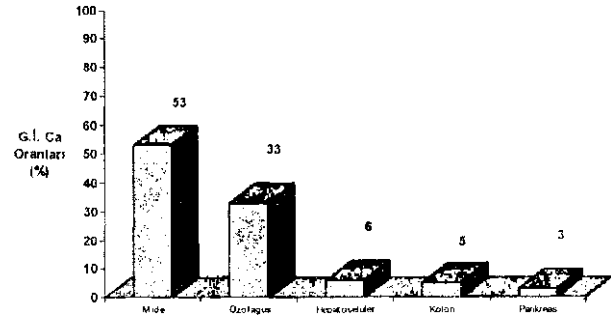
BULGULAR

Gastroenterohepatoloji Bilim Dalımız Endoskopik laboratuvarında yaklaşık 2 yıl içinde yapılan tüm endoskopik incelemelerde Gİ Ca'lerin görülme sıklığı %8 dolayında (mide Ca %4.8, özofagus Ca %3) bulunmuştur. Aynı zaman diliminde tanıları konan toplam 87 Gİ Ca vakasının 46'sı (%53) mide Ca, 29'u (%33) özofagus Ca, 4'ü (%5) kolon Ca, 3'ü (%3) pankreas Ca, 5'i (%6) hepatoselüler Ca'dır. Gİ Ca'lerin dağılımı aşağıda Şekil 1'de gösterilmiştir.

Mide Ca'lerinin 32'si (%70) erkek, 14'ü (%30) kadındı. Vakaların dağılımı 31-70 yaş arasında ve en sık görüldüğü yaş grubu 51-60 yaştı (%31.25). Özofagus Ca'lerinin 13'ü (%45) erkek, 16'sı (%55) kadındı. Vakaların biri 30 yaş altında ve diğerleri 31-70 yaş grubu içinde yer alıp mide Ca grubuna benzer şekilde en sık görüldüğü yaş grubu 51-60 yaşları arasında idi (%30). Her iki kanser grubunun 2. sıklıkta görüldüğü yaş grubu %25 oranında 61-70 yaş grubu idi. Mide Ca grubunda ailede Ca insidansı %5, özofagus Ca grubunda %14 ve kontrol grubunda %5.6 idi. Mide Ca'li hastaların %42'de 10 yıl ve üzerinde günde 1 paket sigara içimi, özofagus Ca'li hastaların ise %45'inde 10 yıl ve üzerinde günde 1 paket sigara içimi söz konusu idi (Kontrol grubunda %35, p>0.05). Ayrıca, daha dikkat çekici olarak özofagus Ca'li hastaların %82'si yıllarca günde 15 bardaktan fazla "kırtlama" usulü (şeker karıştırmadan ve sıcak) çay içiyordu (Kontrol grubunda %36, p<0.05). Günlük diyetde mide Ca'li hastaların %63'de margarin yağlı diyet, %67'de kızartma tipi acılı, tuzlu beslenme, %77'de etli besinler, %62'de tahıl ve baklagillerin (bulgur, mercimek vs.) yenmesi söz konusu idi. Özofagus Ca grubunda ise %64'ünde sıcak, margarin yağlı diyet, %71'inde haşlama tipi besin, %78'inde günlük diyetde tahıl ve baklagillerin, %50'sinde ise etli besinlerin alınması söz konusu idi. Her iki kanser grubunda günlük diyetde posadan ve liften zengin besinlerin alınması yetersizdi.

Anatomopatolojik olarak mide Ca'lerin %76.5'u antrum, %29'u diffüz (linitis plastica), %17.6'sı korpus ve %5.9'u kardiyada lokalize idi. Bütün vakaların histopatolojik tipi adenokarsinoma idi. Özofagus Ca'lerinin hepsi distal 1/3 alt bölümde lokalize ve histopatolojik tipleri %90 epidermoid, %10 adenokarsinoma idi.

Mide ve özofagus Ca'lerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi Tablo 1'de sunulmuştur.



Şekil 1. Gastrointestinal kanserlerin dağılımı.

