

Üst sindirim sistemi kanserlerinde diyet ve çevresel faktörlerin rolü: Doğu Anadolu gerçeği

Prof. Dr. M. Kürşad Türkdoğan



1957 yılında Bursa'da doğdu. Ortaöğrenimini Galatasaray Lisesi'nde tamamladı. 1982 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 1989'da İç Hastalıkları Uzmanı oldu. Akademik kariyerini İstanbul, Yüzüncü Yıl ve Hacettepe Üniversitelerinde sürdürdü. Van yöresinin Türkiye'de üst gastrointestinal kanserlerin endemik olarak en yüksek oranda görülen bölgesi olması nedeniyle etyolojik risk faktörlerini (ekolojik, diyet vb.) araştıran projeler ve çeşitli çalışmaları planladı. Türk Gastroenteroloji, Karaciğer Araştırmaları, İnflamatuvar Barsak Hastalıkları ve Hepatobilyopankreatoloji derneklerinin üyesidir. Doğu ve Güney Doğu Anadolu Gastroenteroloji kongreleri organizasyonunda yer alan Dr. Türkdoğan, halen Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğretim üyesidir.

Üst gastrointestinal (Gİ) sistem (mide ve özofagus) kanserleri (CA) tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünyada yıllık toplam CA ölümleri 6 milyon 200 bin, mide ve özofagus (yemek borusu) CA'ne bağlı yıllık ölümler ise 1 milyon (toplam CA ölümlerinin 1/6'sı) olarak bildirilmiştir. Bu ölümlerin yaklaşık 650 bini mide CA'ne, 350 bini ise özofagus CA'ne bağlıdır ve mide CA dünyada CA ölümlerinin 2. sıkk nedenidir. Gİ CA'lar içinde mide CA 1. sıklıkta, özofagus CA ise 3. sıklıktadır.⁽¹⁻³⁾ Mide ve özofagus CA az gelişmiş Asya, Güney Afrika, Latin Amerika ülkeleri ve bazı Doğu Avrupa ülkelerinde yüksek oranda görülmektedir. Uzak Doğu Asya'dan Batı Asya'ya uzanan ve ağaç örtüsünden fakir, yüksek dağlık bir coğrafyada sosyoekonomik düzeyi düşük toplamları içine alan geniş bir üst Gİ CA kuşağı söz konusudur ve ülkemizin Doğu Anadolu Bölgesi de bu CA kuşağında yer almaktadır. Mide ve özofagus CA'leri ülkemizin Doğu Anadolu bölgesinde (Van, Erzurum vs. komşu iller) en sık görülen ve yüksek oranda ölüme neden olan kanserlerdir. Van yöresinde erkeklerde mide CA birinci, özofagus CA beşinci; kadınlarda ise özofagus CA birinci, mide CA ikinci sıradadır.^(4, 5) Van yöresinde özofagus ve mide

CA'lerinin toplam endoskopik prevalansı, araştırmamızda % 13,5 (% 6 ve % 7,5) bulunmuştur ve her 7 üst endoskopinin birinde mide veya özofagus CA teşhis edilmektedir. Bu sonuçlar Türkiye'de en yüksek değerlerdir ve Van yöresinde özofagus ve mide CA'lerinin toplumdaki prevalansının 40/100 bin-50/100 bin olduğunu düşündürmektedir.⁽⁶⁾ Erzurum'da da benzer olarak üst Gİ CA'lerin toplam endoskopik prevalansı % 10 (% 4 ve % 6) düzeyindedir.⁽⁷⁾ Diyarbakır, Şanlıurfa, Malatya, Elazığ gibi diğer yakın illerde ise üst Gİ CA'lerin toplam endoskopik prevalansı % 2'yi geçmemektedir. Türkiye'nin diğer bölgelerinde de bu prevalans % 1-2 düzeyindedir.⁽⁸⁾ Bu bulgular, Doğu Anadolu'da özofagus ve mide CA'lerinin diğer bölgelere göre 5-6 kat daha sık olduğunu göstermektedir. Bu yüksek prevalans nedeniyle bölgede başlıca diyet ve çevre ile ilgili risk faktörlerinin araştırılması oldukça önem kazanmaktadır. Biz bu bölgesel risk faktörlerini "**T faktörleri**" olarak adlandırmaktayız (Tablo-1).

