

Mide Kanseri ve Diyet Arasındaki İlişkiler

Nihat AKBAYIR

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

Yaklaşık yirmi yıl öncesine kadar, mide kanseri dünyada görülen en yaygın kanser türü iken şimdi, akciğer kanserinden sonra ikinci sıraya gerilemiş ve mortalite oranları tüm batı ülkelerinde düşmeye başlamıştır. Günümüzde mide kanseri Asya'da, Avrupa veya Kuzey Amerika'dan daha sıklıkla görülmektedir (1-3). Son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde uygulanan diyet değişikliklerinin, mide kanseri insidansı ve mortalitesinde belirgin olarak izlenen azalmadan sorumlu tutulabileceği ve böylece diyetin bu hastalığın etyolojisinde önemli olabileceği düşünülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, diyetteki çeşitli gıda ve maddelerin mide kanserinde olumlu veya olumsuz anlamda risk faktörü olarak rol oynayabileceğini göstermiştir. Tablo 1'de mide kanseri riskini artıran ve azaltan diyet öğeleri ve maddeler gösterilmektedir.

SEBZE VE MEYVELER

Mide kanseri insidansındaki gerileme, buzdolaplarının yaygın kullanımı ve buna koşut olarak taze sebze, meyve tüketiminin artması ve tuzlanmış yiyeceklerin alımının azalmasıyla birliktelik göstermektedir (4, 5). Yiyecekleri tuzlayarak korumak yerine soğutucularda saklama yöntemlerinin rutin kullanıma girmesi sonucu yıl boyu taze sebze ve meyve olanağının sağlanması ve diyetlerde tuzlanmış gıda oranının azalması, mide kanseri riskindeki azalmadan sorumlu etkenler arasında yer almaktadır (2). Düşük sıcaklıklar, taze gıdaların bakteriyel, fungal ve diğer etkenlerle bulaşma oranını düşürmekte ve nitritlerin bakteriler tarafından oluşturulmasını azaltmaktadır.

Taze meyve ve çiğ sebzelerin sık tüketiminin, mide kanseri gelişimine karşı koruyucu bir etki gösterdi-

Tablo 1. Diyette bulunan çeşitli gıdaların, vitaminlerin, mikrobesein öğelerinin ve diğer maddelerin mide kanseri üzerindeki etkileri

Mide kanserine karşı koruyucu etkisi olanlar	Mide kanseri riskini arttıranlar
Sebze ve meyveler	Tuz
Antioksidanlar (C vitamini, beta-karoten, alfa-tokoferol, selenyum)	Nitratlar (Gıdalara koruyucu olarak eklenen katkı maddeleri, içme suları)
Yeşil çay, siyah çay (polifenoller)	Nitritler ve nitrozaminler (N-nitrozo türevleri)
Fermente olmayan soya (soya sütü, soya fasulyesi, soya tohumu)	Heterosiklik aminler (Yüksek ısıda pişirilmiş etler)
Taze balık (?)	Fermente soya (soya sosu, fermente soya fasulyesi)
	Küflenmiş buğdaygiller, tohumlar, çekirdek tohumları (Aflatoksin)
	Yağda kızartılmış gıdalar (?), yağlı yiyecekler (?), fazla miktarlarda kırmızı et alımı (?)

ği ve kanser riskinde %30-50 oranında bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (6-9). Hawaii'de yaşayan yaklaşık 12.000 Japon hastanın katıldığı bir prospektif çalışmada, haftada 7 veya daha fazla kez meyve tüketenlerde risk oranının 0.6 olduğu bulunmuştur (10). Taze meyve ve sebzelerin koruyucu etkilerinin, içerdikleri antioksidan vitaminlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Özellikle koyu yeşil sebze ve meyveler (brokoli, ıspanak, maydanoz, dereotu, roka, kivi ve benzerleri) yüksek oranda C vitamini içermeleri, sarı renkli sebze ve meyveler (havuç, bal kabağı, patates, kayısı, kavun, şeftali ve benzerleri) ise A vitamini öncüsü olan beta-karotenden zengin olmaları ile güçlü antioksidan özellik taşımaktadırlar (2). Ayrıca C vitamini ve fenoller gibi fitokimyasallar içeren sebze ve meyvelerin diyetle yüksek miktarlarda alınması, nitritlerin nitrozaminlere dönüşümünü geciktirmektedir.

