

Premenopozal Meme Kanseri Kadınlarında Bazı Risk Etmenlerinin İncelenmesi: Vaka-Kontrol Çalışması

Evaluation of Some Risk Factors on Premenopausal Breast Cancer Women: A Case-Control Study

Aylin Açıkgöz¹, Emine Yıldız^{2,3}

¹ Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

² Doğu Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gazimagusa, KKTC

³ Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Emekli Öğretim Üyesi, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışma premenopozal kadınlarda bazı meme kanseri risk etmenlerinin araştırılması amacıyla planlanmıştır. **Bireyler ve Yöntem:** Kasım 2013-Temmuz 2014 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi'ne başvuran, premenopozal, meme kanseri tanısını yeni almış, opere olmuş veya olmamış, 25-50 yaş aralığında, 70 kadın birey ile yaş, cinsiyet ve menopozal durumları eşleştirilmiş, eşit sayıda yetişkin sağlıklı kadın birey ile yürütülmüştür. **Bulgular:** İlk doğumunu 20 yaşından önce yapan bireylerin, 30 yaşından sonra doğum yapanlara göre hastalık riskinin %81 oranında daha düşük olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde ilk doğum yaşındaki her bir birimlik azalmanın meme kanseri riskini yaklaşık olarak %8 oranında azalttığı da belirlenmiştir. Emzirme durumunun meme kanseri riski ile ilişkili olduğu ve emzirmeyen bireylerin, emziren bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde 2.2 kat meme kanseri risklerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmaya katılan bireylerin kümülatif sigara içiciliği incelendiğinde, hasta grubunun, kontrol grubuna göre daha yüksek tüketim gösterdiği saptanmıştır. **Sonuç:** Değiştirilebilir risk etmenleri göz önünde bulundurularak, risk gruplarının belirlenmesi ile meme kanseri insidansında azalma sağlayan önleme stratejilerine katkı sağlanabilir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, risk etmenleri, vaka-kontrol çalışması

ABSTRACT

Aim: This study was carried out to determine some risk factors of breast cancer in premenopausal women. **Subjects and Methods:** This study was conducted on 70 premenopausal female individuals with newly diagnosed breast cancer who had been operated or not and applied to Hacettepe University Oncology Hospital between November 2013-July 2014, and on equal number of healthy adult female individuals who were paired in order to ensure the standardization in age, gender and menopausal status. **Results:** When individuals who have their first child before the age of 20 were compared with the individuals who have their first child after the age of 30, their breast cancer risk was determined to be lower by 81%. Similarly breast cancer risk is decreased 8% for each first birth unit. There is an association between breast-feeding and breast cancer risk and women who had breastfed and not were compared, their breast cancer risk was determined to be 2.2 times higher and statistically significant difference was determined. When the cumulative smoking status of the individuals participating in this study is examined the patient group showed higher smoking rate than the control group. **Conclusion:** By taking into consideration of modifiable factors and identification of risk groups may contribute to the development of prevention strategies in decreasing breast cancer incidence.

Keywords: Breast cancer, risk factors, a case-control study

İletişim/Correspondence:

Araş. Gör. Aylin Açıkgöz

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, D Blokları, 06100 Sıhmanpazarı, Ankara, Türkiye

E-posta: aylinn@hacettepe.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 30.11.2016

Kabul tarihi/Accepted: 23.12.2016

Bu çalışma Dr. Aylin Açıkgöz'ün Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde 2 Eylül 2016 tarihinde, SBE-2016/1201 sayıyla kabul edilen doktora tezinden üretilmiştir.

GİRİŞ

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlar arasında en sık görülen ve en sık ölüm nedeni olan kanser türüdür (1,2). Son veriler ışığında meme kanseri, dünya genelinde tek başına, kadınlarda tüm kanserlerin %25'ini oluştururken, tüm kanserlerden ölümlerin de %15'ini oluşturmaktadır (1). Amerikan Kanser Birliği'nin yayınladığı son raporda meme kanseri tanısı alan her altı kadından birinin bu hastalık nedeniyle kaybedildiği bildirilmektedir (3). Benzer şekilde Türkiye'de de kadınlar arasında en sık görülen kanser türü, kadınlarda görülen her dört kanserden birisi olmaya devam eden, meme kanseridir (45.9/100000 kişi) (4). Kanserden ölümlerin %50-70'inin yüksek riskli davranışların azaltılması ile önlenebileceği bildirilmektedir (5,6). Bu çalışma kadınlar arasında insidansı ve mortalite oranı oldukça yüksek olan meme kanserinin ve risk etmenlerinin araştırılması amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür.

