

Diyet, vitaminler ve kanser

Prof. Dr. Dilek DİNÇOL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Kliniği, Ankara



Prof. Dr. Dilek DİNÇOL

Uluslararası kanser insidanslarındaki farklılıkların ve göç olaylarının epidemiyolojik incelemeleri birçok kanser türünün etyolojisinde çevre faktörlerinin rolü olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çevre faktörlerinin önemli bir komponenti yaşam biçimidir. Meme kanseri insidansının düşük olduğu Japonya'dan, riskin yüksek bulunduğu Hawai'ye göç eden kadınlarda ikinci jenerasyondan itibaren meme kanseri görülme sıklığının belirgin bir değişim gösterdiği ve Japonya'dan göç eden kadınların çocuklarındaki meme kanseri görülme olasılığının Hawai'de doğan Japon kadınlarının çocuklarındakine benzer oranda olduğu saptanmıştır (1). Bunun aksine, Japonya'da yüksek olan mide kanseri insidansının Hawai'dekine benzer bir düzeye düştüğü de gösterilmiştir. Böylece sadece bir

jenerasyonu kapsayan kısa bir zaman sürecinde, basit bir yer değişimi ile belli kanserlerin görülme sıklığında önemli değişiklikler ortaya çıkmıştır. Bu değişikliklerden yaşam biçimindeki farklılıkların sorumlu olma olasılığı yüksektir. Japonya'dan Hawai'ye göç eden insanların beslenme alışkanlıklarında köklü değişiklikler meydana gelir; egzersiz örnekleri değişebilir; kültürel davranışlar etkilenebilir ve buna bağlı olarak alkol tüketiminde, sigara alışkanlığında, ilaç ve oral kontraseptif kullanımında, seksüel davranışlarda farklılıklar ortaya çıkabilir. Yaşam biçimindeki bu değişikliklerden biri veya birkaçı kanser riskini etkileyebilir.

Yıllar boyunca yapılan çeşitli insan ve hayvan çalışmalarında yaşam biçiminin hangi komponentinin kanser riskini etkilediği araştırılmış ve bazı pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin; sigaranın akciğer kanserinin en başta gelen sebebi olduğu konusunda şüphe yoktur. Yine alkolün, karaciğer kanserlerinin gelişiminde önemli rolü olduğu bilinmektedir. Serviks kanserlerinin ortaya çıkışında erken yaşta başlayan ve çok partnerli seks yaşantısı ile kötü hijyenik koşulların etkili olduğu da genel kabul gören bir durumdur. Diğer kanser türlerinde yaşam biçimi ile ilgili etyolojik faktörlerin rolü konusundaki çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Özellikle beslenme alışkanlıkları ve diyet ile kanser ilişkisinin belirlenmesinde halen tartışma ve araştırmalar devam etmektedir.

METODOLOJİ

Kanser etyolojisinde rol alan faktörleri belir-

lemekte kullanılan çalışmaları üç ana grupta toplayabiliriz:

1) Tanımlayıcı (descriptive) çalışmalar: Uluslararası kanser insidanslarındaki farklılıkları ve göç olaylarının bu insidanslar üzerine etkisini gözlemleyen ve kanser gelişiminde rolü olabilecek çevre faktörleri ile ilgili hipotezler geliştirilmesine yardımcı olan araştırmalardır.