TUZ

Mide kanseri gelişiminde risk faktörü olduğu düşünülen bir diğer komponent, diyet içinde yüksek miktarda tuz bulunmasıdır (turşusu yapılmış, tuzlanmış gıdalar, soya sosu, kurutulmuş ve tuzlanmış et, balık). Diyetle birlikte aşırı miktarda tuz alınmasıyla mide kanseri gelişimi arasında bağlantı olduğu epidemiyolojik verilerle ortaya konulmuş olup, kontrollü çalışmalardan elde edilen ana sonuçlar, geleneksel olarak tuzla hazırlanmış et ve turşuların ve bizzat tuzun kendisinin mide kanseri gelişme riskini %50-80 oranında arttırdığını göstermektedir (4, 7). Yüksek miktarlarda tuz alınmasının, *H.pylori* enfeksiyonu varlığında insan ve hayvanlarda atrofik gastrit gelişme oranını arttırdığı, hayvan modellerinde N-nitrozo bileşikler içeren gıdaların mutajenik etkilerini potansiyelize ettiği ortaya konmuştur (11). Mideleri *H.pylori* ile kolonize edilen farelerin bir bölümünün tuzdan zengin bir diyetle beslendiği, ayrıca *H.pylori* ile enfekte olmayan kontrol grubunun da bir bölümüne yüksek miktarlarda tuz verildiği bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Enfeksiyon sonrası 16. haftada yüksek tuzlu diyetle beslenen farelerde normal diyetle beslenenlere kıyasla kolonize olan *H.pylori* sayısında anlamlı artış olduğu, korpusta parietal hücre sayısında azalmayla birlikte atrofik gastrit geliştiği gözlenmiştir. *H.pylori* ile enfekte olmayan ancak tuzdan zengin diyetle beslenen fareler gastrik pitlerde uzama ve parietal hücre zonunda azalmayla kendini gösteren atrofik gastrit özellikleri sergilemişlerdir. Bu çalışmayla, tuzun, gastrik epitel hücresi üzerinde *H.pylori* gibi

çevresel bir faktörden bağımsız bir şekilde bir karinogen gibi etki gösterdiği, yüksek oranda tuz içeren diyetlerde midedeki *H.pylori* kolonizasyonunun arttığı ve böylece tuz ile bu bakteri arasında sinerjik bir mekanizmanın işlediği sonuçlarına varılmıştır (12). Tuz alınmasıyla, nitratlar için bildirilmiş mide kanseri riskinin daha da arttığı gösterilmiştir. Fazla sayıda hastanın tuz ve nitrat alımlarının 24 saatlik idrardaki miktarlarının ölçülerek değerlendirildiği bir çalışmada, nitratların mide kanseri mortalitesi oranını arttırıcı etkisinin, daha yüksek idrar sodyum değerleriyle doğru orantı gösterdiği ve böylece diyetteki aşırı tuzun, mide kanseri oluşumunda bir predispozisyon yarattığı sonucuna varılmıştır (13).

Tuz, mide mukozası üzerinde doğrudan hasar verici ve inflamasyon oluşturan bir etki göstermektedir. Tuzun etki mekanizmasına ilişkin Tannenbaum ve arkadaşlarının teorisine göre, tuzdan zengin diyet altında gastrik epitel hücrelerinin replikasyon hızının arttığı ileri sürülmüş olup, sıçanlarda tuz alımı arttıkça hücrelerin mitotik aktivitelerinin de arttığı gösterilmiştir (14).

SOYALI GIDALAR

Soyanın içinde bol miktarda antioksidan özellikteki izoflavon bulunmakta olup, bu maddenin ayrıca antineoplastik (yeni damar oluşumunu önlemesi yoluyla) ve anti-östrojenik etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Ayrıca mide kanseri hücre dizileri üzerinde in-vitro olarak antiproliferatif etki göstermektedir (15). Soya içeren gıdalardan fermente olmayanların (soya sütü, soya fasulyesi, soya tohumu) mide kanseri gelişimine karşı gastrik mukozayı koruduğu, fermente olanların (soya sosu, fermente soya fasulyesi) ise kanser gelişme riskini arttırdığı savunulmaktadır. Ancak fermente olmayan soyalı yiyeceklerin aynı zamanda sebze kategorisinde kabul edilebileceği ve kemoprevansiyon etkisinin sebze özelliğinden kaynaklanabileceği, fermente olanların kanser risklerinin ise içerdikleri yüksek miktarlardaki tuz oranlarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (16).