BİREYLER ve YÖNTEM

Bu araştırma, Kasım 2013-Temmuz 2014 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi'ne başvuran, premenopozal, meme kanseri tanısını yeni almış, opere olmuş veya olmamış, 25-50 yaş aralığında, 70 gönüllü kadın birey ile yürütülmüştür. Kontrol grubunu ise vaka grubu ile yaş ve menopozal durumu eşleştirilmiş, eşit sayıda sağlıklı kadın birey oluşturmuştur. Araştırmaya katılan tüm bireylerden aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Araştırmaya katılan tüm bireylere yüz yüze görüşme yöntemi ile anket formu uygulanmıştır. Uygulanan anket formu ile bireylerden yaşları, menarj ve ilk doğum yaşları, emzirme durumları, doğum kontrol hapı ve hormon replasman tedavisi kullanma durumları ile sigara ve alkol kullanma durumları öğrenilmiştir. Alkol tüketimi WHO sınıflamasına göre (düşük risk erkekler için: 1-40 g/gün, kadınlar için: 1-20 g/gün, orta risk erkekler için: 41-60 g/gün, kadınlar için: 21-40 g/gün, yüksek risk erkekler için: 61-100 g/gün, kadınlar için: 41-60 g/gün şeklinde) (7), kümülatif sigara içiciliği ise bir günde içilen sigara miktarının (paket), toplam sigara içme süresi (yıl) ile

çarpılması ile hesaplanmış ve WHO'ya göre sınıflandırılmıştır (8).

Elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 21 paket programı ile değerlendirilmiştir (9). Verilerin özetlenmesi için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, ortanca, standart sapma, en düşük-en yüksek, sayı ve yüzde) hesaplanmıştır. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Shapiro Wilk testi ile bakılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda Student t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Nitel değişkenler de ise ki-kare testi ile karşılaştırmalar yapılmıştır. Meme kanseri riskine etkisi olan değişkenler için iki durumlu lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

Çalışma protokolü, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş, GO 13/486-17 sayılı karar numarası ile 25.11.13 tarihinde etik açıdan uygun bulunmuştur.

BULGULAR

Bireylerin yaşlarına göre dağılımları Tablo 1'de verilmiştir. Bireylerin yaşları hem sınıflama hem de ortalama değerler üzerinden incelendiğinde meme kanseri riski üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir risk oluşturmadığı görülmüştür ($p > 0.05$).

Bireylerin meme kanseri riskini artırıcı/azaltıcı bazı değişkenlere göre dağılımları Tablo 2 ve Tablo 3'de verilmiştir. İlk doğum yaşları ortalamaları karşılaştırıldığında kontrol grubundaki bireylerin istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha erken çocuk sahibi oldukları görülmüştür ($p = 0.041$). İlk doğum yaşının 20 yaş öncesi olma durumu, 30 yaş sonrası olma durumu ile karşılaştırıldığında %81 oranında koruyucu bir etmen olduğu saptanmıştır (OR: 0.191, 0.039-0.946, $p = 0.043$). Benzer şekilde ilk doğum yaşındaki her bir birimlik azalmanın meme kanseri riskini ~%8 oranında azalttığı görülmüştür (OR= 0.917, 0.842-0.998, $p = 0.044$) (Tablo 2 ve 3).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin yaşlarına göre dağılımları

	Hasta grubu (n=70)		Kontrol grubu (n=70)		Toplam (n=140)		İstatistik dağılım değeri	P değeri	OR	%95 GA	P değeri
	n	%	n	%	n	%					
Yaş (yıl)											
26-34	17	24.3	16	22.9	33	23.6			1		-
35-44	27	46.6	31	44.2	58	41.4	a=0.490	0.783	1.220	0.518-2.871	0.649
45+	26	37.1	23	32.9	49	35.0			0.940	0.388-2.274	0.891
$\bar{x} \pm S$	39.9±0.78		39.7±0.77		39.8±0.54						
Ortanca (En düşük-en yüksek)	40.0 (26.0-50.0)		40.0 (26.0-51.0)		40.0 (26.0-51.0)		b=-0.188	0.851	0.995	0.945-1.048	0.854

*: $p < 0.05$, a: Pearson Ki-Kare Testi, b: Mann-Whitney U Testi

Bireylerin emzirme durumları incelendiğinde, doğum yapan bireylerin tamamının çocuklarını emzirdiği saptanmıştır. Emzirme durumunun meme kanseri riski ile ilişkili olduğu ve emzirmeyen bireylerde emziren bireylerle karşılaştırıldığında, meme kanseri riskinin 2.2 kat daha yüksek olduğu görülmüştür (OR= 2.222, 1.036-4.766, $p=0.040$). Kontrol grubundaki

bireylerin hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun süre emzirdiği belirlenmiştir (sırasıyla 13.8 ± 7.50 ay, 17.0 ± 8.17 ay, $p=0.035$). Bireylerin doğum kontrol hapı kullanım sürelerinin ortalamaları karşılaştırıldığında ise kontrol grubunun hasta grubuna göre daha uzun süreli kullanım gösterdiği saptanmıştır (sırasıyla hasta grubu= 16.2 ± 26.80 ay,

