



2021, 6(2), 105-121

Akdeniz Diyeti ve Kanser

Mediterranean Diet and Cancer

Selin UÇAK^{1*}, Gül KIZILTAN¹

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

Özet

Kanser, kontrolsüz hücre çoğalması ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır ve altta yatan nedenler genetik veya çevresel faktörler olarak değişkenlik göstermektedir. Literatürde yaşam tarzı değişikliğinin kronik hastalıkların gelişimi üzerindeki etkisi olabileceğini gösteren sonuçların elde edilmesi beslenme şekilleri ve kanser riski hakkında daha fazla çalışma yapılmasına olanak sağlamıştır. Elde edilen sonuçlar; beslenmenin kanser oluşumu üzerinde etkili olduğunu ve Akdeniz diyet modelinde antioksidan, antiproliferatif ve antianjiogenik özelliklere sahip, tümör büyümesini azaltabilen birçok bileşik ve besin maddesi bulunduğunu göstermektedir. Akdeniz diyet modeli, dengeli besin örüntüsü ve sürdürülebilir olması nedeniyle sağlıklı bir diyet modeli olarak da tanımlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Akdeniz, diyet, kanser, beslenme

Abstract:

Cancer is defined as a disease characterized by uncontrolled cell proliferation, and the underlying causes vary as genetic or environmental factors. Obtaining results in the literature showing that lifestyle change may have an impact on the development of chronic diseases has enabled more studies on dietary patterns and cancer risk. Obtained results; It shows that nutrition has an effect on cancer formation and that there are many compounds and nutrients in the Mediterranean diet model with antioxidant, antiproliferative and antiangiogenic properties and can reduce tumor growth. The Mediterranean diet model is also defined as a healthy diet model due to its balanced food pattern and sustainability.

Key words: Mediterranean, diet, cancer, nutrition

*Yazışma Adresi: Selin Uçak, Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

E-posta adresi: dytselinuca@gmail.com

Gönderim Tarihi: 22 Aralık 2020. Kabul Tarihi: 09 Ağustos 2021.

Yazar sırasına göre ORCID: 0000-0003-1409-8013; 0000-0001-5012-5838

© 2021 Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. Tüm Hakları Saklıdır.

1. Giriş

Kanserin Tanımı ve Prevalansı

Kanser, sağlıklı hücrelerin mutasyon sonucu, denetimsiz olarak hızla çoğalması ile oluşan bir hastalık tanımlanmaktadır ve tespit edilene kadar 'tümör', 'kitle', 'yumru', 'nodül' veya 'lezyon' olarak adlandırılabilir. Tümörler, kişinin beslenme durumuna, fizyolojik özelliklerine, kanserin türüne ve tedavi şekline bağlı olarak öldürücü olabilmektedir (Baysal vd., 2008). Toplumlar arasında ölümcül bir hastalık olarak nitelendirilen kanser, önemli bir sosyoekonomik yüke yol açmaktadır ve popülasyonlar büyüdükçe, yaşlandıkça ve kanser riskini artıran yaşam tarzı davranışlarını benimsedikçe kanser vakalarının ve ölümlerinin artması beklenmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) ait veriler, 2018 yılı itibari ile dünya genelinde 18,1 milyon yeni kanser vakası teşhis edildiğini ve kansere bağlı ortalama 600.000 ölüm gerçekleştiğini göstermektedir. Bu veriler doğrultusunda kanser, bulaşıcı olmayan hastalıklar arasında ortalama %30 ölüme neden olarak, en fazla ölüme sebep olan ikinci hastalık olarak tanımlanmaktadır. Gelecekte ise dünya nüfusunun artışına ve nüfustaki yaşlanmaya bağlı olarak 2025 yılında toplam 19,3 milyon yeni kanser vakası olacağına dair veriler öngörülmektedir (Bray, Ferlay, Soerjomataram, Siegel, Torre, ve Jemal, 2018).

T.C. Sağlık Bakanlığı (2015)'na göre, Türkiye'de 2015 yılında toplam 167.463 kişiye yeni kanser teşhisi konulmuştur. Türkiye kanser insidansının, Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika gibi gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelere göre kanser açısından hem kadınlarda hem de erkeklerde daha düşük bir hızda olduğu görülmektedir. T.C Sağlık Bakanlığı (2015)'na göre Türkiye'de de kanser, kardiyovasküler hastalıklardan sonra en çok ölüme neden olan ikinci hastalık ve her beş ölümden birinin nedeni olarak belirlenmiştir.

Kanser Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Kanseler, DNA ifade biçiminde değişiklikler aracılı hücrenin anormal büyüme ve replikasyon davranışı göstermesi ile ortaya çıkmaktadır. Hücrelerin büyüme özelliklerindeki bu değişiklikler pek çok mekanizma ile birçok farklı nedene bağlı gerçekleşebilmektedir.

Kanserlerin %10-15'inin, kalıtsal olduğu yani ebeveynlerden gelen genlerle aktarıldığı, geriye kalan %85-90'lık kısmını ise yaşam boyunca canlı hücrelerdeki DNA'nın, mutajenlere maruz kalması, hücre DNA'sındaki progressif değişiklikler ve replikasyonda hatalar oluşması ile şekillendiği düşünülmektedir. DSÖ'ye göre, kansere bağlı ölümlerin yaklaşık% 35'i, obezite ve fiziksel aktivite eksikliğinin belirgin bir rol oynadığı değiştirilebilir risk faktörlerine bağlanmaktadır. Beslenmenin hastalığıdaki payı çevre koşulları içine alındığında %70-75, yalnız değerlendirildiğinde ise %30-45'e ulaştığı kabul edilmektedir. Ancak kanserin multifaktöryel olup, bakterilerden virüslere, radyasyondan kalıtıma, çevresel faktörlerden, beslenme alışkanlığına ve kimyasallara kadar birçok faktörden etkilendiği bilinmektedir (Baysal vd., 2008).

Genetik

Kanserin genetik altyapısı hakkında artan kanıtlar, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan RNA (ncRNA) gibi epigenetik değişikliklerin, tümör baskılayıcıların susturulmasından onkogenlerin aktivasyonuna kadar kanserde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Histonlar temel olarak 'DNA paketlenme' proteinleri olarak görülmektedir ve spesifik histon modifikasyonlarının, DNA onarım yolları gibi diğer nükleer süreçlerle etkileşime girdiği ve kanser hücrelerinde CpG-ada hipermetilasyonunun, histon işaretlerinin belirli bir kombinasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca, sitrulin 1 (SIRT1) ve CREB bağlayıcı protein (CBP) gibi farklı proteinler aracılığıyla özel histonasetiltransferazların (HAT) değişmiş aktiviteleri lösemiler, uterus miyomları, epitelyal tümörler, glioblastomalar, kolorektal ve meme kanserleri ile ilişkili bulunmuştur (Esteller, 2007).