KARSİNOJENİK/MUTAJENİK MADDELER

Heterosiklik aminler: Yüksek ısılarda pişirilen etlerde, çiğ etlerde bulunmayan bir takım kimyasal maddeler açığa çıkmaktadır. Sığır, domuz, tavuk, hindi ve balık etinde bulunan aminoasitlerle, kas yapısındaki bu etlerin içinde bulunan kreatinin

molekölü arasında, yüksek ısı altında kimyasal bir reaksiyon sonucunda heterosiklik aminler adı verilen ve 19 üyeden oluşan bir grup mutajen madde ortaya çıkmaktadır. Çeşitli ülkelerde yapılan araştırmalarda yüksek ısıda değişik pişirme tiplerinde kas eti içinde heterosiklik aminlerin oluştuğu gösterilmiş olup, mide kanseriyle pişirilmiş et tüketimi arasında bağlantı olduğu ortaya konmuştur. Mide kanseri riskinin haftada dört ya da daha sık sığır eti tüketenlerde, daha az tüketenlere kıyasla 2 kat arttığı gösterilmiştir (17-19). Ayrıca yağda kızartılmış ya da barbeküde pişirilmiş etlerin fazla miktarlarda yenmesi kolon, pankreas ve meme kanseri riskini arttırmaktadır. Heterosiklik aminlerin oluşumunu etkileyen 4 faktör vardır; gıdanın türü, pişirme yöntemi, pişirme ısı ve süresi. Yalnızca pişirilmiş kas etinde bulunan bu heterosiklik aminler, diğer protein kaynaklarının (süt, yumurta ve karaciğer gibi organ etlerinde) doğal ya da pişirilmiş hallerinde yoktur ya da çok az miktarlarda bulunurlar. Isı, heterosiklik aminlerin oluşumunda en önemli etkidir. Izgara yapmak, yağda kızartmak veya barbeküde pişirmek çok yüksek ısı gerektirdiğinden, en fazla miktarlarda heterosiklik amin oluşumu bu yöntemlerle pişirildiğinde ortaya çıkmaktadır. Isı 200 dereceden 250 dereceye yükseltildiğinde etin heterosiklik amin içeriğinin üç kat arttığı gözlenmiştir. Ayrıca pişirme süresi uzadıkça oluşacak amin miktarı da artış göstermektedir. Fırında ya da rosto tenceresinde pişirme daha düşük ısılarda gerçekleştiği için daha az miktarlarda bu aminler oluşmaktadır. Bu şekilde pişirilse de etten süzülerek oluşan et suyunun amin içeriğinin düşük olmadığı akıldan tutulmalıdır. Buğulama, güveçte pişirme ve kaynatma, 100 derece ya da altında gerçekleştiği için bu şekilde pişirmelerde oluşacak amin miktarları gözardı edilebilir düzeydedir. Etlerin pişirilmeden önce 2 dakika süreyle mikrodalgada fırında bekletilmesinin heterosiklik amin içeriğini %90 azalttığı bildirilmiştir (20). Ayrıca pişirme öncesinde etlerin, teriyaki sosu (soya sosu, susam yağı ve tohumu, portakal suyu, sarımsak, yeşil soğan, zencefil, bal) olarak isimlendirilen bir karışım içinde yumuşatılması, yine amin içeriklerini azaltacak bir yöntem olarak belirtilmektedir (21).

Nitratlar, nitritler ve nitrozaminler: Nitritler doğal rengi korumak ve botulismus toksinini önlemek amacıyla işlenmiş bir çok et ürününde katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Diyetle fazla miktarda nitrat varlığının etkileri ayrıntılı araştırılmıştır. Nitratlar, bakteriler veya makrofaflar tarafından nitritlere indirgendiğinde, diğer nitrojen içeren