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin meme kanseri riskini artırıcı/azaltıcı bazı değişkenlere göre dağılımları

	Hasta grubu (n=70)		Kontrol grubu (n=70)		Toplam (n=140)		İstatistik dağılım değeri	P değeri	OR	%95 GA	P değeri
	n	%	n	%	n	%					
Menarj yaşı (yıl)											
<12	8	11.4	3	4.3	11	7.9			1.2	0.531-2.714	0.661
12	17	24.3	17	24.3	34	24.3	a=2.727	0.436	1	0.401-2.495	1
13	25	35.7	30	42.9	55	39.3			0.375	0.087-1.622	0.189
≥ 14	20	28.6	20	28.6	40	28.6			1	-	0.467
Çocuk sayısı											
Yok	14	20.0	25	35.7	39	27.9			0.600	0.202-1.782	0.358
1	20	28.6	14	20.0	34	24.3	a=5.384	0.146	0.560	0.177-1.775	0.325
2	28	40.0	21	30.0	49	35.0			1.429	0.458-4.453	0.539
3	8	11.4	10	14.3	18	12.9			1	-	0.153
İlk doğum yaşı (yıl) (n=56/45)											
<20	7	12.5	10	22.2	17	16.8			0.191	0.039-0.946	0.043*
20-30	38	67.9	32	71.1	70	69.3	a=4.470	0.107	0.589	0.201-1.726	0.335
>30	11	19.6	3	6.7	14	13.9			1	-	0.126
Emzirme durumu											
Emzirmede	14	20.0	25	35.7	39	27.9	a=4.301	0.038*	2.222	1.036-4.766	0.040*
Emzirdi	56	80.0	45	64.3	101	72.1			1	-	-
Emzirme süresi (ay) (n=56/45)											
1-3	5	8.9	2	4.4	7	6.9	a=3.394	0.329	1.084	0.269-4.370	0.910
4-6	9	16.1	5	11.1	14	13.9			2.371	0.638-8.815	0.198
7-12	16	28.6	9	20.0	25	24.8			0.813	1.181-3.660	0.787
≥ 13	26	46.4	29	64.4	55	54.5			1	-	-
Doğum kontrol hapı kullanma durumu											
Kullanmadı	42	60.0	39	55.7	81	57.9	a= 0.264	0.608	1	-	-
Kullandı	28	40.0	31	44.3	59	42.1			1.192	0.609-2.334	0.608
Doğum kontrol hapı kullanma süresi (ay) (n=28/31)											
<12	20	71.4	23	74.2	43	72.9	a=1.139	0.566	0.333	0.040-2.769	0.309
12-23	4	14.3	2	6.5	6	10.2			0.767	0.189-3.109	0.710
≥ 24	4	14.3	6	19.4	10	16.9			1	-	-
Hormon replasman tedavisi											
Almadı	66	94.3	64	91.4	130	92.9	a=0.431	0.512	1	-	-
Aldı	4	5.7	6	8.6	10	7.1			1.547	0.417-5.739	0.514

*: $p < 0.05$, a: Pearson Ki-Kare Testi

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin meme kanseri riskini artırıcı/azaltıcı bazı değişkenlerin ortalama, standart sapma (S), en düşük ve en yüksek değerlere göre dağılımları

	Hasta grubu		Kontrol grubu		Toplam		İstatistik dağılım değeri	P değeri	OR	%95 GA	P değeri
	$\bar{x}\pm S$	Ortanca (en düşük-en yüksek)	$\bar{x}\pm S$	Ortanca (en düşük-en yüksek)	$\bar{x}\pm S$	Ortanca (en düşük-en yüksek)					
Menarj yaşı (yıl) (n=70/70)	13.0±1.39	13 (11-17)	13.1±1.18	13 (11-17)	13.1±1.29	13 (11-17)	b=-0.667	0.505	1.063	0.820-1.378	0.645
Çocuk sayısı (n=70/70)	1.43±0.94	2 (0-3)	1.23±1.09	1 (0-3)	1.33±1.02	1 (0-3)	b=-1.178	0.239	0.823	0.593-1.144	0.246
İlk doğum yaşı (yıl) (n=56/45)	26.0±5.17	26.5 (14-36)	24.0±4.38	24 (15-36)	25.1±4.91	25 (14-36)	a=2.071	0.041*	0.917	0.842-0.998	0.044*
Emzirme süresi (ay) (n=56/45)	13.8±7.50	12 (2-36)	17.0±8.17	18 (3-36)	15.2±7.93	15 (2-36)	b=-2.108	0.035*	0.971	0.928-1.018	0.234
Doğum kontrol hapı kullanım süresi (ay) (n=28/31)	16.2±26.80	6 (1-120)	18.3±28.93	8 (1-132)	17.3±27.72	6 (1-132)	b=-0.657	0.511	1.003	0.984-1.022	0.765
Hormon replasman tedavisi (ay) (n=4/6)	4.5±3.87	3.5 (1-10)	4.67±1.97	4 (3-8)	4.6±2.68	4 (1-10)	b=-0.437	0.662	1.026	0.621-1.696	0.919

* $p<0.05$, a: Pearson Ki-Kare Testi, b: Mann-Whitney U Testi

kontrol grubu= 18.3±28.93 ay, $p=0.511$) (Tablo 2 ve 3).