TARTIŞMA

Gİ Ca'ler tüm dünyada meme ve akciğer Ca'leri ile birlikte en yüksek prevalans ve mortalite oranına (%20) sahip kanser grubudur. Özofagus Ca bütün Ca tipleri içinde sıklık sırasına göre 6. sırada yer almaktadır ve İran, Orta Asya, Kuzey Çin, Hindistan, Seylan, Güney Afrika gibi sosyoekonomik yönden geri kalmış bölgelerde yıllık insidans 110-184/100.000 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (2,3). ABD'de her yıl yeni 10.000 özofagus Ca vakası (insidans: 5/100.000) teşhis edilmektedir ve tüm kanser ölümlerinin %4'ü özofagus Ca'ya bağlıdır. Erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha fazladır ve hastalar genellikle 60 yaş üzerindedir. Yıllık insidansta mide Ca'lerinin aksine 4.11/100.000 artış vardır.

Mide Ca tüm dünyadaki kanserlerin %10.5'ni teşkil eder ve erkeklerde kadınlara göre 1.5 kat daha fazladır (4). Japonya, Kosta Rika, Ekvator, Şili, Orta Asya, Çin, Avrupa'da Finlandiya, Polonya ve İzlanda da yüksek oranlarda bildirilmiştir. Japonya'da erken dönemde teşhis sayesinde ölüm oranları 1990 yılında erkeklerde 54.6/100.000'e inmiştir. ABD'de son elli yıldan beri mide Ca insidansında belirgin azalma olmuş ve ölüm oranı 22.5/100.000'den 6/100.000'e inmiştir. Mide Ca düşük sosyoekonomik düzeyli toplumlarda gelişmiş toplumlara göre 3 kat daha yüksek oranda bulunur. Günümüzde en yüksek insidans Kosta Rika'da bildirilmiştir (erkeklerde 66.9/100.000, kadınlarda 34.1/100.000). Japonya'dan Hawai'ye ve oradan da ABD'ne göçen ve yerleşen topluluklarda mide Ca insidansında nesiller boyunca giderek azalma olmuştur (5). Bu gözlemler yaşanan çevre faktörünün Ca insidansında önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Ülkemizde, özellikle Doğu ve Güney Doğu Anadolu bölgelerinde Gİ Ca'ler solunum sistemi

Tablo 1. Mide ve özofagus Ca'lerinin genel özellikleri

Gİ CA	ORAN (%)	ERKEK (%)	KADIN (%)	YAŞ GRUBU	AİLEDE CA (%)	BÖLGE	BİYOPSİ
MİDE CA	53	70	30	51-60	5	Antrum (%76.5) Korpus (%17.6) Kardiya (%5.9) Diffüz (%25.0)	Adenokarsinoma (%100)
ÖZOFAGUS CA	33	45	55	51-60	14	Distal 1/3 alt bölüm (%100)	Epidermoid Ca (%90) Adenokarsinoma (%10)