maddelerle N-nitrozo bileşikleri oluşturmak üzere tepkimeye girebilirler (22). N-nitrozo bileşiklerinin de (nitrozaminler) mitojen ve karsinojen oldukları bilinmekte olup, bu bileşiklerin sıçanlarda mide kanserine neden oldukları gösterilmiştir (23). Ayrıca atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gelişmiş bir midede hipoasidite nedeniyle kolayca kolonize olabilecek anaerob bakteriler, nitrat ve nitritleri karsinojenik potansiyeli olan nitrozo bileşiklerine dönüştürebilirler (3, 24). Nitrat ve nitritler önceleri et, balık ve sebzeleri korumaya yönelik katkı maddesi olarak sıklıkla kullanılmaktayken, ABD ve diğer endüstrileşmiş toplumlarda besinlerdeki nitrat ve nitrit içeriği %75 oranında azalmıştır (3). Ayrıca içme sularında yüksek oranda nitrat bulunmasının gastrik kanser riskini arttırabileceği ileri sürülmüştür (2).

Bununla birlikte N-nitrozo türevlerine maruz kalma ile mide kanseri riski arasında bağlantı kurmaya yönelik çalışmalarda birbirleriyle çelişkili sonuçlar alınmıştır; bu da olasılıkla dışardan alınan nitrat yoğunluğu ile N-nitrozo bileşiklerinin in-vivo oluşan miktarları arasında korelasyon olması gerektiği gerçeğinden kaynaklanmaktadır (25, 26). Son olarak yaklaşık 121.000 Danimarka'lı hastanın 6.3 yıl izlendiği çok geniş bir prospektif çalışmada nitrat alımı ile mide kanseri riskinin artması olduğu gösterilememiştir (27). Kuramsal olarak nitratlar mide kanserinde karsinojen olarak rol alabilmelerine karşın, gastrik karsinogenez sürecinde diyetteki nitrat alımının önemi tam anlaşılmış değildir.

ANTIOKSİDANLAR VE MİKROBESİN ÖGELERİ (MİKRONUTRİENTLER)

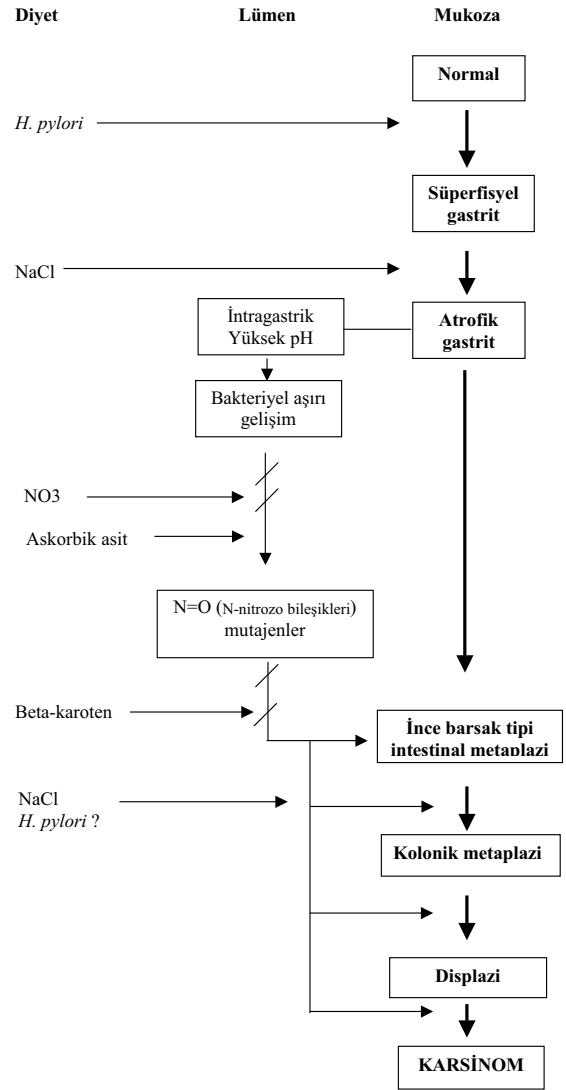
Doğanın ilginç bir ironisi olarak vücudun oksijenle ilgili metabolik süreçlerinde organizma için toksik olan bileşikler açığa çıkmaktadır. Serbest oksijen radikalleri veya reaktif oksijen metabolitleri olarak da isimlendirilen bu moleküller, hücrelerin yağ, protein ve DNA yapısına zarar verebilmektedir.