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin kanser riski açısından aile öyküleri Tablo 4’de incelenmiştir. Hasta grubundaki bireylerin %20’sinin, kontrol grubundaki bireylerin ise %28.6’sının ailesinde meme kanseri öyküsü olduğu görülmüştür ($p=0.237$). Bireylerin soy geçmişlerindeki diğer kanserlerin varlığı incelendiğinde hasta grubundaki bireylerin %47.1’inin, kontrol grubundaki bireylerin %20’sinin bir veya daha fazla sayıda yakınında çeşitli kanserlerin varlığı saptanmıştır ($p=0.001$). Birinci derece akrabalarındaki görülme oranı diğer kanserler için hasta grubunda %21.4 iken, kontrol grubunda %7.1’dir. İkinci ve 3. derece akraba öyküleri hasta ve kontrol grubunda sırasıyla %22.9/%11.4 ve %2.9/%1.4 şeklindedir ($p=0.007$) (Tablo 4).

Bireylerin sigara ve alkol kullanım durumlarına ilişkin veriler Tablo 5’de sunulmuştur. Sigara kullanım sürelerinin ortalaması hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 18.3±7.33 yıl ve 13.9±8.41 yıl şeklindedir ($p=0.029$). Çalışmaya katılan bireylerin kümülatif sigara içiciliği hasta grubunda 14.2±10.15 paket×yıl, kontrol grubunda ise 9.3±7.64 paket×yıl olarak hesaplanmıştır ($p=0.035$). Çalışma kapsamında bireylerin alkol kullanma durumları incelendiğinde hasta grubundaki bireylerin %90’ının, kontrol grubundaki bireylerin %81.4’ünün alkol

kullanmadığı saptanmıştır. Şu an veya daha öncesinde alkol tüketimi olan bireyler, WHO’nun belirlediği risk analizine (7) göre incelendiklerinde, her iki grubun da düşük risk düzeyinde tüketim gösterdikleri belirlenmiştir (Tablo 5).

TARTIŞMA

Erkeklerle karşılaştırıldığında kadınların, yaşam boyu meme kanseri olma riski yaklaşık olarak 100 kat daha yüksektir (10). Türkiye’de erkeklerde meme kanserinin görülme oranı (%1) dünya ile benzerlik göstermektedir (4,11). Bu çalışmadaki hasta ve kontrol grubundaki bireylerin tamamı kadındır. Meme kanseri prevalansını etkileyen ana risk etmenleri, kadın cinsiyet ve artan yaştır (10). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü verilerine göre 30 yaşında bir kadının önündeki 10 yıl süresince meme kanseri olma olasılığı 1/250 iken, bu oran 70 yaşındaki bir kadın için 1/27’dir ve karşılaştırıldığında yaklaşık 10 kat daha yüksektir (3,10). Surveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (Surveillance, Epidemiology, and End Results- SEER) verilerine göre 2008-2012 yılları arasında meme kanseri tanısı alan bireylerin ortanca yaşının 61 yıl olduğu belirtilmiştir (12). Bu veri aynı zamanda meme kanseri tanısı alan kadınların yarısının tanı anında 61 yaş ve altında bir yaşta olduğunu göstermektedir (3). Siyah kadınlarda ise ortanca yaşın (58 yıl) beyaz kadınlarla karşılaştırıldığında daha düşük olduğu gösterilmiştir (12). Bu çalışmada

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin kanser riski açısından aile öykülerinin değerlendirilmesi