Ca'lerinin üzerinde birinci sırada yer alan ve tüm kanserler içinde %20-27 oranları ile başlıca morbidite ve mortalite nedeni olan kanser grubudur (6), Doğu Anadolu bölgesinde Erzurum yöresinde özofagus Ca insidansı 8.97/100.000, Ankara'da 2.2/100.000, İstanbul'da ise 0.80/100.000 bildirilmiştir (7). Aynı bölgede endoskopik incelemelerde mide Ca sıklığı %6-10.8, özofagus Ca sıklığı ise %5.7 bulunmuştur (8,9). Bu sonuçlar benzer ekolojik, jeografik ve sosyoekonomik özellikler taşıyan Van yöresindeki üst gastrointestinal sistem endoskopik bulgularımızla uyumludur. Endoskopik araştırmamızda mide Ca sıklığı %4.8, özofagus Ca sıklığı %3 idi. Tüm GI Ca'ler içinde mide Ca sıklığı %53, özofagus Ca sıklığı ise %33 oranındaydı. Böylelikle her iki kanser grubu tüm GI Ca'lerin %86'nı teşkil ediyordu. Mide Ca erkeklerde kadınlara göre 2.5 kat yüksek, özofagus Ca insidansı ise kadınlarda daha yüksekti (%55/45). Her iki kanser grubunun en sık görüldüğü yaş grupları 51-60 ile 61-70 yaşları idi (%55 oranında). Böylelikle, mide ve özofagus Ca'leri ileri yaşta ortaya çıkan ve mortalitenin azaltılması için erken dönemde tanı konması gereken hastalıklardır. Van ve Erzurum yöresinin batısında bulunan merkezlerin endoskopik araştırmalarında mide ve özofagus Ca'lerinin insidansı daha düşük oranlarda bulunmuştur. Mide Ca insidansı Elazığ'da %2.2, Malatya'da %1.98, Ankara'da %4 (10,11,12); özofagus Ca insidansı Malatya'da %0.19; her iki Ca insidansı ise Eskişehir'de %3 oranındadır (13). Bu sonuçlar Van yöresi ve Doğu Anadolu bölgesinin Uzak Doğu Asya'dan İran ve Kafkasya'ya kadar uzanan "Gastrointestinal Ca kuşağı"nın Batı Asya'daki uç bölgesi olduğunu düşündürmektedir. Araştırmamızda ailede Ca insidansı özofagus Ca grubunda mide Ca grubuna göre anlamlı yüksek oranda bulunmuştur (%14 ve %5, p<0.05). Yurt dışında retrospektif olarak çok sayıda hasta üzerinde yapılan epidemiyolojik araştırmalarda özofagus Ca'nin aile özelliği üzerinde durulmuş ve avuç içi, ayak tabanlarında hiperkeratozla karakterize otozomal dominant geçişli Tylozls sendromunda skuamöz hücreli özofagus Ca'nin ileri yaşlarda ortaya çıktığı bildirilmiştir (3,14). Sigara içimi her iki Ca grubunda %42-45 gibi yüksek oranlarda idi ancak, kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Sigaranın özofagus Ca etyolojisindeki rolü çok sayıda araştırmalarla gösterildiği halde mide Ca'deki rolü kesinlik kazanmamıştır (3-5,15). Sigara dumanında ve sigara içenlerin serumunda yüksek düzeyde çeşitli nitrozamın türevlerinin varlığı gösterilmiştir (16). Araştırmamızda özofagus Ca grubunda belirgin yüksek oranda (%82), uzun süreli ve günde 15 bardaktan fazla sıcak "kırtlama" usulü çay içimi söz konusu idi. Seylan gibi çay üretimi ve tüketiminin merkezi olan bir Güney Doğu Asya ülkesinde özofagus Ca yüksek oranda ve en sık görülen GI Ca'dır (3). Bunun yanında, sıcak çay ve taneli yiyecek ve içeceklerin fazla tüketildiği sosyoekonomik yönden geri kalmış Uzak Doğu ve Orta Asya toplumlarında özofagus Ca insidansında artış bildirilmiştir (17,18). Bu bilgilerin ışığında 10 yılın üzerinde günde 15 bardak veya daha fazla sıcak "kırtlama" tipi çay içiminin özofagus Ca açısından risk faktörü olabileceğini düşünmekteyiz.