Son dönemlerde çokça çalışılan DNA metilasyonu ise fizyolojik olarak embriyonik gelişim ve gen ekspresyonunun düzenlenmesi gibi birçok olayda görevlidir. Metilasyon tümör baskılayıcı genleri inaktive eden esas mekanizmalardan birisidir ve birçok tümör tipinde metastatik potansiyel oluşturan bir durumdur. Son yıllarda, hücre döngüsü inhibitörü p15 ve p16'yı kodlayan genler, meme kanseri tip 1 duyarlılık proteini (BRCA1) ve DNA onarım genleri gibi kanser biyolojisinde anahtar rollere sahip genlerin, kanser hücrelerinde metilasyonla ilişkili susturmaya maruz kaldığı gösterilmiştir (Güler ve Peynircioğlu, 2016).

Sigara ve Alkol Tüketimi

Sigara dumanı, poliaromatik hidrokarbonlar(PAH),heterosiklikaromatik aminler (HAA) ve N-Nitrosaminler ve aldehitler gibi, en az 50 bilinen kanserojen dahil olmak üzere 4000'den fazla farklı bileşik içerir. Sigara dumanındaki kanserojen bileşiklerin, sitokrom P450 sisteminin monooksijenazlarının metabolizmasında sigara dumanında bulunan Benzo [a] piren B [a] P gibi bileşikler aracılımutajenik etkileri olan ara maddelerin oluşumunandeden olduğu bilinmektedir (Lochan, Daly, Reeves ve Charnley, 2007).

Üzel (2013)'e göre, sigara dumanı bilinen ve muhtemel kanserojen ajanları ile akciğer, ağız boşluğu, yemek borusu, kolon, pankreas, mesane, kemik iliği, serviks ve böbrek dâhil olmak üzere vücudun hemen hemen her organındaki kanser oranlarıyla ilişkilidir. Özellikle akciğer kanseri gelişiminden sorumlu en önemli faktör olan sigara, hastaların %85-94'ünde kanser gelişiminden sorumludur ve sigara tüketiminin akciğer kanseri riskini 24-36 kat arttırdığı saptanmıştır. Tütünün özellikle vokal kord ve glottiskanserleri için risk oluşturduğu belirtilmektedir.

Matejic, Gunter, ve Ferrari (2019)'ye göre, Dünya çapında kansere bağlı tüm vakaların yaklaşık %3.6'sı ve kansere bağlı tüm ölümlerin %3.5'i kronik alkol ile ilişkili bulunmuştur ve alkolün üst aerodinamik yol, karaciğer, kolorektum ve meme dahil olmak üzere birçok organda karsinogenezi indüklediği sonucuna varılmıştır. Alkol toksisitesinin epigenetik değişikliklere, özellikle de anormal DNA metilasyon modellerine neden olabileceği gösterilmiştir.

Bu değişiklikler, alkole bağlıfolat eksikliğinin bir sonucu olarak veya etanol metabolizmasının ürünleri ile indüklenir. Folat, B₆ ve B₁₂ vitaminlerinin eksikliğine yol açan bu etanol kaynaklı anormal metiyonin metabolizmasınamaruziyethomosistein ve S-adenosilhomosistein (SAH) artışlarına ve S adenosilmetiyonin (SAM) ve antioksidan glutatyon (GSH) seviyelerinde azalmaya neden olur ve bu değişiklikler antioksidan savunma mekanizmalarının yetersizliği ile genlerin anormal epigenetikregülasyonuna yol açabilir. Ayrıca alkol, etanol ve asetaldehitemetabolize edilirken organizmada reaktif oksijen türleri (ROS) de üretilir ve bu durum genetik mutasyonlar aracılı karsinogenezi desteklemektedir (Varela-Rey, Woodhoo, Martinez-Chantar, Mato ve Lu, 2013).

Ulusal Kanser Araştırmaları Ajansı'na (IARC) göre, alkol tüketiminin ağız boşluğu, farinks, gırtlak, özofagus, kolorektum, hepatoselülerkarsinom, serviks ve meme kanseri gibi kanserlerde nedensel bir etkisi

olduğunu gösteren kanıt mevcuttur. Genel olarak, alkol bağımlılığının, günde ikiden az alkollü içki tüketen erkeklerden veya günde birden az alkollü içecek tüketen kadınlardan %6 daha yüksek kanser riski ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (Barron, Jeffries ve Krupenko, 2020).

Fiziksel Aktivite

Kerr, Anderson ve Lippman (2017)'a göre, boş zamanlarda yapılan yüksek şiddetli fiziksel aktivitenin 13 kanser türünün azalmış riskleri ile ilişkili olduğu ve fiziksel aktivite ile bazı kanser türleri arasında riskte %10'luk bir azalma sağlanabileceği sonucuna varmıştır.

Di Daniele vd. (2017) ifade ettiği üzere, fiziksel aktivite geleneksel olarak düşük kolon ve meme kanseri riskleriyle bağlantılı bulunmuştur ancak farklı kanser türleri ile ilişkili olabileceği de düşünülmektedir. Fiziksel aktivite ile kanser riski arasındaki bağlantıyı açıklayan mekanizmalar endojensiyet ve metabolik hormon seviyelerindeki değişiklikleri ve büyüme faktörlerini içermektedir. Diyet ve fiziksel aktivite yoluyla vücut ağırlığı kaybı karsinogenez ile doğrudan bağlantılı olan pro-inflamatuar belirteçlerde ve insülin seviyelerinde bir azalmaya da yol açmaktadır. Ayrıca fiziksel aktivite ve kanser riski arasındaki mekanik bağlantının çok faktörlü olması muhtemeldir.

Oruç ve Kaplan (2019)'a göre, fiziksel aktivite toplam vücut yağını azaltarak inflammatuar belirteçlerin ve adipokinlerindüzenlenmesi ile obeziteve metabolik etkilerini değiştirerek kanser riskini azaltmaktadır. Kolon kanseri incelendiğinde, fiziksel aktivitenin kolon kanserli hastaların ortalama %40'ında görülen komorbiditeleri düzelterek kanser riskini azalttığı görülmektedir.