	Hasta grubu (n=70)		Kontrol grubu (n=70)		Toplam (n=140)		İstatistik dağılım değeri	P değeri	OR [†]	%95 GA	P değeri
	n	%	n	%	n	%					
Ailede meme kanserli birey olma durumu											
Yok	56	80.0	50	71.4	106	75.7		0.237	1	-	-
Var	14	20.0	20	28.6	34	24.3	a=1.398		1.705	0.748-3.885	0.204
Meme kanserli bireyin yakınlık derecesi											
1. Derece (anne, kardeş)	2	2.9	3	4.3	5	3.6			2.425	0.346-16.977	0.372
2. Derece (anne ve babamın n kardeşleri)	6	8.6	11	15.7	17	12.1	a=2.010	0.570	2.246	0.740-6.817	0.153
3. Derece (anne ve babamın kardeşlerinin çocukları)	6	8.6	6	8.6	12	8.6			1.014	0.293-3.512	0.982
Soygeçmişinde diğer kanserlerin bulunma durumu											
Yok	37	52.9	56	80.0	93	66.4	a=11.563	0.001*	1	-	0.003*
Var	33	47.1	14	20.0	47	33.6			3.258	1.495-7.097	
Soygeçmişinde bulunan diğer kanserli hastaların yakınlık derecesi**											
1. Derece (anne, kardeş)	15	21.4	5	7.2	20	14.3			0.237	0.077-0.730	0.012*
2. Derece (anne ve babamın kardeşleri)	16	22.9	8	11.4	24	17.2	b=12.200	0.007*	0.366	0.137-0.977	0.045*
3. Derece (anne ve babamın kardeşlerinin çocukları)	2	2.9	1	1.4	3	2.1			0.375	0.031-4.508	0.439
Ailedeki bireylerin kanser tanıları**											
<i>Over kanseri</i>											
Yok	61	87.1	68	97.1	129	92.1	a=4.834	0.028*	1	-	-
Var	9	12.9	2	2.9	11	7.9			0.207	0.042-1.022	0.053
<i>Prostat kanseri</i>											
Yok	65	92.9	67	95.7	132	94.3	a=0.530	0.466	1	-	-
Var	5	7.1	3	4.3	8	5.7			0.655	0.141-3.028	0.588
<i>Kan kanseri</i>											
Yok	63	90.0	67	95.7	130	92.9	a=1.723	0.189	1	-	-
Var	7	10.0	3	4.3	10	7.1			0.546	0.123-2.414	0.425
<i>Mide-kolon kanseri</i>											
Yok	62	88.6	65	92.9	127	90.7	a=0.763	0.382	1	-	-
Var	8	11.4	5	7.1	13	9.3			0.774	0.225-2.660	0.684
<i>Diğer (Beyin-böbrek-akciğer kanseri)</i>											
Yok	56	80.0	65	92.9	121	86.4	a=4.933	0.026*	1	-	-
Var	14	20.0	5	7.1	19	13.6			0.280	0.091-0.858	0.026*

*: p<0.05, a: Pearson Ki-Kare Testi, b: Likelihood Oranı, **: Birden fazla cevap üzerinden değerlendirilmiştir. †: Lojistik regresyon analizinde ilk doğum yaşı, emzirme durumu, sigara içme öyküsü dizeletmiştir.

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin sigara ve alkol kullanım durumlarının değerlendirilmesi

	Hasta grubu (n=70)		Kontrol grubu (n=70)		Toplam (n=140)		İstatistik dağılım değeri	p değeri
	n	%	n	%	n	%		
Sigara kullanma durumu								
Hiç içmemiş	38	54.3	37	52.9	75	53.6		
Bırakmış (adet/gün)	13	18.6	14	20.0	27	19.3		
1-10	4	30.8	10	71.4	14	51.9	b=6.211	0.045*
11-20	7	53.8	4	28.6	11	40.7		
>20	2	15.4	0	-	2	7.4		
Halen içiyor (adet/gün)	19	27.1	19	27.1	38	27.1		
1-10	10	52.6	11	57.9	21	55.3	b=3.424	0.180
11-20	9	47.4	6	31.6	15	39.5		
>20	0	-	2	10.5	2	5.3		
Sigara miktarı ($\bar{x} \pm s$)/Ortanca (en düşük-en yüksek) (adet/gün) (birakan+halen için, n=33/32)	14.7±7.44		12.5±6.92		13.6±7.21		c=-1.196	0.232
Sigara içme süresi (yıl) (n=33/32) (birakan+halen için)	16.5 (2-30)		10 (2-20)		10 (0.25-30.0)			
<5	1	3.1	6	18.2	7	10.8	a=6.094	0.192
5-10	3	9.4	4	12.1	7	10.8		
11-15	6	18.8	7	21.2	13	20.0		
16-19	5	15.6	6	18.2	11	16.9		
≥20	17	53.1	10	30.3	27	41.5		
Sigara içme süresi (yıl) ($\bar{x} \pm s$)	18.3±7.33		13.9±8.41		16.1±8.14		a=-2.232	0.029*
Ortanca (en düşük-en yüksek)	20.0 (2-32)		14.0 (2-30)		17.0 (2-32)			
Sigara içme öyküsü (paket×yıl) (birakan+halen için)	14.2±10.15		9.3±7.64		11.7±9.23		c=-2.109	0.035*
$\bar{x} \pm s$ / Ortanca (en düşük-en yüksek)	11 (0.2-48)		7.5 (0.2-30)		10 (0.2-48.0)			
Alkol kullanma durumu								
Kullanmadı	63	90.0	51	72.9	114	81.4	a=6.802	0.009*
Kullandı	7	10.0	19	27.1	26	18.6		
Sağlık için risk düzeyi								
Düşük risk	6	30.0	14	70.0	20	100.0	a=3.733	0.053
Orta risk	0	-	0	-	0	-		
Yüksek risk	0	-	0	-	0	-		
Alkol miktarı (g/gün) (tüketen+bırakan) (n=6/14) ($\bar{x} \pm s$)	5.6±5.20		3.4±3.49		4.1±4.06		c=0.963	0.335
	4.2		1.4		1.7			
	(1.1-13.5)		(0.8-10.8)		(0.75-13.50)			