1. Tütsüleme, tezek ve tandır

Doğu Anadolu'da üst Gİ CA'li hastaların yaklaşık % 90'ı sosyoekonomik düzeyin ve sağlıklı yaşam standartlarının düşük olduğu kırsal kesimde yaşamakta ve eğitim düzeyleri de belirgin düşük

bulunmaktadır. Özellikle kırsal kesimde yiyeceklerin tezek yakılarak kapalı tandır ortamında tütsüleme ile pişirilmesi oldukça yaygındır ve üst Gİ CA'li hastaların % 99'u bu şekilde beslenmektedir (kontrol: % 45, p:<0.001). Van yöresinde özofagus kanserleri özellikle kırsal kesimde kadınlarda erkeklere göre 1,5 kat daha sıktır. Bu kadınlar yıllar boyunca küçük yaşlardan itibaren tezek yakarak kapalı ve dumanlı tandır ortamında yiyecekleri pişirmekte fakat sigara içme alışkanlıkları genellikle bulunmamaktadır.⁽⁹⁾ Dünya literatüründe de son yıllarda bu önemli risk faktörü üzerinde durulmuştur. İzlanda'da da mide CA'nin endemik olduğu kırsal kesimlerde

Tablo 1: Doğu Anadolu bölgesinde üst Gİ CA'de diyet ve ekolojik ("T") risk faktörleri:

- Tütsüleme, tezek ve tandır (PAH, HAA)
- Tuzlu besinler (Nitrat, nitrit, NiTZ)
- Tütün (sigara: 10 yıl ve üstü, günde 1 paket ve fazla)
- Tea (sıcak "kırtlama" çay, 15 yıl ve 15 bardak/gün)
- Toksin (mantar): Aflatoksin vs.
- Toprak, su ve besinlerde ağır madenler ve radyoaktivite
- Temizlik (el, diş vs. hijyen) yetersizliği:
- Fekal-oral bulaşma (H.pylori vs. karsinojenler)
- Ağız içi bakteriler (Nitrit, NiTZ)



balık vs. yiyeceklerin hayvan atıklarıyla yakılarak pişirilmesi sonucu bu besinlerde benzopyrene gibi kanserojen polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH)'in anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir.⁽⁹⁾ PAH yüksek ateşle uzun süreli yakılarak pişirilen etli besinlerin dumanla temas eden yüzeylerinde ortaya çıkmaktadır.⁽¹⁰⁾ Bu şekilde pişirilen bir biftek dilimindeki PAH oranının 600 sigaranın dumanındaki PAH oranına eşit olduğu bildirilmiştir.⁽¹¹⁾ Ayrıca etli besinlerin yüksek ateşte uzun süreli yakılması sonucu çizgili kas yapısındaki kreatin ve aminoasitlerden heterosiklik aromatik aminler -imidazolin türevleri-(HAA) açığa çıkmaktadır. HAA'lerin Gİ CA'ler yanında meme ve prostat CA'lerine neden olabileceği bildirilmiştir.⁽¹²⁾ Mide CA dokularında, hastaların periferik lökosit ve idrarlarında PAH-DNA bileşikleri ve HAA metabolitlerinin arttığı gözlenmiştir.⁽¹³⁾ Van yöresinde tezekle pişirilen et ve ekmek numunelerinde benzopyrene ve benzantracene düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$).⁽¹⁴⁾

2. Tuzlu beslenme

Tuzlu besinlerle nitratlı bileşiklerin alınması ve bunların organizmada nitrit ve karsinojen nitrozaminlere (NİTZ) dönüşme riski söz konusudur. Normalde, nitrat ve nitritli bileşiklerin ince bağırsaklar ve tükürük salgısı arasında bir dolaşımı (enterosalivary circulation) söz konusudur. Nitratlar ağız içi ve mide ortamında bakteriyel çoğalma sonucu yüksek pH'de nitritlere indirgenmekte ve nitritlerde aminlerle birleşerek nitrozaminlere dönüşmektedir. Midedeki nitrit düzeyinin % 80'i ağız içi bakteriyel çoğalmaya bağlı gelişen nitritlerden kaynaklanmaktadır. Endemik mide CA bölgelerinde hastaların tükürük salgılarında nitrat ve nitrit düzeyleri yüksek bulunmuştur.^(15, 16) Salamura besinler, tuzlanmış balık ve kırsal kesimlerde kuyular, nitrat ve nitritlerin önemli kaynak-