İşte antioksidanlar, bu bileşikleri nötralize ederek ya da ortamdan uzaklaştırarak, bu zararlı etkilerine karşı gelmektedir. Aralarında ön planda karotenoidler, vitamin C, vitamin E, ve polifenollerin sayılabileceği bu antioksidanlar, sebze ve meyvelerde bol miktarlarda bulunmaktadır. Beta-karoten yüzlerce farklı karoten içinde en bilineni olup, sarı ve turuncu renkli meyve, sebzeler ve yeşil yapraklı sebzeler zengin karoten kaynaklarıdır. Turunçgiller, çilek, yeşil biber, domates ve kivi C vitamininden zengin besin örneklerine, kabuklu yemişler,

tohumlar ve sebze yağları E vitamininden (alfa-tokoferol) zengin gıdalara örnek verilebilir. Bol miktarda flavanoid içeren polifenoller de elma, etli kabuksuz meyveler, çay, soğan ve turunçgillerde bulunmaktadır. Tüm bu antioksidan özellikteki bileşiklerin, aralarında mide kanserinin de bulunduğu bazı kanser türlerinin gelişme riskinin azaltılmasında yararlı olabileceği görülmektedir (2).

C vitamini (askorbik asit): Bu antioksidanlar, reaktif oksijen metabolitlerini süpürücü etki gösterirler ve böylece oksidatif DNA hasarını azaltırlar (28). Taze meyve ile sağlanandan daha az olmakla birlikte C vitamininin de mide kanseri gelişme riskini %30-60 oranında azalttığı gösterilmiştir (7, 29- 31). Mide sıvısı içindeki askorbik asit düzeyleri hem nitrat alımıyla hem de omeprazol tedavisi altında azalmaktadır (22). Askorbik asit sağlıklı bireylerde mide sıvısında kandan daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmakta ve kandan mide lümenine aktif olarak salgılanmaktadır (32). *H.pylori*'ye bağlı gastrit ve mide sıvısındaki askorbik asit düzeylerine ilişkin yapılan çeşitli çalışmalarda (33-35), bu bakteriyel enfekte bireylerin mide sıvısındaki askorbik asit düzeylerinin, enfekte olmayanlara kıyasla daha düşük olduğu, bakterinin eradikasyonundan sonra enfekte olmayanlardaki düzeylere geri döndüğü gösterilmiştir (34, 35). Askorbik asit güçlü bir antioksidan olması özelliğiyle mide kanseri gelişimine karşı, lümeninde oluşan reaktif oksijen metabolitlerini uzaklaştırmakta ve karsinogenik N-nitrozo bileşiklerinin oluşumunu engelleyebilmektedir. İntestinal tip mide kanserine dek giden süreçte gastrik atrofi geliştikçe parietal hücre kitesinin azalmasına bağlı olarak gelişen hipoklorhidri ortamında nitritleri nitratlara dönüştürecek bakterilerin çoğalmasına bağlı olarak kanserojenik N-nitrozo bileşikler oluşmaktadır. Atrofi geliştikçe mide asit salgısının azalmasıyla birlikte askorbik asit sekresyonunun da azaldığı gösterilmiştir (36). Böyle bir tabloda askorbik asitin bulunmaması, kanserojenik N-nitrozo türevlerinin aşırı miktarlarda oluşması, DNA hasarına yol açarak kansere dek giden sürecin yolunun açılması anlamına gelmektedir (Şekil 1).

Mide kanseri için yüksek riskli popülasyonlarda etkin *H.pylori* eradikasyonu ve antioksidan mikrobeyin öğeleriyle desteklenmiş diyetin, birbirlerine yakın etkinlik oranlarında prekanseröz süreçleri geriletebileceği ve böylece mide kanserinin önlenmesinde etkili bir strateji olabileceği bildirilmiştir. Correa ve arkadaşları tarafından, mide kanseri insidansının yüksek olduğu bilinen Kolombiya'da



Şekil 1. Correa'ya göre insan gastrik karsinogenez modeli, *H. pylori* ve diyet komponentlerinin bu süreç üzerindeki etkileri (36)

600'den fazla hastada randomize, kontrollü bir çalışma gerçekleştirildi. Midelerinde multifokal non-metaplastik atrofi ve/veya intestinal metaplazi bulunan hastalar randomize olarak, *H.pylori* eradikasyonu, günde 2 gr askorbik asit, günde 30 mg beta-karoten ve bu tedavilerin değişen kombinasyonları ya da plasebo almak üzere gruplara ayrıldılar. Çalışmanın altı yıllık süresi içinde başlangıç, üçüncü ve altıncı yıllarda alınan mide biyopsisi örneklerinde tedavi alan gruplarda plasebo grubuna göre anlamlı derecede prekanseröz lezyonların gerilediği ya da kaybolduğu gözlemlenmiş, ancak