GI Ca'lerin etyopatogenezinde "diyet faktörü"nın kimyasal karsinojen olarak başlıca rolü vardır. Diyetle alınan prokarsinojen bileşikler karaciğerde mitozomal ve gastrointestinal sistemde mukoza ve bakteriyel floradan salgılanan enzimlerin etkisiyle aktif karsinojenlere dönüşürler ve DNA yapısında mutasyonel değişikliklere neden olarak karsinogenez sürecini başlatırlar (19). Bu karsinojenler içinde en iyi bilinenleri nitratlar, benzopyrene, mikotoksinler (afiatoksin B1 vs.), infeksiyöz ajanlar (helicobacter pylori, clonorchis sinensis vs.) ve tuzlu, yağlı tütsüleme tipi besinler ile eser elementler (çinko, selenyum, kalsiyum) ve vitaminler (A,C,E)'den fakir diyet biçimidir (3,4,20). Nitrozamınların gastrik ve özofagus Ca'de karsinojen etkileri çok sayıda hayvan deneyleri ile gösterilmiştir (21-23). Gastrik ve özofagus Ca'lerin yüksek insidanslı olduğu bölgelerde içme suyu, toprak (özellikle dağlık kesimler) ve mahalli yiyeceklerde nitrat düzeylerinin belirgin yüksek olduğu kaydedilmiştir (18,24). Van yöresinde başta kuyu suları olmak üzere mahalli içme sularında nitrat ve nitrit düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur (25). Benzopyrene bir polikistik hidrokarbondur ve koyun gübresi veya tezek yakılarak tütsüleme biçiminde ısıtılan besinlerde yüksek oranda bulunmuştur (26). Doğu Anadolu bölgesinde özellikle kırsal kesimde hayvan gübresi yakacak ve yapı malzemesi olarak sıklıkla kullanılmakta ve insan çevresinde yaygın bulunduğundan içme sularına ve yiyeceklere bulaşma riski yüksek bulunmaktadır. Mikotoksinler sağlıklı olmayan ortamda uzun süre bekletilen gıda maddelerinde açığa çıkarılır ve GI sistemde karsinojen etkiye sahiptirler. Afiatoksin B1 en iyi bilinen mikotoksin olup Aspergillus flavus'tan salgılanır ve tropikal bölgelerde hepatoselüler Ca'nin başlıca etkenidir (27). Uzak Doğu ve Güney Afrika'da özofagus Ca'nin yoğun olduğu bölgelerde özellikle mısır ve diğer tahılgillerde üreyen Fusarium moniliforme adlı mantarın toksik ürünleri olan fumonisin ve fusarium C'nin özofagus Ca ile ilişkisi hayvan deneylerinde gösterilmiştir (28,29). Benzer şekilde, Uzak Doğu'da gastrik Ca riskinin yüksek olduğu bölgelerde kronik mide hastalarının gastrik aspiratlarında Aspergillus versicolor izole edilmiş ve bu mantarın ekstreli olan sterigmatocystin mısır unlu diyetle farelere verildiğinde gastrik Ca'nin geliştiği gösterilmiştir (30). Ayrıca, özofagus Ca insidansının yüksek olduğu bölgelerde tahıllar (özellikle mısır)'da üreyen Alternaria alternata mantarı ekstrelinin hayvan deneylerinde özofagus Ca ile ilişkisi gösterilmiştir (31). Van yöresinde de hayvan yemlerinde afiatoksin B1 ile süt ve süt ürünlerinde afiatoksin M1 düzeylerinde anlamlı yükseklik tespit edilmiştir (32). Ayrıca, bölgede sağlıklı ortamda uzun süre bekletilen tahılgillerde ve unda mantar infeksiyonu söz konusudur. Helicobacter pylori (HP) gastritinin kronikleşmesi intestinal metaplazi, atrofik gastrit, hipoklorhidri, bakteriyel aşırı üreme ve nitritlerden nitrozamınların gelişmesine yol açabilir (33). Günümüzde kronik HP infeksiyonu ile intestinal tip gastrik adenokarsinoma ve MALT tipi lenfoma gelişmesi arasındaki ilişki kabul edilmekte ve erken dönemde eradikasyon tedavisi ile MALT tipi lenfomaların tedavisinde %50 başarı sağlandığı bildirilmektedir (34). Günlük diyetin sıcak, bol yağlı, tuzlu, tütsülenmiş etil, unlu olması ve sebze, meyve