larıdır ve epidemiyolojik çalışmalarda bu tip besinlerin kullanımı ile üst Gİ CA'ler arasında yakın ilişki bulunmuştur.^(17, 18) Tuzlu diyet verilen ratlerde mide mukoza biyopsilerin de lipid peroksidasyon ürünleri (malondialdehide vs) artmıştır ve karsinogenezde önemli rol oynamaktadır.⁽¹⁹⁾ Ayrıca, tuzlu diyet midede Helicobacter pylori (Hp) kolonizasyonu ve premalign lezyonların (atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi) gelişimini artırmaktadır. Diyetle yüksek oranda tuz alımının mide CA riskini 2 kat artırdığı bildirilmiştir.^(3,20) Van yöresinde mahalli yiyecekler (otlu peynir, tezekte pişen ekmek) ve kırsal içme suyunda nitrat ve nitrit düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca, Van gölü çevresinde bazı yerleşim merkezlerinde göl balığı tuzlanarak yenmekte ve üst Gİ CA'li hastaların %71'i tuzlu beslenmektedir. (kontrol: % 18, $p < 0.02$).^(6,21)

3. Tütün (tobacco, sigara)

Birçok epidemiyolojik araştırma, sigaranın üst Gİ CA'ler ve diğer organ CA'lerinin gelişmesindeki önemli rolünü ortaya koymuştur. Sigara tüm dünyada CA ölümlerinin en az % 30'dan sorumludur ve bir tek sigaranın içinde en az 4 bin toksinin (PAH, NİTZ, vb.) varlığı ortaya konmuştur. Sigara özofagus skuamöz h.li CA riskini 5-10 kat, adenoCA riskini ise 2 kat artırmaktadır. Birlikte yüksek oranda alkol ve sigara alımı özofagus CA riskini 100 kat artırmaktadır. Alkol ve sigarada nitrozaminler yüksek oranda bulunmaktadır.⁽²²⁾ Benzer şekilde sigara, mide CA riskini 2 kat artırmaktadır. Alkol ve sigaranın birlikte uzun yıllar ve yüksek oranda alınması proksimal mide CA riskini de önemli ölçüde artırmaktadır.⁽³⁾ Van yöresinde üst Gİ CA'li hastaların % 58'i 10 yıl veya daha uzun süre günde 1 paket veya daha fazla sigara içmektedir (kontrol: %32, $p < 0.04$).⁽⁶⁾

Doğu Anadolu'da üst Gİ CA'li hastaların yaklaşık % 90'ı kırsal kesimde yaşamaktadır. Özellikle kırsal kesimde yiyeceklerin tezek yakılarak kapalı tandır ortamında tütsüleme ile pişirilmesi oldukça yaygındır ve üst Gİ CA'li hastaların % 99'u bu şekilde beslenmektedir.

4. Tea (sıcak "kırtlama" çay)

Doğu Anadolu'da soğuk iklimde çayın sıcak, şeker karıştırılmadan (kırtlama) içilmesi yaygın bir alışkanlıktır. Dünya literatüründe, özellikle Asya üst Gİ CA kuşağında soğuk iklimli ve yüksek rakımlı ülkelerde sıcak içecek ve beslenme alışkanlığı özofagus CA'nin etyolojisinde önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir.⁽²²⁾ Sıcak içecek ve besinlerin özofagus mukozasında uzun süreli irritasyonu karsinogenezde rol oynayabilir. Van yöresinde üst Gİ CA (özellikle özofagus CA)'li hastaların % 82'i günde 15 bardak veya fazla «kırtlama» çayı 15 yıl veya daha uzun süre içmektedir (kontrol: %26, $p < 0.001$). Sigara alışkanlığı yanında sıcak çay alışkanlığı da önemli bir risk faktörü olarak görünmektedir.^(4, 6)