Fiziksel aktivite ile kanser riskini arasındaki ilişkinin beden kütle indeksine (BKİ) bağlı değişebileceği de düşünülmektedir ve obez bireyler için fiziksel aktivitenin önemine vurgu yapılmaktadır ve yüksek BKİ'li bireylerde artmış fiziksel aktiviteden daha fazla fayda sağlanması olasıdır. Fiziksel aktivite birçok olumlu etkisinden dolayı gündelik hayat ile bütünleştirilmelidir. Amerika Kanseri Topluluğu (ACS) ve Amerika Spor Hekimliği Koleji (ACSM) gibi çeşitli otoriteler fiziksel aktivitenin keskin çizilmiş kurallar ve süreler yerine bireyin sağlık durumu için uygun türde, şiddette ve sürede düzenli şekilde yapılmasını önermektedir (Ligibel, Basen-Engquist ve Bea, 2019).

Obezite

1997 yılından beri DSÖ tarafından küresel bir epidemi ve tek başına kronik bir hastalık olarak tanımlanan obezite, en basit tanımı ile vücutta aşırı yağ birikimidir. Ancak vücut yağ yüzdesini belirlemek kolay olmadığı için genellikle çok aşırı kilo olarak tanımlanmaktadır. DSÖ, obezite tanımını vücut ağırlığı ve boy uzunluğunun karesi kullanılarak hesaplanan beden kütle indeksine [$BKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$] dayanarak yapmaktadır. Buna göre; $BKİ: 25.0-29.9 \text{ kg/m}^2$ ise fazla kiloluluk, $BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ise obezite ve $BKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ise morbid obezite olarak kabul edilmektedir (Chooi, Ding ve Magkos, 2019). 1980 yılından beri dünya genelinde fazla kilo ve obez insan prevalansı iki katına çıkmıştır ve günümüzde dünya nüfusunun yaklaşık üçte birini fazla kilo veya obez olarak sınıflandırılmaktadır (Chooi, Ding ve Magkos, 2019). Engin (2017)'e göre mevcut obezite eğilimleri bu şekilde devam ederse 2030 yılına kadar dünya nüfusunun %57,8'inin fazla kilo veya obez olacağı tahmin edilmektedir. Bu veriler kanserlerin, obeziteye bağlı prevalansında %61 oranında bir artışa neden olabileceğini göstermektedir.

Obezitenin karsinogenezi arttırmadaki temel mekanizmasının yarattığı inflamasyona bağlı olduğunu düşünmektedir. Obeziteye bağlı yağ dokudaki artışın adipokin sekresyonunu değiştirerek kronik inflamasyona neden olduğu saptanmıştır. Bu durum ishipoksiyi, stresi ve apoptozu tetiklemektedir. Obez bireylerde makrofajların aktive olduğu, nükleer faktör kappabeta'ye (NF-kB) bağımlı sitokin ve anjiogenik faktörlerin üretimi ile tümör oluşumunu indükleyen inflamatuarmikroçevre şekillenmektedir. Kanser ile ilişkili önemli inflamatuarmedyatörlerden biri olan siklooksijenaz (COX)-2, muhtemel inflamatuarlipidmetabolit prostoglandin E2 sentezini katalize eder ve aşırı ekspresyonu birçok kanser tipi için kötü prognoz göstergesidir. Obezite, inflamatuvar yolaklar aracılı glikoz homeostazisini, insülin sekresyonunu, hücre büyümesini ve proliferasyonunu değiştiren onkotik mutasyonların bir durum olarak görülmektedir (Onat, Emerk ve Sözman, 2002).

Obezitenin karsinogenez ile bağlantısını anlayabilmek için yarattığı inflamasyonun multifaktöriyel değerlendirmek neredeyse elzemdir. Hem glikoz homeostazisi, hem adipoz dokudan salınan hormon seviyeleri değişmekte, karaciğer ve pankreas başta olmak üzere birçok doku ve organda artmış hücre yıkımı görülmekte ve organellerde stres kaynaklı mutasyon gelişmektedir. Obezite ve insülin direnci kaynaklı değişen fosfoinositid-3 kinaz (PI3K)/Akt sinyal yolağı, insüline bağlı tirozinkinaz reseptörleri aracılı hücre proliferasyonunu düzenleyen rapamisin memeli hedefini (mTOR) aktive eder. Bu yolağın anormal

aktivasyonu meme, akciğer, endometriyum ve prostat dâhil olmak üzere birçok kanser türü ile bağlantılı bulunmuştur(Hopkins, Goncalves ve Cantley, 2016).

Arslan, Özçelik ve Demirbaş (2013)'a göre obez bireylerde reflü gelişiminden bağımsız özofagustan besin geçişinin yavaşlaması ve mutajenikkarsinojenleremaruziyetin artması nedeniyle obeziteninözofagus kanseri riskini sigara kullanımından bağımsız 2-3 kat arttırabileceği gösterilmiştir. Obeziteye bağlı mukozal hasarınmide kanseri insidansını da obeziteye paralel olarak arttırdığı görülmektedir.

Beslenme

Beslenmenin kanserin oluşumunda ve kanserden korunmada rol oynayabileceği teorisinin gelişimine, 1900'lü yılların başlarında farklı diyetlerin, tümörlerin gelişim ve büyümeleri üzerindeki etkilerini araştıran laboratuvar çalışmaları yol açmıştır.

Dünya Kanseri Araştırma Fonu (WCRF), sağlıklı bir diyet ile beslenmenin kanser gelişimini %30 oranında önleyebileceğini öngörmektedir (Schwingshackl, Schwedhelm, ve Galbete, 2017). Jankovic vd, (2016) ifade ettiği üzere, besin maddelerinin tekil olarak kanser süreci üzerine etkisinin incelenmesi diyet bileşenlerinin etkilerine dair kanıt sağlamaktadır ancak besin maddelerine odaklanmak yerine, diyet modellerinin değerlendirilmesinin beslenme ve kanser arasındaki bağlantıları netleştirmek için daha yeterli bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir. Elde edilen veriler, sağlıklı bir beslenme düzenine uyum ile kolon, meme, akciğer kanseri başta olmak üzere endometriyal kanserler, pankreas, karaciğer, prostat kanseri ve baş-boyun kanserlerinin azalabileceğini göstermektedir.