ve kepekten fakir bulunmasının Gi Ca'lerin gelişimi ile yakın ilişkisi çok sayıda hayvan deneyleri ve epidemiyolojik araştırmalarla gösterilmiştir (14,18,20,35). Araştırmamızda Van yöresinde Gi Ca'lı hastaların ve halkın beslenme alışkanlıkları genellikle bu özelliكتedir. Tabiat'ta yer alan birçok yeşil sebze, meyve ve bitkiler antikarsinojen etkili antioksidan vitaminler, elementler ve mineraller taşırlar. Günlük diyetle beta karoten (A vitamini prekürsörü), askorbik asit (C vitamini), alfa tokoferol (E vitamini), selenyum ve çinko antioksidan özellikle olup gastrointestinal karsinogeneze önemli rol oynayan serbest oksijen radikallerini ortadan kaldırırlar (35). Antikarsinojen etkili antioksidan bileşiklerin en önemlileri yeşil yapraklı sebze ve bitkiler (lahana vs.)'den elde edilen organik isothiocyanate, ellagic asit ve soğan, sarmısak yağından elde edilen bir organik sülfür bileşiğı olan diallyl sülfid (DAS)'dir (36,37). isothiocyanate bileşikleri organizmada karsinojenleri aktif biçime dönüştüren p450 sitokrom oksijenazları inhibe ederler ve faz II antioksidan enzimleri (glutathione transferaz ve peroksidaz, quinone reduktaz, katalaz) aktive ederler. Hayvan deneylerinde alfa isothiocyanate'ın karaciğer, benzyl isothiocyanate'ın mide, phenethyl isothiocyanate'ın özofagus Ca'lerini önlediğı gösterilmiştir. DAS nitrozaminler gibi karsinojenleri aktive eden p450 2E1, lipooksijenaz ve ornitin dekarboksilaz enzimlerini inhibe eder; faz II antioksidan enzimlerini ise artırır ve antikarsinojen etki gösterir (36). Günlük diyetin askorbik asit, alfa tokoferol, beta karoten, riboflavin, niasin, selenyum, çinko ve flavonoidlerden zengin olması in vivo nitrozaminlerin ortaya çıkmasını %30-90 oranında azaltır, glutathione sentezini artırır ve 5 yıllık izlemde özofagus, gastrik vs. Gi Ca'lerin insidansında %40-60 oranında azalma kaydedilmiştir (32,38,39). Flavonoidler (quercetin, naringenin, fisetin) meyve, sebze ve fındıkta bol miktarda bulunurlar ve aflatoksin B1'i aktive eden p450 1A2 enzim sistemini inhibe ederler (40).

Gi Ca'lerin etyopatogenezinde çevre faktörleri içinde asbest, bazı ağır madenler ve radyoaktivite de yer alabilir. Asbest içme suyu boruları ve inşaat malzemelerinde yer almaktadır ve başlıca plevral mezotelyoma olmak üzere peritoneal mezotelyoma, gastrik, kolon, pankreas ve safra kesesi Ca'leri ile ilişkisi bildirilmiştir. Gastrik Cali hastaların mide suyu analizlerinde asbest lifleri izole edilmiş ve otopsi incelemelerinde organizmada yüksek oranda asbest birikimi tesbit edilmiştir (41,42). Ağır madenler (nikel, kadmium, kurşun vs.)'in karsinogeneze ilişkisi belirtilmiştir (43). Radyoaktivite serbest oksijen radikalleri (örneğin sularda hidroksil radikalleri) gelişimiyle karsinogeneze neden olmaktadır (44). Gastrik Ca insidansının yüksek olduğu kuzey Meksika bölgesinde uranyum ile birlikte radon yüksekliğı bulunmuştur (45). Volkanik arazi yapısına sahip bölgelerde selenyum'un düşük düzeyde olduğu ve bu bölgelerde gastrik Ca insidansının arttığı bildirilmiştir (46). Van yöresi de aynı arazi özelliğine sahiptir ve volkanik Süphan dağı civarında bulunan Adilcevaz ve Ahlat ilçelerinde Gi (mide, özofagus) Ca'leri yüksek oranda bildirilmektedir. Bu bölgelerde toprak

yapısında uranyum anlamlı yüksek, selenyum ise düşük bulunmuştur (47). Van gölü suyunda ve göl çevresindeki maden suyu kaynaklarında da radyoaktivite yüksek oranda bildirilmiştir (48).