5. Toksinler (Mantar)

Mikotoksinler (aflatoksin, fumonisin vb.) Gİ ve hepatoselüler CA'lerde risk faktörü kabul edilmiştir. Aflatoksin ve fumonisin mısır, yer fıstığı vs. tahılgillerin

soğuk hava deposu olmayan sağlıklı ortamda bekletilmesi sonucu üreyen mantarlardan (*Aspergillus flavus*, *Fusarium moniliforme*) açığa çıkarlar. Endemik hepatoselüler CA bölgelerinde hastalarda aflatoksine bağlı DNA mutasyonları gösterilmiştir.⁽²³⁾ Çin'de endemik üst GI CA bölgesi Linxian'da tahıllarda (özellikle mısırdan) fumonis ve nitrozamin artışı bulunmuştur.⁽²⁾ Van'da süt ve süt ürünlerinde aflatoxin M1 düzeyi yüksek bulunmuş ve hayvan yemlerinden süte geçiş üzerinde durulmuştur.⁽²⁴⁾ Yörede üst GI CA'li hastaların günlük diyetinde tahılgiller tüketiminin fazla olduğu (%81) belirlenmiştir (kontrol: %43; p<0.001).⁽⁶⁾

6. Temizlik (el, dış vs. hijyen yetersizliği)

Mide ve özofagus CA'lerinin sık görüldüğü sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda hijyen kurallarına uyum genellikle kötüdür. Hp gibi karsinogen bakterilerin fekal-oral yolla bulaşması yanında, çevre kirliliği ile ilişkili çeşitli karsinogenlerin el hijyenine uyulmaması sonucu oral yolla alınması söz konusudur. Ayrıca, ağız ve dış hijyeni iyi olmayan kişilerde ağız içinde bakteriyel floranın artışı ve nitratlardan nitrit ve nitrozaminlerin oluşma riski söz konusudur. Midedeki nitritlerin önemli bir kısmının (% 80) kaynağı ağız içinde açığa çıkan ve tükürük salgısı ile ince bağırsaklar arasında bir dolaşıma giren nitritlerdir. Van yöresinde üst GI CA'li hastaların hem el ve tuvalet hijyeni, hem de ağız-dış hijyeni oldukça yetersizdir. Kırsal kesimde çoğunlukla kanalizasyon sistemi bulunmamakta ve birçok evde tuvalet yer almamaktadır. Hastaların sadece % 7'si günlük düzenli diş fırçası kullanmaktadır (kontrol:%73, p<0.001).⁽⁶⁾

7. Toprak ve su

Asya üst GI CA kuşağı ve Güney Amerika'da endemik mide CA bölgelerinde coğrafi yapı genellikle yüksek dağlık ve yeşil ağaç örtüsünden fakir bir özellik göstermektedir. Normalde, yeşil ağaçtan zengin toprak yapısında ağaç köklerinde humus ve diğer organik asitler bol bulunmakta ve ağır metaller vs. toksik maddelerle bağlanarak bunların tahıl ürünleri ve sebzelere geçişini önlemektedir. Yeşil ağaç örtüsü fakir ve volkanik arazi yapısı olan bölgelerde topraktaki ağır metaller, radyoaktif elementler vb. karsinogenik maddelerin tahıl ürünleri ve sebzelere geçiş riski söz konusudur.⁽²⁵⁾

Van yöresi ve Doğu Anadolu bölgesi genellikle yüksek dağlık ve yeşil ağaç örtüsünden fakir, volkanik arazi yapısı özelliği göstermektedir. Endemik CA bölgelerinde toprak ve suda ağır metaller ve radyoaktivitenin yüksek, selenyum ve çinko gibi antioksidan eser elementlerin ise düşük olduğu gözlenmiştir.⁽²⁶⁻²⁸⁾ Van

Tablo 2: Üst GI CA'li hastaların beslenme özellikleri

Gruplar	Tezek-Tandır B (%)	Tuzlu B (%)	Yağlı B (%)	Kırsal içme suyu (%)	Sıcak Çay (%)	Sebze-Meyve (%)	Tahılgiller (%)
Üst GI CA	99*	71**	95*	87*	82*	32*	81*
Kontrol	45	18	40	4	26	84	43

B: Besinler. *p< 0.001, **p< 0.002 (Chi-square)