*: p<0.05; a: Pearson Ki-Kare Testi; b: Likelihood Oranı; c: Mann-Whitney U Testi

yalnızca premenopozal meme kanserli kadınlar değerlendirilmiş ve yaşları eşleştirilen hasta ve kontrol grubundaki kadınların ortanca yaşlarının her iki grupta da 40 yıl olduğu saptanmıştır. Sağlık Bakanlığı'nın 2013 verilerine göre meme kanseri tanısı alan kadınların %45.0'inin 50-69 yaş, %40.0'inin ise 25-49 yaşları arasında bulunduğu belirtilmektedir (13). Bu çalışmada ise 45 yaş üstü bireylerin toplamda %35'lik bir oranda olduğu ve hastaların büyük çoğunluğunun da 35-44 yaş aralığında yer aldığı görülmektedir.

Erken menarj, geç menopoz gibi endojen östrojene maruziyeti arttıran üreme etmenleri ve menopoz sonrası kullanılan östrojen-progesteron hormonlarının kombinasyonlarının meme kanseri riskini artırdığı bildirilmiştir (14-17). Menarj yaşı 11 ve altında olan kadınların, 14 ve üstü olanlara göre meme kanseri riskinin %20 yüksek olduğu saptanmıştır (14). Bu durumun nedeni olarak yaşam boyu artmış endojen hormonlara maruziyet gösterilmektedir (16,17). Bu çalışmada ise menarj yaşları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda, gebelik sürecinin tamamını 20 yaş öncesinde geçiren kadınlarda, meme kanseri riskinin daha düşük olduğu bilinmektedir. Otuz beş yaş sonrası doğum yapan kadınlar, hiç doğum yapmamış kadınlarla karşılaştırıldığında ise meme kanseri riskinin yaklaşık %50 daha düşük olduğu belirtilmektedir (9). Bu çalışmada da kontrol grubundaki bireylerin ilk çocuklarını doğum yaptıkları yaşlarının ortalamaları hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.041$). Emzirmenin de meme kanseri riskini azaltıcı bir etmen olduğu yapılan çalışmalarda vurgulanmaktadır (18-23). Her 12 aylık emzirme meme kanseri riskinde %4.3 azalma sağlamaktadır ki her ilave doğum için bu orana %7 eklenebileceği vurgulanmıştır (23). Bu çalışmaya katılan her iki grubun ortalama emzirme sürelerinin 12 ayın üzerinde olması sevindirici bir bulgudur. Ayrıca hasta ve kontrol grubu arasında emzirme durumları karşılaştırıldığında, hasta grubundaki bireyler arasında emzirenlerin sayısının daha yüksek olduğu, ancak emzirme süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubundaki bireylerin daha uzun

süre emzirdikleri saptanmıştır ($p<0.05$).

Oral kontraseptiflerin kullanımı ve meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir (22). Yapılan bazı çalışmalarda kullanım durumunun riskte artışa neden olabileceği gösterilirken (24,25), bazı çalışmalarda ilişki saptanmadığı belirtilmiştir (26,27). Sonuçlardaki bu farklılığın nedeni olarak oral kontraseptiflerin içeriğindeki zamanla gerçekleşen değişim gösterilmektedir (22). Ban ve Godellas (16) çalışmalarında, oral hormon replasman tedavisi kullanımının meme kanseri riski üzerine olan etkisinin, tedavinin süresi ile de ilişkili olduğunu belirtmiş ve 5 yıllık kullanım riskinin %15, 10 yıllık kullanımın ise %34 olduğunu ve meme kanseri riskini artırdığını vurgulamıştır. Pike ve arkadaşları (25), yüksek doz östrojen ve progesteron kombine tedavilerin 25 yaş öncesi, uzun süreli (>5 yıl) kullanımının meme kanseri riskini yaklaşık 4 kat artırdığını bildirmiştir. Yirmi dört yıllık izlem süreli Hemşirelerin Sağlık Çalışması'nın sonuçlarının incelendiği bir çalışmada, hiç hormon tedavisi kullanmayanlarla karşılaştırıldığında östrojen ve testosteron tedavilerini bir arada kullananların meme kanseri riskinin 2.5 kat yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada testosteron içeren hormon tedavilerinde kullanım süresindeki artan her yıl için meme kanseri riskinin %17 arttığı da belirtilmiştir (28). Bu çalışmada ise oral kontraseptif ve hormon replasman tedavilerinin kullanım durumu ve süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel bir farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