üç farklı tedavi grubunda ya da kombinasyonlar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Örneğin non-metaplazik atrofi grubunda *H.pylori* eradikasyonu plaseboya kıyasla 4.8 kat gerileme gözlenmişken, bu değerler C vitamini ve plasebo, beta-karoten ve plasebo karşılaştırmalarında sırasıyla 5 ve 5.1 olarak belirlenmiştir (29).

Beta-karoten, alfa tokoferol, selenyum: Gelişmiş ülkelerde mikronütrientlerin diyetle eklendiği çalışmalardan elde edilen sonuçlar kesin olmamakla birlikte cesaret verici niteliktedir. Çin'in Linxian bölgesinde yapılan çalışmada diyetle kombine olarak beta karoten, selenyum ve alfa tokoferol eklenmesiyle mide kanseri mortalitesinde anlamlı bir azalma sağlanmış, ancak C vitamini eklenmesiyle bu kez aynı yarar gösterilememiştir (37).

DİĞER GIDALAR

Küflenmiş kabuklu yemişler, buğdaygiller ve çekirdek tohumları, bir küf mantarı tarafından üretilen bir karsinojen olan aflatoksin içerebilmektedir. Aflatoksin alımı, mide, karaciğer ve böbrek kanseri riskini artırabilir. Sayılan gıdaların kuru ve kapalı ortamlarda depolanması bu maddeye maruz kalma riskini azaltabilmektedir (2). Tükrük salgısı içindeki nitritlerin özellikle kardias seviyesinde lümen içinde nitrozaminlerin oluşumuna neden olduğu, tahıl kaynaklı fiberden zengin diyetin bu mutajenleri nötralize ederek mide kardias kanseri riskini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (38).

Ayrıca yağda kızartılmış gıdaların, yağlı yiyeceklerin ve fazla miktarda kırmızı et yenilmesinin, mide kanseri için risk faktörü olabilecekleri, bunların tersine fazla miktarda taze balık alınmasının koruyucu etkisinin olabileceği ileri sürülmektedir (2).

Yeşil ve siyah çay: Tüm dünyada en çok tüketilen içecek olan çay, *Camellia sinensis* adı verilen bir bitkiden elde edilmektedir. Otuza yakın ülkede üretilerek işlenen çayların, %20'si siyah çay, %2'si oolong çay ve %78'i yeşil çay olarak tüketime sunulmakta olup, bunlar içinde yeşil çay daha çok

Japonya ve Çin gibi Asya ülkelerinde kullanılmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda aralarında mide kanserinin de yer aldığı çeşitli kanser türlerinin insidansında (meme, kolon, safra kesesi, karaciğer, akciğer, nazofarenks, pankreas kanserleri) yeşil çay tüketimiyle azalma görüldüğü izlenmiştir (39). Siyah çayın da yeşil çay gibi mide ve diğer organ kanserlerinin gelişimini azalttığı, siyah ve yeşil çay ekstraktlarının eşdeğer oranlarda insan kanserlerini önleyici etki gösterdiği ortaya konmuştur (40).