Tablo 3: Üst GI CA'li hastaların epidemiyolojik özellikleri

Gruplar	Kırsal Yerleşim (%)	Düşük Eğitim (%)	Geniş Aile (%)	Sigara (%)	Hijyen (Dış) (%)	Buzdolabı (%)	Hp (%)
Üst GI CA	87*	84*	56**	58*	7*	30*	57NS
Kontrol	47	40	47	32	73	86	60

*p< 0.001, **p< 0.04; NS: p>0.05 (Chi-square)

yöresinde volkanik arazi yapısında toprak ve toprak ürünlerinde ağır metallerin (Co, Cd, Pb, Mn, Ni, Cu) normal standartlara göre 3,5-540 kat yüksek, çinkonun ise 40 kat düşük olduğu tespit edilmiştir.⁽²⁹⁾ Ayrıca yörede Süphan Dağı çevresinde uranyum düzeyi yüksek, selenyum düzeyi düşük ve Van Gölü'nde uranyum düzeyi yüksek bulunmuştur.^(30,31) Van yöresinde özellikle kırsal kesimde üst GI CA'li hastalar yüksek oranda (% 87) kuyu suyu kullanmakta (kontrol:%42, p<0.001) ve bu sularla bakteriyel kontaminasyona bağlı olarak nitrit düzeyleri yüksek bulunmaktadır.^(6, 32) *Helicobacter pylori* (Hp) enfeksiyonu vs. karsinogenlerin kuyu suyu ile bulaşma riski yüksektir. Ayrıca uzun yıllardan beri şehirde içme suyu borularının asbest yapılı olması da diğer önemli bir risk faktörüdür. Araştırmalarda mide CA'li hastaların otopsi incelemelerinde dokuda asbest düzeyinin arttığı gözlenmiştir.^(33, 34)

8. Sebze ve meyveden fakir beslenme

Sebze ve meyvelerde zengin oranda antioksidan vitaminler (A,C, E vb.), mineraller (selenyum, çinko, molibden vb.) ve diğer antikarsinogen bileşikler (flavonoidler, fenoller, ellagic asit, dialiyli sulfid vs.) bulunmaktadır. Bu antioksidan bileşikler karsinogenlere bağlı DNA'nın oksidatif hasarını ve mutasyonel değişiklikleri önlerler. Birçok epidemiyolojik araştırma, sebze ve meyveden zengin beslenen toplumlarda CA prevalansının düşük olduğunu, sebze ve meyveden fakir beslenmenin ise CA riskini artırdığını ortaya koymuştur. Ayrıca, askorbik asitten zengin diyetin mide CA riskini % 30 -50 azalttığı bildirilmiştir.^(3, 35, 36, 37)

Van yöresinde özellikle kırsal kesimde halkın sebze ve meyve ile beslenmesi oldukça yetersizdir ve üst GI CA'li hastaların sadece % 32'si günlük diyetinde sebze veya meyve almaktadır (kontrol: % 84, p<0.001). Bunun yanında üst GI CA'lı hastaların CA dokularında A ve E vitamin düzeyleri anlamlı derecede

düşük bulunmuştur.^(6, 38) Buzdolabı ve soğuk hava depolarının kullanımının yaygınlaşması ile mide CA sıklığının giderek azaldığı bildirilmiştir. Böylelikle birçok gıda maddesi sağlıklı ortamda saklanmakta ve çeşitli karsinogen toksinlerin (aflatoxin, fumonis vs.) açığa çıkması önlenmektedir. Bunun yanında gıdaların tuzlanarak saklanması önlenmekte ve sebze ve meyvelerin taze olarak yenilmesi sağlanmaktadır.⁽³⁹⁾ Van yöresinde özellikle kırsal kesimde üst GI CA'li hastaların sadece % 30'unun evinde buzdolabı bulunmaktadır (kontrol: %86, p<0.001).⁽⁶⁾