2) Çözümleyici (analytic) çalışmalar: Tanımlayıcı araştırmalardan ortaya çıkan hipotezleri doğrulamak amacıyla düzenlenen araştırmalardır. **“Case-control”** çalışmalarda belli bir kanser tanısı almış olan olgular ile onlara benzer demografik özelliklere sahip kişilerden oluşan kontrol grubunda, retrospektif olarak beslenme alışkanlıkları ile diyetin özellikleri incelenir, serumda ölçülebilen diyet elemanlarının (vitaminler, eser elementler, kolesterol gibi) düzeyleri karşılaştırılır. Bu çalışmaların en önemli dezavantajı retrospektif olmaları nedeniyle diyet ile ilgili faktörlerin doğru hatırlanma olasılığının düşük olmasıdır. Ayrıca hastalık ortaya çıktıktan sonra serumda yapılan ölçümlerde kanserin kendisinin de etkisi olabilir. **“Cohort”** çalışmalarında genellikle prospektif inceleme yapılır ve henüz kanser ortaya çıkmadan önceki beslenme alışkanlıkları ve diyet özellikleri izleme alınır. Yıllar boyunca süren bu izlem sonunda kanser gelişen olgular ile kanser gözlenmeyen bireyler arasında farklılık olup olmadığı araştırılır. Çok fazla sayıda denek ve çok uzun takip gerektiren zor ve pahalı bir yöntem olmasına rağmen, bu tip çalışmalarla neden-sonuç ilişkileri açısından daha sağlıklı veriler elde etmek mümkündür.

3) Deneysel (Interventional) Çalışmalar: Prospektif randomize araştırmalardır. Daha önce sözü edilen çalışmalar ve hayvan deneylerinden elde edilen veriler ışığında diyetteki belli bir veya birkaç faktörün etkisini incelemek için yapılır. Çalışma grubundaki denekler etkisi araştırılan maddeyi (örneğin; E veya A vitamini, veya selenyum gibi) normal diyetle ek olarak alırken kontrol grubuna sadece plasebo verilir. Yine uzun bir izlem dönemi gerektiren bu çalışmaların sonunda gruplar arasında kanser insidansı açısından

fark olup olmadığı değerlendirilir.

Kanser ile diyet arasındaki ilişkiyi değerlendirirken bu metodolojik özellikleri dikkate almak gerekmektedir.

KANSER VE DİYET

Batı toplumlarında görülen kanser olgularının en azından %35'inin diyet ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (4). Literatürde, kanser ile diyetin belli komponentleri (yağlar, kalori, proteinler, vitaminler, mineraller, lif gibi) veya belli yiyecekler (turpgiller, turuncgiller, etler, kepekli tahıl ürünler gibi) arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok sayıda çalışma olmasına rağmen sonuçlar net değildir. Bu çalışmalarda birbiriyle çelişen veya yeterince belirleyici olmayan bulgular elde edilmesinin temel nedenleri, diyetin, çok sayıda ve birbirinden ayrı değerlendirilmesi güç olan komponentlerden oluşması ile yıllar boyunca (2 yaşımdan itibaren) devam eden ve belirli dönemlerde değişiklik gösterebilen beslenme alışkanlıklarının doğru olarak hatırlanıp sınıflandırılabilmesindeki güçlükler olarak özetlenebilir.

Diyet ve kanser arasındaki ilişki ile ilgili ilk bulgular 60 yıl kadar öncesine aittir. Stocks ve arkadaşlarının 1933'de yayınlanan bir makalelerinde gastrointestinal sistem kanserlerinde diyetin rolü olabileceği ileri sürülmüştür (3). 1960'lı yıllarda dikkatler besinlerdeki yağlar üzerinde toplanmış; 1970'lerde diyetdeki lif oranının muhtemel koruyucu etkisinin üzerinde durulmuştur (4). Son yıllarda ise meyve-sebzenin bol miktarda tüketilmesinin kanserden uzak bir yaşam için önemli olduğu belirtilmektedir. Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, diyetteki tek bir faktörden çok birden fazla faktörün kanser gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir.

Kanser, inisiyasyon (hücresinin genetik bilgisinde kalıcı değişikliklerin ortaya çıkışı, mutajenik etki), promosyon (hücresinin genomunda başlamış olan değişikliklerin devamının sağlanması ve kanser hücrelerinin gelişimi) ve progresyon (kanserin ilerleme ve yayılma dönemi) olarak üç ana bölümde değerlendirilir.

direbileceğimiz çok aşamalı bir olaydır. Diyetin de içinde bulunduğu çevresel faktörler bu üç aşamada da etkili olabilirler; ancak, promosyon döneminde etkili olma olasılıkları en fazladır. Promoter ajanların karsinogenesisdeki etkinliklerinde süreklilik esastır. Yani bu ajanlar ile temasın ortadan kalkması veya temas sıklığının azalması durumunda karsinogenik etki geri döndürülebilir. Bu özellik nedeniyle promoter ajanların belirlenip çevreden uzaklaştırılması kanserden korunma açısından da önem kazanmaktadır.