Diyet örüntüleri ile ilişkili; meyve, sebze, baklagiller ve kepekli tahıllar bakımından zengin diyetlerin, dengeli yağ asitleri oranı, yüksek lif içeriği ve önemli miktarda antioksidan bileşik içerdiğini ancak artmış kırmızı et ve işlenmiş besin tüketiminin tam tersi şekilde kansere bağlı biyolojik yolları aktive eden reaktif moleküller içerdiği gösterilmiştir. Ortaya konulan sonuçlar, sağlıksız diyet kalıplarının yüksek BKİ, komorbid hastalıklar ve artmış kanser insidansı ile ilişkili olduğunu gösterirken, sağlıklı diyet kalıplarının artmış fiziksel aktivite ve daha sağlıklı yaşam tarzı faktörleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir. İncelenen beslenme modellerinde besin örüntüsünün yanında besin pişirme ve saklama koşullarının da belirli riskler taşıdığı görülmektedir. Özellikle kızartma, kavurma, tuzlama ve tutsüleme işlemleri sırasında, polisiklikaromatik hidrokarbonlar (PAH), heterosiklik aminler (HA), akrilamid ve N-Nitroso bileşiklerinde karsinojen olarak tanımlanacak boyutta artış saptanmıştır. Karaciğer ve böbrek gibi organlar başta olmak üzere tüm

dokularda birikme eğiliminde olan bu karsinojen bileşikler, hücre sel homeostazı de ğiştirerek, artmış kolon, meme, prostat kanseri riski ile ilişkili oldu ğu bildirilmiştir. Bu bileşiklerden aromatik aminler ve PAH'lar, DSÖ ve IARC tarafından kanserojen olarak sınıflandırılmaktadır ve mesane, akci ğer ve cilt kanserleri için g¼çlü kanıt düzeyinde risk oluşturdu ğu belirtilmektedir (Baan vd., 2009).

Beslenme ve kanser arasındaki ba ğlantıyı inceleyen WCRF/ AICR tarafından yayımlanan son rapor, kanser önleyici olarak adlandırılabilcek bir diyet yerine sa ğlıklı beslenme alışkanlıklarının devamlı olması gerekti ğini göstermektedir. Beslenme ile ilgili ise, sa ğlıklı v¼cüt a ğırlı ğının korunmasına ve enerji yo ğunlu ğu yüksek yiyecek ve içeceklerden kaçınılmasına vurgu yapılmıştır (Norat, Aune, Chan ve Romaguera, 2014).

Riboli (2014) ifade etti ği üzere, Avrupa Kanser ve Beslenme Araştırması (EPIC) alışmasının sonuçları diyet, fiziksel aktivite ve antropometrinin birbiri ile ilişki şekilde pop¼l¼syonlardaki kanser riski üzerinde rol oynadıklarını ortaya koymuştur. Bilimsel bir bakış açısı ile Batı tipi diyet ve yaşam tarzının bazı özellikleri ile artmış kanser riski arasında anlamlı ilişki saptansa da altında yatan mekanizmaların anlaşılması g¼çtür. Bu nedenle farklı diyet modelleri ile kanser gelişimi hakkında yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Batı Tarzı Diyet Modeli

Birçok modern Batı ¼lkesinin diyet modelini temsil etti ği için "Batı diyeti" veya "s¼permarket diyeti" olarak adlandırılan bu diyet modeli, sıklıkla kırmızı ve işlenmiş etlerin, şekerle tatlandırılmış gıdaların, kızartılmış yiyeceklerin ve rafine edilmiş tahılların t¼keticildi ği bir besin ör¼nt¼s¼n¼ içermektedir. Batı tipi diyet yüksek enerjili, yüksek ya ğlı olmasından dolayı obezite ind¼kleyici bir diyet olarak da adlandırılmaktadır. Makro besin ö ğesi miktar ve nitelik bakımından oldukça heterojendir. DSÖ'n¼n dengeli olarak tanımladı ğı diyet modelleri ile batı tipi diyet kıyaslandı ğında; yüksek ya ğlı, yüksek oranda doymuş ya ğ içeren, posadan fakir ve basit karbonhidratlardan zengin oldu ğu vet¼m bileşenleri ile beraber kronik metabolik inflamasyon durumunu tetikledi ği d¼ř¼n¼lmektedir. Bu inflamasyon durumu ise, batı toplumlarında ölümlerin %80'ine neden olan, kanserin de içinde bulundu ğu birçok bulaşıcı olmayan hastalı ğın gelişmesine katkıda bulunmaktadır (Christ, Lauterbach ve Latz, 2019).

Batı diyeti ile karakterize artmış işlenmiş gıda, kırmızı et, doymuş ya ğ ve omega-6 ya ğ asidi, tuz ve rafine şeker t¼ketimi yanında yetersiz omega-3 ya ğ asidi ve posa alımı ile hem obeziteye neden olarak hem de karsinogenezi tetikleyerek bir risk faktörü olarak de ğerlendirilmektedir. Fiolet vd., (2018)'ne göre Avrupa