Yapılan araştırmalarda bireylerin soy geçmişlerindeki meme kanseri öyküsünün, meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (9,16,18,22,29). Yapılan bir meta-analizde, ailedeki herhangi bir akrabada meme kanseri öyküsünün varlığı 1.9, birinci derece akrabada 2.1, annede 2, kız kardeşte olması 2.3 kat riski artırıcı bir etmen iken, kızın da olması durumunda 1.8, anne ve kız kardeşinde birlikte olma durumunda 3.6 kat riski artırıcı bir etmen olarak bildirilmiştir. Aynı meta-analizde ikinci derece akrabada bulunma durumunda ise 1.5 kat meme kanserini artırıcı bir etmen olduğu vurgulanmıştır (29). Meme kanserli

hastaların %5-10'unun BRCA1 ve BRCA2 genlerinde germ hattı mutasyonu görülebilmekte ve bu mutasyona sahip kadınların hayat boyu meme kanseri riskinin %40-85 olduğu belirtilmektedir (30). Over, kolon, prostat ve diğer kanserlerin ailede fazlalığının da aynı kalıtsal mutasyona bağlanabileceği bildirilmiştir. Meme kanseri veya diğer epitelyal kanserlerin kombinasyonlarının geliştiği bilateral meme kanserli hastalar ve erken tanı alan kadınların meme kanseri gelişiminde etken olabilen genetik mutasyonu çok büyük ihtimalle taşıdığı belirtilmektedir (31). Bu çalışmada ailede meme kanserli birey bulunma durumları, hasta ve kontrol grubundaki bireyler karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmazken, hasta grubundaki bireylerin ailelerinde diğer kanserlerin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla sayıda olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde, ailede bulunan diğer kanser tanılı bireylerin yakınlık dereceleri de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır ($p=0.007$). Bu farklılık 1. derece akrabalarındaki kanserlerin hasta grubunda fazla bulunmasından kaynaklanmaktadır. Aynı zamanda ailedeki bireylerin kanser tanıları gruplar arasında karşılaştırıldığında, hasta grubundaki bireylerin over kanserine ($p=0.028$) ve diğer kanserlere ($p=0.026$) sahip yakınlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubundan daha yüksek olduğu görülmektedir.

Sigara kullanımının meme kanseri riskini artırdığını gösteren çalışmaların (8,32-34) yanı sıra, ilişkinin belirsizliğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (16,22,35). Bu çalışmada ise sigara içme süreleri (yıl) ve sigara içme öyküleri (paket×yıl) incelendiğinde, hasta grubunda iki ölçütün de istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0.029$, $p=0.035$) (Bkz. Tablo 5). Altı çalışmanın analiz edildiği büyük çaplı bir çalışmada (6900 meme kanserli hasta, 9093 kontrol), ≥ 20 paket×yıl aktif sigara öyküsü olan bireylerde meme kanseri riskinin 1.28 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (36). Bu çalışmada ise her iki grubun da sigara içme öyküleri 20 paket×yıl ve altında olduğu saptanmıştır.

Yüksek düzeylerde alkol tüketimi de meme kanseri riskini artırmaktadır (9,37-39). Vaka-kontrol ve kohort çalışmalarının dahil edildiği bir meta-analizde, hiç alkol tüketmeyen kadınlarla

karşılaştırıldığında, her gün 35-44 g alkol tüketen kadınların %32, her gün en az 45 g alkol tüketen kadınların ise %46'lık bir risk artışıyla karşı karşıya oldukları bildirilmiştir (37). Buna ek olarak bu riskin lineer olduğu ve günlük eklenen her 1 porsiyon (10 g) alkolün riski %7-9 oranında artırdığı belirtilmiştir (37,38). Büyük kohort çalışmalarından biri olan EPIC çalışmasında ise, 4300 bireyin verileri incelenmiş ve günlük 20 g ve üzerindeki alkol tüketiminin meme kanseri riskini %13 artırdığı saptanmıştır. Aynı çalışmada günlük alınan her 10 g alkolün %3'lük risk artışına denk geldiği de vurgulanmıştır (40). Bu çalışmada da kontrol grubundaki bireylerin, hasta grubundaki bireylere oranla daha yüksek oranda alkol tükettiği saptanmıştır (sırasıyla hasta grubu= %10, kontrol grubu= %27.1, $p=0.009$). Ancak hem kontrol hem de hasta grubundaki bireylerin tamamının sağlık açısından düşük risk düzeyi olan 1-20 g/gün aralığında alkol tükettiği görülmüştür. Gruplar WHO'ya (7) göre risk düzeyi açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak fark olmadığı saptanmıştır ($p=0.053$).