9. *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori (Hp) enfeksiyonu tüm dünyada mide CA'nin etyolojisinde önemli bir risk faktörü olarak bildirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Hp'yi 1. sınıf gastrik karsinogen kabul etmiştir.⁽³⁾ Hp enfeksiyonu mide CA'de %60-90, MALT lenfomalarında ise % 92 düzeyindedir. İntestinal tip mide CA'de Hp enfeksiyonu % 90, diffüz tipte ise % 32 oranında bulunmuştur. Hp enfeksiyonunun 10 yıldan uzun sürmesi ve CagA pozitifliği kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve distal mide adenoCA gelişme riskini en az 3 kat artırmaktadır.^(39, 40) Çin'de endemik mide CA bölgelerinde 3-12 yaş çocuklarda Hp prevalansı endemik olmayan bölgelerdeki çocuklara göre 3 kat daha yüksek ve CagA pozitifliği %88 oranında bulunmuştur.⁽⁴¹⁾ Bununla birlikte, Hp enfeksiyonu varlığında özofagus CA gelişme riskinin ise artmadığı bildirilmiştir.⁽²²⁾ Ülkemizde de mide CA'li ve Hp pozitif hastalarda CagA pozitifliği anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.⁽⁴²⁾ Van yöresinde mide CA'de Hp enfeksiyonu histopatoloji, üreaz ve seroloji yöntemleri ile genel topluma göre anlamlı derecede yüksek bulunmamıştır (%57 vs. kontrol: %60; p>0.05). Bunun nedeni Hp enfeksiyonunun genel toplumda da yaygın bulunmasıdır. Özellikle kırsal kesimde kuyu sularının içilmesi, gıda sanitasyonuna ve hijyen kurallarına

uyulmaması enfeksiyonun bulaşmasında önemli etkenlerdir. Bunun yanında, Van yöresinde Hp pozitif mide CA'li hastaların serumunda, nitrat ve nitrit düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (6, 43) Van yöresinde üst Gi CA'lerin etyolojisinde yer alan besinlerle ilgili risk faktörleri Tablo 2'de, epidemiyolojik ve çevresel risk faktörleri ise Tablo 3'de gösterilmiştir.

Doğu Anadolu Bölgesi'nde Elazığ ve Erzurum yörelerinde de tezek ve tandır kullanımı, hayvani yağ, kızartma, tuzlu besinler ve büyük baş hayvan etinin sık tüketimi, sebze ve meyvenin az yenilmesi, «kırtlama» sıcak çay ve sigara alışkanlığı, kırsal suyun içilmesi, hijyen kurallarına uyulmaması, sosyoekonomik ve eğitim düzeyinin düşüklüğü, buzdolabının yetersiz kullanımı ve Hp enfeksiyonunun yaygınlığı (% 70-75) gibi faktörler Van yöresine benzer olarak üst Gi CA'lerin etyolojisinde önemli rol oynamaktadır. (46, 47, 48)

Sonuç olarak, Asya üst Gi CA kuşağında yer alan Doğu Anadolu Bölgesi'nde diyet ve ekolojik şartlar başta olmak üzere birçok faktör, mide ve özofagus CA'lerinin gelişmesinde rol oynamaktadır. Bu nedenle, yüksek oranda ölümlere neden olan bu kanserlerin önlenmesi açısından özellikle kırsal kesimde halkın eğitimi ve sosyoekonomik düzeyin yükseltilmesi, sağlıklı beslenme ve yaşam standartlarının sağlanması, hijyen kurallarına uyulması ve Hp enfeksiyonunun tedavisi hayati önem kazanmaktadır.