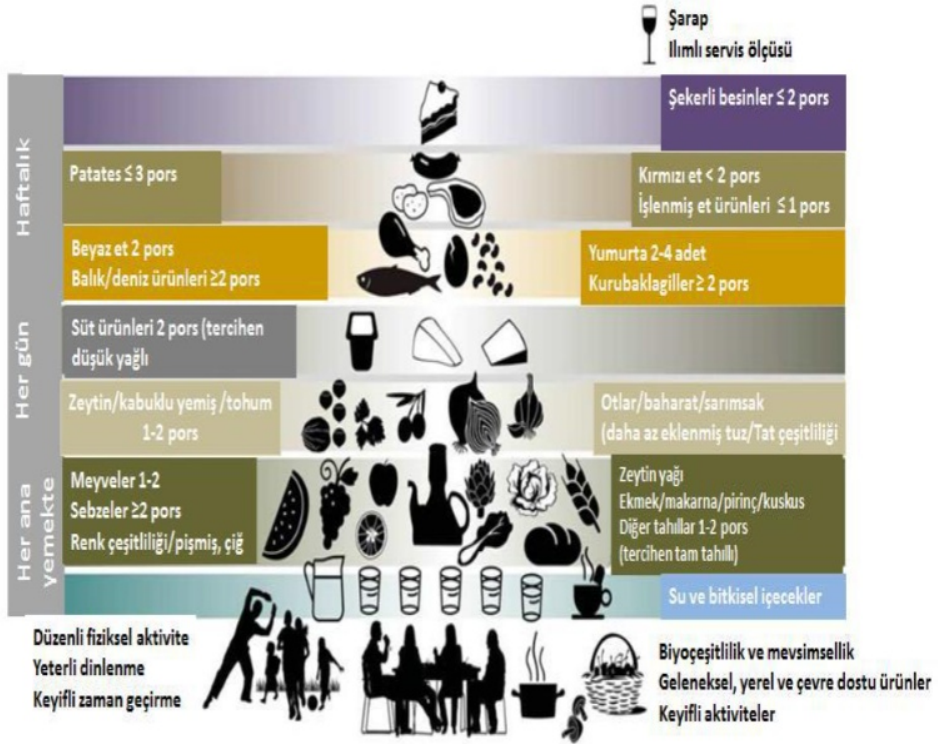
ve ABD gibi birçok batı ülkesinde market alışverişlerini inceleyen bir anket, işlenmiş gıda ürünlerinin günlük toplam enerji alımının %25-50'sine katkıda bulunduğunu göstermiştir ve işlenmiş gıda tüketiminde % 10'luk artışın tek başına kanser riskini %12 oranında arttırabileceği sonucuma ulaşılmıştır. Günümüzde fermente ürünler, etler, tahıllar ve meyveler dâhil birçok gıda şekerle tatlandırılarak veya katkı maddeleri ile dönüştürülerek işlenmiş hale gelmektedir. Bu tip besinler enerji, sodyum, yağ ve şeker bakımından daha zengin olmasının yanında daha yüksek glisemik cevap ve daha düşük tokluk etkisi ile ilişkilendirilmiştir. Bu tip beslenmenin vücutta hiperglisemi ve oksidatif stres ile hücrel immün cevabı tetiklediği bilinmektedir. Obezitenin ve vücut yağlanması tek başına yarattığı inflamasyon yanında tuz, şeker ve yağdan zengin bir diyetin inflamatuarsikokin salınımını aktifleyen Toll Benzeri Reseptör 4 (TLR4), Prostaglandin E2 (PGE2) gibi reseptörleri uyararak apoptozu ve transkripsiyon faktörlerinin ifadesini değiştirdiği ortaya konmuştur. Makro besin içeriği yanında yetersiz sebze ve meyve tüketimi ile ilişkili mikro besinler eksiklikleri, kanserojen bileşik oluşumunu arttıran pişirme yöntemlerinin kullanılması veya katkı maddelerine maruziyet ile de hücre poliferasyonunun etkileneceği bilinmektedir. Risk faktörlerinden olan fazla kırmızı et tüketimi hakkında yapılan geniş meta analiz sonucunda, kırmızı et tüketimi ile kolorektal, akciğer, özofagus ve gastrik kanserler ile arasında güçlü bağlantı olduğunu ortaya koymuştur (Lippi, Mattiuzzi ve Cervellin, 2016).

Akdeniz Tipi Diyet Modeli

1950'li yıllarda yapılan Yedi Ülke Çalışması'ndan günümüzde EPIC çalışmasına kadar kardiyovasküler hastalık ve kanser gibi hastalıkların diyetle bağlı bileşenlerinin değerlendirilmesi sonucunda Akdeniz tipi beslenmenin birçok kronik hastalık ve kanser türünden koruyucu özelliğe sahip olduğu ortaya konulmuştur (Panico, Mattiello, Panico ve Chiodini, 2014).

Aşit (2018) ifade ettiği üzere, Akdeniz diyet modelinde antioksidan, anti-proliferatif ve anti-anjiogenik özelliklere sahip, tümör büyümesini azaltabilen birçok bileşik ve besin maddesi bulunmaktadır. Diyet içerisindeki farklı besin maddelerinin tek başına kanserden koruyucu olabileceği hakkında fikirler ortaya sürülse de Akdeniz diyet modeline atfedilen sağlık yararı tek bir besin türünden değil, diyetin toplam yararından gelmektedir. Aynı zamanda işlenmiş ürünlerin diyetle yer almaması ve zararlı bileşiklerin oluşumunu tetikleyen pişirme yöntemlerinin kullanılmaması diyetin ekstra yararlarından sayılabilmektedir. 2011 yılında güncellenen Akdeniz diyeti piramidi ile bu beslenme modelinde yer alan temel besin

gruplarının tüketim sıklığı ve tüketilmesi gereken miktarlar yeniden vurgulanmıştır ve Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1: Akdeniz Diyet Piramidi (Fiolet vd., 2018).

Akdeniz diyeti, sadece bazı besinlerin tüketimi olarak değil, Akdeniz bölgesinde yaşayan insanlara özgü yaşam tarzı olarak da tanımlanabilir. Bu nedenle besin örüntüsü farklı toplumlarda değişiklik gösterebilmektedir. Yine de Akdeniz diyet modelleri genellikle benzer özellikleri paylaşır. Hepsinde günlük meyve ve sebzeler, kepekli tahıl tüketimi ve haftalık baklagiller ve kuruyemiş tüketimi gibi bol miktarda bitkisel içerik bulunur, tekli doymamış yağların ana kaynağı olarak zeytinyağı dahil; hepsi sınırlı miktarda kırmızı ve işlenmiş et, doymuş yağ ve rafine şeker alımı ile ve düşük-orta derecede süt ürünleri alımı ve ılımlı balık tüketimi; öğünlerde düzenli, ancak ılımlı alkol (çoğunlukla kırmızı şarap) tüketimi ile karakterize edilir. Meyve ve sebzeler, lifler, zeytinyağı, balık ve kırmızı şarap gibi Akdeniz diyetinin ana bileşenleri, E vitamini, C vitamini, folat, selenyum, antioksidanlar (yani karotenoidler, flavonoidler, resveratrol ve diğer polifenolik bileşikler) ve omega-3 dahil gibi çeşitli biyoaktif bileşiklerin zengin kaynaklarıdır. Akdeniz diyeti ve kanser çalışmaları, oksidatif stresin hücre poliferasyonu üzerine etkisine ve beslenme ile inflamasyonun hafifletilmesi konularına odaklanmaktadır. Diyetin içerdiği antioksidan bileşikler, DNA azot bazlarını

oksitleyerek mutasyon gelişmesine neden olan ve bu yolla poliferatif genlerin ekspresyonunu arttıran reaktif oksijen ve nitrojen bileşiklerini (RONS) nötrleştirerek PI3K, mitojenle etkileşen protein kinaz (MAPK) poliferatif yolların aktivasyonunu engellemektedir. Flavonoidler buna ek olarak NF- κ B aktivasyonunu, hücre döngüsünü ve DNA-tamir edici ve antioksidan enzimlerin sentezini düzenlemektedir. Sitokrom P450 alt birimlerini inhibe ederek pro-onkogenleri inhibe etmektedir (Hernaiz ve Estruch, 2019).