Sonuç olarak, Uzak Doğu Asya'ya kadar uzanan Gi (başlıca mide ve özofagus) Ca kuşağı Doğu Anadolu'da Van yöresinde de önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve başlıca diyet ve ekoloji ile ilgili karsinojen faktörlerin aydınlanması yanında halkın eğitimi ve sosyoekonomik düzeyinin yükseltilmesi oldukça önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. BlotWJ. The epidemiology of cancer. In: Wyngaarden, Smith, Bennett, eds. Cecil Textbook of Medicine 1992; 1:1027-32.
2. Boyce HW. Tumors of esophagus. In: Sleisenger M, Fordtran JS, eds. Gastrointestinal Disease, 1993; 1:402-18.
3. Reid BJ. Esophageal tumors. In: Yamada T, ed. Textbook of Gastroenterology, 1991; 1:1159-60.
4. Boland CR, Scheiman JM. Tumors of stomach. In: Yamada T, ed. Textbook of Gastroenterology, 1991; 1:1353-75.
5. Davis GR. Neoplasms of the stomach. In: Sleisenger M, Fordtran JS, eds. Gastrointestinal Disease, 1993; 1:763-89.
6. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1991-92. Sağlık bakanlığı kanserle savaş daire başkanlığı, 1994: 557.
7. Memlik F, Gülden M, Nak SG. Etiological role of diet, smoking and drinking habits of patients with esophageal carcinoma in Turkey. J of environmental pathology, toxicology and oncology 1992; 11(4):197-200.
8. Uzunsmall H, Yılmaz A, Selek M, Yüksel i. Erzurum ve çevresine ait üst gastrointestinal endoskopi sonuçları. Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni 1988; 20(3):389-95.
9. Okçu N, Onuk MD, Gezdirci D, Doğan H ve ark. Eplgastrik şikayeti olan hastalarda endoskopi ile saptanan mide kanseri sıklığı. X. G. Enter Kongresi 1993; 372.
10. Demir A, Yıldız C, Çeliker H, Çelebi H, Karaoğlu A. Fırat üniversitesi araştırma hastanesinde yapılan 6775 üst Gi sistem endoskopisinin retrospektif değerlendirilmesi. XII. Ulusal Gast Enter Kongresi 1995; 391.
11. Serbest S, Aladağ M, Karıncaoğlu M, Taşkın V ve ark. Kliniğimizdekl özofagogastrroduodenoskopi sonuçları. XII. Ulusal Gast Enter Kongresi 1995; 393.
12. Şimşek H, Telatar H, Karacadağ Ş, Kayhan B. Upper gastrointestinal endoscopy in Turkey: A review of 5000 cases. GastroIntest Endosc 1988; 34:68-9.
13. Sarıçam T, Harmanlı A, Vardareli E, Erenoğlu E, 1400 olguda üst Gi sistem endoskopisi ile saptanan maligniteler. X. Gastroenteroloji Kongresi 1993; 371.
14. Yu Y, Taylor PR, Li JY, Dawsey SM, et al. Retrospective cohort study of risk factors for esophageal cancer in Linxian. Cancer causes control 1993; 4(3):195-202.
15. Choi SY, Kahyo H. Effect of cigarette smoking and alcohol consumption in the etiology of cancers of the digestive tract. Int J Cancer 1991; 49(3):381-6.
16. Hecht SS, Carmella SG, Foiles PG, Murphy SE. Biomarkers for human uptake and metabolic activation of tobacco-specific nitrosamines. Cancer Res 1994; 54:1912-17.
17. Ghadirian P, Ekoe JM, Thouez JP. Food habits and esophageal cancer: an overview. Cancer Detect Prev 1992; 16(3):163-8.