Yeşil ya da siyah, sıcak ya da soğuk, sütlü ya da sütsüz olarak çayın günde 3-5 fincan içilmesi önerilmektedir. Ancak kafeinsiz çayların ekstraksiyon işlemlerine bağlı olarak daha az flavanoid içermesi nedeniyle bu koruyucu etkinin azalabileceği belirtilmektedir. Yeşil çaydaki aktif bileşikler olan polifenoller arasında başlıca epikatekin, epikatekin gallat, epigallokatekin, epigallokatekin gallat, siyah çayda ise theaflavin ve thearubigin sayılabilir. Mide kanserinden başka meme, kolon, prostat ve pankreas kanserine karşı koruyucu etkileri olduğu gösterilmiş bu maddelerin etki mekanizmaları arasında, antioksidan özellikleri, detoksifikasyon enzimlerini uyandırıcı etkileri, apoptozis sürecini uyarmaları ve barsakların bakteriyel florasının işlevlerini artırıcı etki göstermeleri sayılabilir. Ayrıca aterosklerotik kalp hastalığında bir risk faktörü olan LDL kolesterolün oksidasyonu çayla inhibe olmaktadır. Çay, reaktif oksijen metabolitlerinin oluşumunu inhibe edebilmekte, sitokrom P450 1A1, 1A2, 2B1 ve glukuronil transferaz enzimini indükte edebilmektedir. Glukuronidlerin yüksek miktarlarda üretilmesi, detoksifikasyon sürecinin artmasına neden olmaktadır. Bilindiği gibi DNA'nın oksidatif hasara uğraması kanserojenik mutasyonlara yol açabilmekte, ayrıca bu tür hasarın bir göstergesi olan 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) oluşumu çay tarafından baskılanabilmektedir. Etlerin pişirilmesi sırasında ortaya çıkan heterosiklik aminlerin belirtilen kanser türlerindeki hedef organlar üzerindeki kanserojenik etkileri de çayla azaltılabilmektedir (41).

KAYNAKLAR

1. Plummer M, Franceschi S, Munoz N. Epidemiology of gastric cancer. IARC Sci Publ 2004; 157: 311-26.
2. Akbayır N. Etiyoloji ve patogenezi. Mihmanlı M, editör. Mide kanseri ve cerrahi tedavisi. 1. Baskı. İstanbul. Avrupa Tıp Kitapçılık 2004; 59-94.
3. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. N Eng J Med 1995; 333: 32-41.
4. Palli D. Epidemiology of gastric cancer: an evaluation of available evidence. J Gastroenterol 2000; 35 (Suppl. 12): 84-9.