Zeytinyağı temelli beslenme, diyetten doymuş yağ asitleri/doymamış yağ asitleri oranının azalması yolu ile ve zeytinyağı fenolik içeriğinin yaklaşık % 80'ini temsil eden oleopin, oleokantal, hidroksitirozol ve tirozol gibi birçok küçük biyoaktif bileşikler aracılı inflamasyon ile ilişkili bulunan prostoglandin sentez yolağındaki COX enzimlerini inhibe etmektedir (Farinetti, Zurlo, Manenti, Copp, ve Mattioli, 2017). Ayrıca Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından zeytinyağındaki polifenollerin düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) partiküllerini oksidatif hasardan koruduğu, antioksidan kapasiteleri ile oksidatif süreçlere karşı dayanıklılık sağladıkları ve bu uçucu bileşiklerin zeytinyağının 'fonksiyonel gıda' özelliğine katkı sağladığı şeklinde bilimsel görüş ortaya konmuştur (Sacchi, Paduano, Savarese, Vitaglione ve Fogliano, 2014). Tüm etkilerine rağmen zeytinyağının, tekil bileşiklerinden ziyade, farklı gıdalarda bulunan kompleks bileşiklerle kurduğu sinerjetik etki ile sağlık yararını ortaya koyduğu düşünülmektedir. Domates ve kırmızı meyvelerde bulunan likopenkarotenoidinin zeytinyağı ile karıştırıldığında antioksidan etkisinde anlamlı düzeyde artış tespit edilmesi bu duruma örnek olarak gösterilebilir. Tüm bu antiinflamatuvar besinler kanser hücrelerinin proliferasyonunu azaltabilmekte ve hücre zarını metastazdan koruyabilmektedir.

Balık tüketimine vurgu yapan Akdeniz diyeti, deniz ürünleri ve omega-3 kaynağı gıdaların tüketilmesi ile doymamış yağ asidi grubunda bulunan yağ asitlerinin dengeli dağılımını sağlamaktadır. Balıklarda ve kabuklu kuruyemişlerde (badem, ceviz ve kabak çekirdeği) bulunan omega-3, onkogenlerin transkripsiyonunu, hücre proliferasyonunu, anjiyogenezi, inflamasyonu ve metastazı düzenleyerek kanser gelişimini yavaşlatmaya yardımcı olmaktadır. Yeterli omega-3 yağ asidi alımını sağlamak için haftalık en az 2 porsiyon balık veya diğer deniz ürünlerinin tüketimi önerilmektedir (Hernaiz ve Estruch, 2019).

Akdeniz diyetinin önemli bir ögesi olan posa; bağırsakta besinlerin fermentasyonu sonucu kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA) oluşması ile bakterilerin çoğalmasına imkân sağlar. İntestinal fermentasyonun sağlıklı bir şekilde devam edebilmesi için 25-35 gram/gün posa tüketilmesi gereklidir. Akdeniz diyet modeli ise bunun için; toplam 5 porsiyon/gün sebze ve meyve, 3-6 porsiyon/gün tahıl ve ≥ 2 porsiyon/hafta bakliyat

tüketimini önermektedir. Sağlıklı mikrobiyotanın, lipoposakkarit türevi endotoksinlerin bağırsak dışına geçişini ve kronik inflamasyon ile ilişkili makrofajların aktive edilmesini önlediği ortaya konmuştur. KZYA'lar hücre içi sinyal iletiminde görevli G protein reseptörleri aracılı inflamasyonun azaltılması ile ilişkilidir. Son olarak, diyet posası besinlerin glisemik indeksinin azalması, düşük insülin seviyeleri ve IGF-1 seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (Evert vd., 2014).

Akdeniz tipi beslenme, içerdiği makro besin ögesi dengesiyanında mikro besin ögeleri ile de organizmanın oksidasyon ile savaşmasına katkı sağlamaktadır. A vitamininin farklı formları antioksidan özellikleri DNA'yı oksidatif hasara karşı korumave hücre proliferasyonunu düzenleme ile ilişkilendirilmektedir. Retinol veya beta-karoten alımının düşük olduğu diyetlerde kanser riskinin artmadığını ancak hem kan total retinol hem de karotenoid seviyelerindeki artışın, bazı kanserin gelişim riskinin azalması ile ilişkili olduğu görülmüştür. Yüksek doz A vitamini maruziyetinin ise sitokrom p450 ve farklı nükleer reseptörler aracılığıyla kanserli hücre büyümesini ve proliferasyonu düzenlemede hayati rol oynadığını ortaya koyulmuştur. Retinol alımı veya serum retinol durumu ile kanser riski arasında U-şekilli korelasyon görüldüğü saptanmıştır. Yüksek doz A vitamininin kontrolsüz vitamin takviyeleri ile sağlanabileceği düşünüldüğünden A vitamininin tüketimi ile kanser riski arasında ters bir ilişki olduğu söylenebilir. A vitamininin kemoprotektif özelliği, antioksidan kapasitesinden dolayı karotenoid provitamin A'ya atfedilmektedir (Wu vd., 2015).

Jiang (2017) ifade ettiği üzere, E vitamini sistemik inflamasyona katkı sağlayan COX-1, COX -2 ve 5-lipoksijenazı (5-LOX) inhibe ederek araşidonik asidin anormal metabolik yolunu ve NFκB'nin aktivasyonunu engellemektedir. Bu şekilde endojen reaktif oksijen türlerinin seviyesinin azaltılmakta, DNA oksidatif hasarı ve lipid peroksidasyonunun inhibe edilmektedir. Bu aktiviteler, kanser gelişimi, invazivliği ve tedaviye direnci destekleyen proenflamatuar tümör mikroçevrelerinin nötralize eder. A vitamini ile benzer şekilde diyetle daha yüksek E vitamini tüketiminin kanser riski ile anlamlı derecede ters ilişki içerisinde olduğu ortaya konulmaktadır. Ancak özellikle α-tokoferol ile ilgili yüksek doz takviyenin kanser önleyici etkileri göstermediği, hatta Selenyum ve E Vitamini Kanseri Önleme Denemesi'nin (SELECT) sonuçlarında da, prostat kanseri riskini arttırdığı görülmüştür (Jiang, 2017). Buradan çıkarılması gereken sonuç, güçlü antioksidan özelliğe sahip bileşiklerin kendilerinin de oksidasyona uğradığı ve besinsel tüketimin dışında kontrolsüz takviyelilerin oksidasyon aracılı inflamatuvar süreci destekleyebileceğidir. Bu nedenle, kanserden

korunmak için beslenme ihtiyaçlarının diyet yoluyla karşılamayı hedeflenmesi ve uzmanlar tarafından gerek görülmedikçe besin takviyelerinin kullanılmaması gerektiğini belirtmektedir.