Kaynaklar

1. IDCA, *The international digestive cancer alliance. World Gastroenterology news.* 2003; 1:23-25.
2. Ginsberg G, Fleischer D: *Esophageal Tumors. In: Gastrointestinal and Liver Disease. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds.). WB Saunders company, Philadelphia 2002; 1: 647-6 1.*
3. Houghton JM, Wang TC. *Tumors of the stomach. in: Gastrointestinal and Liver Disease. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds.). WB Saunders company, Philadelphia 2007; 1: 1139-70.*
4. Turkdogan M.K, Akman N, Tuncer I, Dilek F.H et al. *The high prevalence of esophageal and gastric cancers in Eastern Turkey. Med. Biol. Environn.*1998;26 (1),79-84.
5. Kosem M, Ugras S, Ozen S, Bayram I ve ark. *Van Gölü Havzasında Kanseri Sıklığı ve Dağılımı. Çukurova Tıp Fak. Dergisi.* 2001;26:30-36.
6. Turkdogan M.K, Akman N, Tuncer I, Uygan I, Kosem M et al. *Epidemiological and clinical aspects of endemic upper gastrointestinal (Esophageal and Gastric j cancers in Van region of Eastern Turkey. Hepato-Gastroenterology 2005;52:496-500.*
7. Koruk M, Polat G, Onuk MD, Yılmaz A. *Erzurum yöresinde üst gastrointestinal endoskopi sonuçları. Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi* 1999; 31: 117-20.
8. Türkdöğän M.K. *Türkiyenin doğusunda üst gastrointestinal kanserlerin epidemiyolojik ve klinik değerlendirilmesi. 1. Doğu-Güneydoğu Anadolu Hepato-Gastroenteroloji Sempozyumu, Diyarbakır, 2001.*
9. Thorsteinnsson T, Thordarson G: *Polycyclic hydrocarbons in singled food in Iceland. Cancer,* 1968;21:390-92.
10. Kazerouni N, Sinha R, Che-Han Hsu, Greenberg A, Rothman N. *Erratum to "Analysis of 200 food items for benzo(a)pyrene and estimation of its intake in an epidemiologic study". Food and Chemical Toxicology 2001;39: 423-36.* 11. Lijinsky W, Ross AE. *Production of carcinogenic polynuclear hydrocarbons in the cooking of food. Food Cosmet Toxicol* 1967;5: 343-47.
12. Sugimura T. *Nutrition and dietary carcinogens. Carcinogenesis* 2000;21: 387-95.
13. Lee BM, Jang JJ, Kim HS. *Benzo[a]pyrene diol-epoxide-I-DNA and oxidative DNA adducts associated with gastric adenocarcinoma. Cancer Lett* 1998; 125: 61-68.
14. Turkdogan M.K, Dagoglu G, Akman N, Alisarli M et al. *Dietary benzo(a)pyrene and 1,2-benzanthracene levels in endemic upper gastrointestinal (esophageal and gastric) cancer region of Turkey. J of Nutr and Environ Med* 2003;13(2): 103-108.
15. Boland C.R, Scheiman J.M. *Tumours of the stomach. In: Yamada T, Alpers DH (eds). Textbook of Gastroenterology 1996; 1:1494-1523.*
16. Tannenbaum SR, Sinskey AJ, Weisman M. *Nitrite in human saliva: its possible relationship to nitrosamine formation. J Natl Cancer Inst* 1974;53:79-84.
17. 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 county, China. Eur J Cancer Prev* 1992; 1:437-43.
18. Ghadirian P, Ekoe JM, Thoeuz JP. *Food habits and esophageal cancer: an overview. Cancer Detect Prev* 1992;16:163-68.
19. Takahashi M, Furukawa F, Okamiya H, Shinoda K. *Lipid peroxidation as a biological marker of mucosal changes in the stomach. J in Vitro Fert Embryo Transf* 1990; Feb.Spec:293-98.
20. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Nagano K. *Ammonia: a possible promoter in H.pylori related gastric carcinogenesis. Cancer Lett.* 1992;65:15-18.
21. Turkdogan MK, Testereci H, Akman N, Kahraman T et al.: *Dietary nitrate and nitrite levels in endemic upper gastrointestinal (esophageal and gastric) cancer region of Turkey. Turk J Gastroenterol* 2003;14(1):50-53.
22. Schrupp D, Altorki NS. *Cancer of the Esophagus. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA(eds): Cancer, Principles and Practice of Oncology 2001: 1051-91.*
23. Wang JS, Groopman JD. *DNA damage by mycotoxins. Mutat Res.* 1999;424(1-2): 167-81.
24. Bakuci I: *Aflatoxin M1 production in milk and dairy products (Doctoral thesis). Yuzuncu Yil University, Agricultural Faculty, Department of Food Engineering.* 1995, Van, Turkey.