5. McCullough ML, Robertson AS, Jacobs AJ, et al. A prospective study of diet and stomach cancer mortality in United States men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 1201-5.
6. Serafini M, Bellocco R, Wolk A, Ekstrom AM. Total antioxidant potential of fruit and vegetables and risk of gastric cancer. *Gastroenterology* 2002; 123: 985-91.
7. Ji B, Chow W, Yang G, et al. Dietary habits and stomach cancer in Shanghai, China. *Int J Cancer* 1998; 76: 659-64.
8. Harrison L, Zhang Z, Karpel M, et al. The role of dietary factors in the intestinal and diffuse histologic subtypes of gastric adenocarcinoma: A case-control study in the U.S. *Cancer* 1997; 80: 1021-8.
9. Terry P, Yuen ON. Protective effect of fruits and vegetables on stomach cancer in a cohort of Swedish twins. *Int J Cancer* 1998; 76: 35-7.
10. Galanis D, Kolonel L, Lee J, et al. Intakes of selected foods and beverages and the incidence of gastric cancer among the Japanese residents of Hawaii: A prospective study. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 173-80.
11. Otani K, Yano Y, Hasuma T, et al. Polyamine metabolism of rat gastric mucosa after oral administration of hypertonic sodium chloride solution. *Am J Physiol* 1998; 274: G299-G305.
12. Fox J, Dangler C, Taylor N, et al. High salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter Pylori* colonisation in C57BL/6 mice. *Cancer Research* 1999; 59:4823-8.
13. Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 494-504.
14. Charnley G, Tannenbaum SR. Flow cytometric analysis of the effect of sodium chloride on gastric cancer risk in the rat. *Cancer Res* 1985; 45: 5608-16.
15. Yanagihara K, Ito A, Toge T, et al. Antiproliferative effects of isoflavons on human cancer cell lines established from the gastrointestinal tract. *Cancer Res* 1993; 53: 5815-21.
16. Wu AH, Yang D, Pike MC. A meta analysis of soyfoods and risk of stomach cancer: The problem of potential confounders. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 1051-8.
17. Layton DW, Bogen KT, Knize MG, et al. Cancer risk of heterocyclic amines in cooked foods: an analysis and implications for research. *Carcinogenesis* 1995; 16: 39-52.
18. De Stefani E, Boffetta P, Mendilaharsu M, et al. Dietary nitrosamines, heterocyclic amines, and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 1998; 30: 220-6.
19. Pence BC, Landers M, Dunn DM, et al. Feeding of a well-cooked beef diet containing a high heterocyclic amine content enhances colon and stomach carcinogenesis in 1,2-dimethylhydrazine-treated rats. *Nutr Cancer* 1998; 30: 158-62.
20. Felton JS, Fultz E, Dolbear FA, et al. Effect of microwave pretreatment on heterocyclic aromatic amine mutagens/carcinogens in fried beef patties. *Food Chemical Toxicology* 1994; 32: 897-903.
21. Nerurkar PV, Le Marchand L, Cooney RV. Effects of marinating with Asian marinades or western barbecue sauce on PhIP and MeIQx formation in barbecued beef. *Nutr Cancer* 1999; 34: 147-52.
22. Mowat C, Carswell A, Wirz A, et al. Omeprazole and dietary nitrate independently affect levels of vitamin C and nitrite in gastric juice. *Gastroenterology* 1999; 116: 813-22.
23. Fong LY, Lee JS, Chan WC, et al. Zinc deficiency and the development of esophageal and forestomach tumors in Sprague-Dawley rats fed precursors of N-nitroso-N-benzylmethylamine. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72: 419-25.
24. Houghton J, Fox JG, Wang TC. Gastric cancer: laboratory bench to clinic. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 495-502.
25. Bartsch J, Ohshima H, Shuker D, et al. Human exposure to endogenous N-nitroso compounds: Quantitative estimates in subjects at high risk for cancer of the oral cavity, esophagus, stomach, and urinary bladder. *Cancer Surv* 1989; 8: 335-62.
26. Knekt P, Jarvinen R, Dich J, et al. Risk of colorectal and other gastro-intestinal cancers after exposure to nitrate, nitrite and N-nitroso compounds: A follow-up study. *Int J Cancer* 1999; 80: 852-6.
27. Van Loon A, Botterweck A, Goldbohm R, et al. Intake of nitrate and nitrite and the risk of gastric cancer: A prospective cohort study. *Br J Cancer* 1998; 78: 129-35.
28. Drake I, Davies M, Mapstone N, et al. Ascorbic acid may protect against gastric cancer by scavenging mucosal oxygen radicals. *Carcinogenesis* 1996; 17: 559-62.
29. Correa P, Fontham ETH, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomised trial of antioxidant supplement and anti *Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1881-8.
30. Nomura AM, Hankin JH, Kolonel LN, et al. Case-control study of diet and other risk factors for gastric cancer in Hawaii (United States). *Cancer Causes Control* 2003; 14: 547-58.
31. Thomson CA, LeWinn K, Newton TR, et al. Nutrition and diet in the development of gastrointestinal cancer. *Curr Oncol Rep* 2003; 5: 192-202.
32. Sobala GM, Schorah CJ, Sanderson M, et al. Ascorbic acid in the human stomach. *Gastroenterology* 1989; 97: 357-63.
33. Akbayır N, Demirbağ RN, Ergen K, ve ark. Diffüz antral gastrit ve multifokal atrofik gastritlerin gastrik sıvı askorbik asit düzeyleri ve gastrik epitel hücre proliferasyonları açısından irdelenmesi. *Turk J Gastroenterol* 1999; 10 (Suppl. 2): 1.

-
34. Ruiz B, Rood JC, Fontham ETH, et al. Vitamin C concentrations in gastric juice before and after anti *Helicobacter pylori* treatment. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:533-9.
 35. Banerjee S, Hawksby C, Miller S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastric juice ascorbic acid. *Gut* 1994; 35: 317-22.
 36. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995; 19 (Suppl. 1): S37-S43.
 37. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1483-92.
 38. Terry P, Lagergren J, Ye W, Wolk A, Nyren O. Inverse association between intake of cereal fiber and risk of gastric cardia cancer. *Gastroenterology*. 2001 ;120: 387-91.
 39. Setiawan VW, Zhang ZF, Yu GP, et al. Protective effect of green tea on the risks of chronic gastritis and stomach cancer. *Int J Cancer* 2001; 15: 600-4.
 40. Steele VE, Kelloff GJ, Balentine D, et al. Comparative chemopreventive mechanisms of green tea, black tea and selected polyphenol extracts measured by in vitro bioassays. *Carcinogenesis* 2000; 21: 63-7.
 41. Weisburger JH, Chung FL. Mechanisms of chronic disease causation by nutritional factors and tobacco products and their prevention by tea polyphenols. *Food Chem Toxicol* 2002; 40: 1145-54.