SELECT çalışmasında E vitamini ile beraber incelenen Selenyum (Se), E vitamini ile etkileşerek lipid metabolizması sonucu oluşan peroksidlerin neden olduğu oksidatif hasarlardan hücre membranını koruduğu sonucuna ulaşılmıştır. Se'nin kanser insidansını etkileyebileceği düşünülen mekanizma, selenoproteinler, glutatyonperoksidaz (GPx) ve tioredoksinredüktazlar gibi antioksidatif savunma ve apoptozun düzenlenmesinde rol oynayan moleküllerin çalışması için gerekli olmasıdır. Se, GPX'i artırarak ve mukozal prostaglandin E seviyelerini düşürerek bir antioksidan görevi görebilir (Çelik, 2019). Apoptosizi indüklemesi, hücre proliferasyonunu inhibe etmesi ve karsinojen metabolizmasını değiştirmesinden dolayı Se bileşenlerinin kanserden koruyucu rol oynadığı desteklenmektedir. Yapılan çalışmaların sonuçları çeşitlilik gösterse de antioksidan rolü ve apoptotik yollara etkisinden dolayı önemli bir mikro besin ögesi olarak değerlendirilmektedir (Acar, 2015).

Akdeniz diyetinde de mevcut olan besin ögesi olmayan diyet bileşiklerinin kanser gibi hastalıklarla ilişkilendirildiği gösterilmiştir. Genel olarak fitokimyasallar olarak bilinen bu molekül sınıfı 6000'den fazla flavonoid sınıfına ait polifenolu içermektedir. Etki mekanizması net olarak anlaşılamamış olsa da, fitokimyasalların günlük tüketimlerinin çeşitli kanser tiplerini azaltabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Çelik, 2019, Çelik ve Köksel, 2013).

Sıklıkla kırmızı şarapta bulunan resveratrol polifenolu, meyve ve sebzelerde yüksek miktarda bulunan kuarsetin flavanoidi veya özellikle turpgiller ailesine ait sebzelerde bulunan sülforafanizotiyosinatının hücre proliferasyonunu kontrol edebildiği ve DNA'yı oksidatif hasara karşı koruduğu düşünülmektedir. Bu moleküller, detoksifikasyon ve karsinojen metabolizmasını düzenleyen hücresel faz 1 ve faz 2 enzim sistemlerini inhibe ederek veya indükleyerek metabolizmayı modüle edebilmektedir (Çelik, 2019, Çelik ve Köksel, 2013). Benzer bileşikler ile ilgili pek çok besinin hastalık önleyici etkisi araştırılmaktadır. Ortaya çıkan sonuçlar, bu moleküllerin antikanser olarak adlandırılması için birçok bilinmeyen faktör olduğunu ortaya koymaktadır. Akdeniz diyeti gibi bitkilerden zengin ve dengeli besin örüntüsü içerisinde tüketilmeleri yararlı görülmektedir ancak etkili tıropatik dozların belirlenebilmesi ve insanlardaki etkilerinin daha iyi belirlenebilmesi için daha büyük ölçekli klinik çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Diyet bileşenleri değerlendirildiğinde Akdeniz diyetinin sağlıklı bir diyet modeli olduğu görülmektedir. Benzer şekilde WHO, 2000'li yıllardan beri kronik hastalıkların önlenmesi için uygulanan diyetlerin

Akdeniz diyetine göre modifiye edilmesini kuvvetle desteklemektedir. Tüm bu etkilerinden dolayı 2010 yılında Birleşmiş Milletler Eğitim, Bilim ve Kültür Örgütü'nün (UNESCO) yaptığı açıklama; Akdeniz tipi diyetin sağlık durumunu koruma ve uzun yaşamı sağlama etkisi ile kaliteli bir diyet modeli olduğu ortaya koymaktadır (Daniele, 2017).

2. Sonuç

Diyet ve kanser ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu sağlıklı diyet örüntüsü arayışından kaynaklanmaktadır. Akdeniz diyeti, bilinen en sağlıklı beslenme şekillerinden biri olduğu için kanser ile sıklıkla ilişkilendirilmektedir. Ancak Akdeniz diyet modelinin, planlanan bir diyet olması yerine yaşam şekli olması, sürdürülebilir olması gerekmektedir. Bunların yanında kanser dâhil olmak üzere birçok dejeneratif hastalık için azalmış risk ile ilişkilendirilmesi nedeniyle sağlığı sürdürücü etkisi de bulunmaktadır.

Kaynaklar

- Acar, Ö. (2015). Sığanlarda siklofosamid nedenli hepatotoksistide oksidatif stres ve karaciğer hasarına karşı selenyumun koruyucu etkisi., Yayınlanmamış yüksek lisans tezi, *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir.*
- Arslan, E., Özçelik, F. ve Demirbaş, Ş. (2013). Obezite İle İlişkili Kanser Türleri. *Anatolian Journal of Clinical Investigation*, 7(3),176-184.
- Aşit, M. (2018). Yetişkin bireylerde Akdeniz diyet skoru ile beslenme alışkanlıkları ve antropometrik ölçümler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi . Yayınlanmamış yüksek lisans tezi, Trakya Üniversitesi, Edirne.
- Baan, R., Grosse, Y., Straif, K., Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., ...Cogliano, V. (2009). A review of human carcinogens—part F: chemical agents and related occupations.15 Kasım 2020 tarihinde <http://www.occupationalcancer.ca/wp-content/uploads/2012/06/Lancet-Monograph-100F.pdf> adresinden erişildi.
- Barron, K., Jeffries, K. A. ve Krupenko, N. I. (2020). Sphingolipids and the link between alcohol and cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 322:109058
- Baysal, A., Aksoy, M., Besler, H. T., Bozkurt, N., Keçecioğlu, S., Merdol, T. K., ... Yıldız, E. (2008). Diyet El Kitabı. 5. baskı. *Ankara: Hatipoğlu Yayınevi.*

- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A. ve Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. A cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.
- Chooi, Y. C., Ding, C. ve Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism*, 92, 6-10.
- Christ, A., Lauterbach, M. ve Latz, E. (2019). Western diet and the immune system: an inflammatory connection. *Immunity*, 51(5), 794-811.
- Çelik, F., ve Köksal, G. (2013). Kanser ve Sülföröfan. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 41(3), 266-273.
- Çelik, N. E. (2019). Kolorektal Kanserli Bireylerde Glutatyon Peroksidaz Enzim Polimorfizmi Ve Selenyum Durumunun Değerlendirilmesi. Yayımlanmamış yüksek lisans tezi, *Kastamonu Üniversitesi, Kastamonu*.
- Di Daniele, N., Noce, A., Vidiri, M. F., Moriconi, E., Marrone, G., Annicchiarico-Petruzzelli, M., ... De Lorenzo, A. (2017). Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget*, 8(5), 8947-8979.
- Engin, A. (2017). The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, .960:1-17. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_1.
- Esteller, M. (2007). Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nature reviews genetics*, 8(4), 286-298.
- Evert, A. B., Boucher, J. L., Cypress, M., Dunbar, S. A., Franz, M. J., Mayer-Davis, E. J., ... Yancy, W. S. (2014). Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes care*, 37(Supplement 1), 120-143.
- Farinetti, A., Zurlo, V., Manenti, A., Coppi, F. ve Mattioli, A. V. (2017). Mediterranean diet and colorectal cancer: A systematic review. *Nutrition*, 43, 83-88.
- Fiolet, T., Srour, B., Sellem, L., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Méjean, C., ... Hercberg, S. (2018). Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *British Medical Journal*, 360. 15 Kasım 2020 tarihinde <https://www.bmj.com/content/360/bmj.k322> adresinden erişildi.
- Güler, C. ve Balcı Peynircioğlu, B. (2016). DNA metilasyonu ve hastalıklarla ilişkisi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (2), 61-68.

- Hernández, Á. ve Estruch, R. (2019). The Mediterranean Diet and Cancer: What Do Human and Molecular Studies Have to Say about It? *Nutrients*, 11(9), 2155
- Hopkins, B. D., Goncalves, M. D. ve Cantley, L. C. (2016). Obesity and cancer mechanisms: cancer metabolism. *Journal of clinical oncology*, 34(35), 4277-4283.
- Jankovic, N., Geelen, A., Winkels, R. M., Mwangura, B., Fedirko, V., Jenab, M., ... Franco, O. H. (2017). Adherence to the WCRF/AICR dietary recommendations for cancer prevention and risk of cancer in elderly from Europe and the United States: a meta-analysis within the CHANCES project. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 26(1), 136-144.
- Jiang, Q. (2017). Natural forms of vitamin E as effective agents for cancer prevention and therapy. *Advances in Nutrition*, 8(6), 850-867.
- Kerr, J., Anderson, C. ve Lippman, S. M. (2017). Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *The Lancet Oncology*, 18(8), e457-e471.
- Ligibel, J. A., Basen-Engquist, K. ve Bea, J. W. (2019). Weight management and physical activity for breast cancer prevention and control. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 39,e22-e33).
- Lippi, G., Mattiuzzi, C. ve Cervellin, G. (2016). Meat consumption and cancer risk: a critical review of published meta-analyses. *Critical reviews in oncology/hematology*, 97, 1-14.
- Lochan, R., Daly, A. K., Reeves, H. L. ve Charnley, R. M. (2011). Family history of cancer and tobacco exposure in index cases of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of oncology*, 2011: 215985
- Üzel, A. (2015). Beyin metastazı bulunan akciğer ve meme kanserli hastalarda prognostik faktörler. Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır.
- Matejic, M., Gunter, M. J. ve Ferrari, P. (2017). Alcohol metabolism and oesophageal cancer: a systematic review of the evidence. *Carcinogenesis*. 38(9), 859-872.
- Norat, T., Aune, D., Chan, D. ve Romaguera, D. (2014). Fruits and vegetables: updating the epidemiologic evidence for the WCRF/AICR lifestyle recommendations for cancer prevention. *Cancer Treatment and Research*, 35-50doi: 10.1007/978-3-642-38007-5_3.
- Onat, T.,Emerk, K. ve Sözmen, E. Y. (2002). *İnsan Biyokimyası*, Ankara: Palme Yayıncılık.
- Oruç, Z. ve Kaplan, M. A. (2019). Effect of exercise on colorectal cancer prevention and treatment. *World journal of gastrointestinal oncology*, 11(5), 348-448.

- Panico, S., Mattiello, A., Panico, C. ve Chiodini, P. (2014). Mediterranean dietary pattern and chronic diseases. *Cancer Treatment and Research*, 159,69-81 doi: 10.1007/978-3-642-38007-5_5.
- Riboli, E. (2014). The role of metabolic carcinogenesis in cancer causation and prevention: evidence from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Treatment and Research*, 159,3-20 doi: 10.1007/978-3-642-38007-5_1.
- Russo, G. L., Russo, M., Spagnuolo, C., Tedesco, I., Bilotto, S., Iannitti, R., ... Palumbo, R. (2014). Quercetin: a pleiotropic kinase inhibitor against cancer. *Cancer Treatment and Research*, 159, (185-205).
- Sacchi, R., Paduano, A., Savarese, M., Vitaglione, P. ve Fogliano, V. (2014). Extra virgin olive oil: from composition to "molecular gastronomy". *Cancer Treatment and Research*, 159, 325-338. doi: 10.1007/978-3-642-38007-5_19.
- Schwingshackl, L., Schwedhelm, C., Galbete, C. ve Hoffmann, G. (2017). Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 9(10), 1063
- T.C. Sağlık Bakanlığı (2015). Türkiye kanser istatistikleri. 22 Aralık 2020 tarihinde https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Trkiye_Kanser_statistikleri_2015.pdf adresinden erişildi.
- Varela-Rey, M., Woodhoo, A., Martinez-Chantar, M. L., Mato, J. M. ve Lu, S. C. (2013). Alcohol, DNA methylation, and cancer. *Alcohol research: currentreviews*, 35(1), 25-35.
- Wu, Y., Ye, Y., Shi, Y., Li, P., Xu, J., Chen, K., ... Yang, J. (2015). Association between vitamin A, retinol intake and blood retinol level and gastric cancer risk: A meta-analysis. *Clinical nutrition*, 34(4), 620-626.