25. Bergmann W. *Various heavy metals. In: Bergmann W (ed). Nutritional disorders of plants* 1992: 303-16.
26. Wilkinson GS. *Gastric cancer in New Mexico counties with significant deposit of uranium. Arch. Dis.Child.*1985; 40(6): 307-12.
27. Rheeder JP, Marasas WF, Farina MP, Thompson GR. *Soil fertility factors in relation to esophageal cancer risk areas in Transkei, Southern Africa. Eur J Cancer Prev* 1994; 31: 49-56.
28. Fleet JC. *Dietary selenium repletion may reduce cancer incidence in people at high risk who live in areas with low soil selenium. Nutr Rev* 1997; 55(7):277-79.
29. Turkdogan MK, Kilicel F, Kara K, et al: *Heavy metals in soil, vegetables and fruits in the endemic upper gastrointestinal cancer region of Turkey. Environ Toxicol and Pharmacol* 2003,13: 175-79.
30. Ercan T: *Interpretation of new geochemical, radiometric and isotopic findings related to quaternary volcanites in Eastern and South Eastern Anatolia. J of MTA* 1990 ; 110:143-65.
31. Yuksel A: *Geochemical report of uranium in Tatvan. Report of MTA, 1979 Ankara, Turkey.*
32. Dagoglu G, Bildik A, Aksoy A: *Nitrate and nitrite levels in waters in Van region. J. Health Sciences of Firat University.* 1995;9:240-44.
33. Kishimoto T: *Intensity of exposure to asbestos in metropolitan Kure city as estimated by autopsied cases. Bull.Mem.Soc.Chir. Paris.*1992;69:2598-2602.
34. Kishimoto T. *A case of triple malignancies (gastric cancer, lung cancer and malignant pleural mesothelioma) after asbestos exposure. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2003;(4):304-9.
35. Chainani-Wu N. *Diet and oral, pharyngeal, and esophageal cancer. Nutr cancer.*2002;44(2):104-26.
36. Sauvaget C, Nagano J, Hayashi M, Spencer E et al. *Vegetables and fruit intake and cancer mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. Br J Cancer.* 2003;88(5):689-94.
37. Serafini M, Bellocco R, Wolk A, Ekstrom AM. *Total antioxidant potential of fruits and vegetables and risk of gastric cancer. Gastroenterology* 2002;123(4): 985-91.
38. Turkdogan MK, Testereci H, Kahraman T et al. *Mide ve özofagus kanserinde serum ve dokuda A ve E vitamini düzeyleri. Turk Gastroenteroloji dergisi* 1996;7: 327-30.
39. Karpeh MS, Kelsen DP. *Cancer of the Stomach. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer, Principles and Practice of Oncology 2001: 1092- 1125.*
40. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N et al. *Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med.* 2001; 345 (11): 829-32.
41. You WC, Zhang L, Pan KF, Jiang J et al. *Helicobacter pylori prevalence and CagA status among children in two counties of China with high and low risks of gastric cancer. Ann. Epidemiol* 2001;(8):543-46.
42. Gurbuz AK, Ozel AM, Yazgan Y, Gunay A et al. *Seropositivily against Helicobacter pylori CagA in Turkish gastric cancer patients. J Clin Gastroenterol.* 2001, 33 (5):389-92.
43. Turkdogan M.K, Testereci H, Kahraman T., Dilek F, Akman E. *Mide ve Özofagus Kanselerinde Nitrik Oksit Oksidasyon Ürünleri Ve Helicobacter Pylori. Türk Gastroenteroloji Dergisi* 1999; 10(3):193-96.
44. Blot WJ, Mclaughlin JK. *The changing epidemiology of esophageal cancer. Semin Oncol.*1999; 26 (5 Suppl 15): 2-8.
45. Chow WH, Blot WJ, Vaughan TL, Risch HA et al. *Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. J Natl Cancer Inst.* 1998;90(2): 150-55.
46. Bahçecioğlu IH. *Doğu Anadolu Gastroenteroloji Sempozyumu, Erzurum 2003, (sözlü verileri).*
47. Okcu N, Dursun H, Yılmaz O, Gundogdu C et al. *The clinical, endoscopic and histopathologic features of stomach cancer in recent ten years in north east of Turkey. Hepato-Gastroenterol* 2002;49 (Suppl II): P292.
48. Onuk MD, Oztupuz A, Memik F. *Risk Factors For Esophageal Cancer in Eastern Anatolia. Hepatogastroenterology.* 2002;47:1290.