Çalışmanın sonucu, literatürle benzerlik göstererek ilk doğum yaşının, emzirme durumunun, sigara içme öyküsü ve kullanma durumunun meme kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Literatürde meme kanseri riski ile ilişkili diğer değiştirilebilir risk etmenleri arasında menarj yaşı, doğum kontrol hapı, hormon replasman tedavisi ve alkol kullanım durumları da sayılabilmektedir. Değiştirilebilir risk etmenleri göz önünde bulundurularak risk gruplarının belirlenmesi meme kanseri riskinde azalma sağlanabileceği gibi toplum bazlı önleme stratejileri geliştirilerek ve toplumun bilinç düzeyi artırılarak hastaların, hastalığın erken aşamalarında tanı almaları sağlanabilir.

Çıkar Çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA: Cancer J Clin 2015;65(2):87-108.
2. Ronco AL, De Stéfani E. Nutritional epidemiology of breast cancer. Springer Science & Business Media, London, 2011.

3. Tarver T. Cancer Facts & Figures 2012. American Cancer Society (ACS) Atlanta, GA: American Cancer Society 2012;66.
4. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/1445-t%C3%BCrkiye-kanser-istatistikleri-rapor-k%C4%B1sa.html>. Accessed September 10, 2016.
5. Brawer R, Brisbon N, Plumb J. Obesity and cancer. *Primary Care: Clinics in Office Practice* 2009;36(3):509-531.
6. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66(6):1192-1308.
7. WHO. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. 2000.
8. Cui Y, Miller AB, Rohan TE. Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(3):293-299.
9. Statistical Packages for Social Sciences Programme (SPSS version 15.0, C., USA).
10. Altekruse S, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2010;7.
11. DeSantis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast cancer statistics, 2011. *CA: Cancer J Clin* 2011;61(6):408-418.
12. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF. SEER Cancer Statistics Review 1975–2012.
13. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/1793-2013-%C4%B1%C4%B1-t%C3%BCrkiye-kanser-istatistikleri.html>. 2013. Accessed September 10, 2016
14. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, Fraumeni JF. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 1988;6(3):245-254.
15. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(8):606-616.
16. Ban KA, Godellas CV. Epidemiology of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2014;23(3):409-422.
17. Hiatt RA, Porco TC, Liu F, Balke K, Balmain A, Barlow J et al. A multilevel model of postmenopausal breast cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(10):2078-2092.
18. <https://nccih.nih.gov/health/integrative-health>. Accessed September 14, 2016.
19. Islami F, Liu Y, Jemal A, Zhou J, Weiderpass E, Colditz G et al. Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status—a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;26(12):2398-2407.
20. Manrique TJ, Figueroa CM, Cuéllar DFA. Breastfeeding as a method of breast cancer prevention. *Rev Enferm* 2015;38(12):32-38.
21. Yang L, Jacobsen KH. A systematic review of the association between breastfeeding and breast cancer. *J Womens Health* 2008;17(10):1635-1645.
22. Kaminska, M, Ciszewski T, Szatan K, Miotta P, Staroslawka E. Breast cancer risk factors. *Prz Menopausalny* 2015;14(3):196-202.
23. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *The Lancet* 2002;360(9328):187-195.
24. Collaborative G. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Contraception* 1996;54:1S-106S.
25. Pike M, Krailo MD, Henderson A, Roy DS. Breast cancer in young women and use of oral contraceptives: possible modifying effect of formulation and age at use. *The Lancet* 1983;322(8356):926-929.
26. Casey PM, Cerhan JR, Pruthi S. Oral contraceptive use and the risk of breast cancer. *Mayo Clin Proc* 2008. Elsevier.
27. Westhoff CL. Breast cancer risk: perception versus reality. *Contraception* 1999;59(1):25-28.
28. Tamimi RM, Hankinson SE, Chen WY. Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2006;166(14):1483-1489.
29. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton D, Ponder BAJ. Family history and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997;71(5):800-809.
30. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, Cummings S, Garber JE, Bernhardt B, et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol* 1998;16(7):2417-2425.
31. McPherson K, Steel C, Dixon J. Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000;321(7261):624-628.
32. General S. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Reports of the Surgeon General. Atlanta (GA), 2014.
33. Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;154(2):213-224.
34. Reynolds P. Smoking and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2013;18(1):15-23.
35. Health, U.D.o. and H. Services, The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004. 62.
36. Cox DG, Dostal L, Hunter DJ, Marchand LL, Hoover R, Zeigler RG. N-acetyltransferase 2 polymorphisms, tobacco smoking, and breast cancer risk in the breast and prostate cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol* 2011;174(12):875-882.
37. Kungu A, Hamajima N, Hirose K. Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002;87(11):1234-1245.
38. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998;279(7):535-540.
39. Ronco AL, De Stefani E. Nutritional Epidemiology of Breast Cancer. Springer Science & Business Media, London, 2012.
40. Tjønneland A, Christensen J, Olsen A, Stripp C, Thomsen BL, Overvad K, et al. Alcohol intake and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 2007;18(4):361-373.