18. Siddiki M, Kumar R, Fazili Z, et al. Increased exposure to dietary amines and nitrate in a population at high risk of esophageal and gastric cancer in Kashmir. *J AOAC Int* 1992; 13(8):1331-35.
19. Boland CR, Felnerberg AP. Neoplasia of the gastrointestinal tract. In: Yamada T, ed. *Textbook of Gastroenterology* 1991: 1:501-18.
20. Boland CR. Malignant tumors of the colon. In: Yamada T, ed. *Textbook of Gastroenterology* 1991; 2:1770-78.
21. Fox JG, Wishnok JS, Murphy JC, Tannenbaum SR. MN-NG-induced gastric carcinoma in ferrets infected with *Helicobacter mustelae*. *Carcinogenesis* 1993; 14(9): 1957-61.
22. Lijinsky W, Saavedra JE, Kovatch RM. Carcinogenesis in rats by substituted dialkyl nitrosamines given by gavage. *In Vivo* 1991; 5(2):85-9.
23. Zucker PF, Giles A, Chaulk EJ, Archer MC. Selective cytotoxicity of N-nitrosamines to cultured rat esophageal epithelial cells. *Carcinogenesis* 1991; 12(3):405-8.
24. Xu G, Song P, Reed PI. The relationship between gastric mucosal changes and nitrate intake via drinking water in a high risk population for gastric cancer in Moping country, China. *Eur J Cancer Prev* 1992; 1(6):437-43.
25. Dağoğlu G, Bildik A, Aksoy A. Van yöresinde sularda nitrat ve nitrit düzeyi. *Firat Üniv Sağ Bil Derg* 1995; 9(2):240-4.
26. Thorsteinsson T, Thordarson G. Polycyclic hydrocarbons in singled food in iceland. *Cancer* 1968; 21:390-2.
27. Okuda K, Okuda H. Primary liver cell carcinoma. In: Mc Intyre et al, eds. *Oxford Textbook of Hepatology* 1991; 2:1019-53.
28. Li MX, Fusarin C. Induced esophageal and forestomach carcinoma in mice and rats. *Bol Circ Argent Odontol* 1992; 14(1):27-9.
29. Scoot PM. Fumonisin. *Epidemiol Bull* 1993; 18(4):257-70.
30. Xie TX. Sterigmatocystin induced adenocarcinoma of the lung and atypical hyperplasia of glandular stomach in mice. *Chung Hua* 1990; 12(1):21-3.
31. Liu GT, Qian YZ, Zhang P, Dong ZM, et al. Relationships between *Alternaria alternata* and esophageal cancer. *Exp Neurol* 1991; (Suppl) 105:258-62.
32. Bakırcı I. Sütlerde aflatoksin M1 oluşumu ve ürünlere geçişi üzerinde bir araştırma (Doktor tezi). *YYÜ Fen Bil Ens Gıda Müh ABD* 1995.
33. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J of Gast* 1994; (Suppl) 89(8): 116-28.
34. Bayerdorffer E, Neubauer A, Eidt S. MALT-1 lymphoma study group et al. Double blind treatment of early gastric malt-lymphoma patients by *H.pylori* eradication. *Gastroenterology* 1994; 106,4(Suppl 2):89.
35. Clifford C, Kramer B. Diet as risk and therapy for cancer. *In Med Clin of N Am* 1993; 77(4):725-40.
36. Zhang Y, Talalay P. Anticarcinogenic activities of organic isothiocyanates: chemistry and mechanisms. *Can Res* 1994; (Suppl) 54:1974-81.
37. Dorant E, Van Den Brandt P, Goldbohm RA, Sturmans F. Consumption of onions and a reduced risk of stomach carcinoma. *Gastroenterology* 1996; 110:12-20.
38. Current strategies of cancer chemoprevention: 13th Sapporo cancer seminar (meeting report). *Can Res* 1994; 54:3315-18.
39. Taylor PR, Li B, Dawsey SM, Li JY, et al. Prevention of esophageal cancer: The nutrition, intervention trials in Linxian, China. *Can Res* 1994; (Suppl) 54:2029-31.
40. Yang CS, Smith TJ, Hong JY. Cytochrome p450 enzymes as targets for chemoprevention against chemical carcinogenesis and toxicity. Opportunities and limitations. *Can Res* 1994; (Suppl) 54:1982-86.
41. Kishimoto T. Intensity of exposure to asbestos in metropolitan Kure city as estimated by autopsied cases. *Bull Mem Soc Chir Paris* 1992; 69(10):2598-2602.
42. Moran EM. Epidemiological factors of cancer in California. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1992; 11(5-6):303-7.
43. İşcan M, Şaplakoğlu U, Çoban T, Eke BC, İşcan M. The combined effects of metal carcinogens (cadmium and nickel) on DNA damage in rat tissues (abst). *WIEC-INEC biannual meeting, Bursa, 1995: 16.*
44. Cross C. Oxygen radicals and human disease. *Ann of Int Med* 1987; 107:526-45.
45. Wilkinson GS. Gastric cancer in New Mexico counties with significant deposit of uranium. *Arch Dis Child* 1985; 40(6):307-12.
46. Armijo R, Gonzales A, Orellana M, Coulson AH, et al. Epidemiology of gastric cancer in Chile: Nitrate exposures and stomach cancer frequency. *Folia Endocrinol* 1981; 10(1):57-62.
47. Ercan T, Fujitani T, Matsuda JI, Notsu K, et al. Doğu Anadolu ve Güney Doğu Anadolu'da neojen-kuvaterner volkanitlerine ilişkin yeni jeokimyasal, radyometrik ve izotonik verilerin yorumu. *MTA Dergisi* 1990; 110:143-65.
48. Yüksel A. Tatvan civarı. Uranyum jeokimyası raporu. *MTA Raporu* 1979 Ankara.