YAĞLAR, KALORİ VE KANSER

Yağdan zengin diyet kolon, böbrek, meme, over, prostat, akciğer kanseri gibi birçok kanser türünde riski artıran bir faktör olarak incelenmiştir. Prostat kanserlerinin hayvansal yağlardan zengin diyet ile ilişkili olabileceğini gösteren bulgular vardır. Bu bulgular Utah'da yapılan bir çalışma ile desteklenmiş ve diyetteki yağ oranı ile agresif tümörler arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (5). Hawai'de, doymuş yağ asitlerinden zengin diyetle beslenen erkeklerde prostat ve akciğer kanseri riskinde artış olduğu saptanmıştır (6).

Günümüzde, özellikle distal yerleşimli kolorektal kanserlerin karsinogenezisinde, fazla yağlı diyetin uzun dönemde etkili olan bir promoter ajan olduğu üzerinde durulmaktadır. Bu nedenle kolorektal kanserlerin etyolojisinde diyetin rolünü araştırırken yaşam boyu alınan diyetin özelliklerini belirlemek gerekmektedir. Bu durumun aksine, meme kanserinde sadece menarş ile ilk gebelik arasındaki döneme ait beslenme özelliklerinin çok önemli olduğu, yaşamın diğer dönemlerindeki diyetin meme kanseri riskini etkileme olasılığının daha düşük olduğu ileri sürülmektedir (4). Son yapılan çalışmalarda kolorektal kanserler ile hayvansal yağlardan zengin diyet arasındaki ilişkinin doğrulanması, buna karşılık meme kanseri ile yağdan zengin diyet arasındaki ilişki ile ilgili verilerin çelişkili olması bu güncel görüşler ile açıklanabilir. Çünkü, diyet ile ilgili epidemiyolojik araştırmalar genellikle orta ve ileri yaş dönemi kapsamaktadır. Son yayınların birinde,

1976 ile 1993 yılları arasında yapılmış 8 büyük çalışmanın sonuçları ortak bir değerlendirmeye alınmış ve diyetteki yağ oranı ile meme kanseri riski arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (7). Bu çalışmada incelenen toplam 337.819 kadının çalışmanın başlangıcındaki yaşları 28 ile 93 arasında bir dağılım göstermekte olup diyetteki yağ oranının önemli bir etken olabileceği menarş ile ilk gebelik arasındaki sürenin önemli bir bölümünü kapsamaktadır.

Diyetteki yağ oranı ile kolorektal kanser riski arasındaki ilişkiyi inceleyen bir epidemiyolojik çalışmada, Anglosakson ülkeleri ile Japonya diyetindeki yağ oranları ve distal kolon kanseri insidansı açısından karşılaştırılmıştır. Distal kolon kanseri insidansının yüksek olduğu Anglosakson ülkelerinde günlük kalorinin %40-45'i doymuş ve doymamış yağlardan sağlanmaktadır. Distal kolon kanseri insidansının düşük olduğu Japonya'da ise bu oran %10-15 olup çoğunluğu doymamış yağlardan esas olarak da balık yağından alınmaktadır (8). Yunanistan ve Finlandiya, diyetteki yağ oranı yüksek ama distal kolon kanseri insidansı düşük olan ülkeler olarak dikkat çekmektedirler. Bu durum Yunanistan'da zeytinyağı tüketiminin fazla olması, Finlandiya'da ise diyetle fazla miktarda alınan tahıl liflerinin koruyucu etkisi ile açıklanmaktadır. Çağdaş Japonlarda Batı tipi diyet alışkanlığının artması ile birlikte disal kolon kanseri insidansı artarken proksimal kolon insidansının değişmediği izlenmiştir.

İnsanlarda ve deney hayvanlarında yağdan zengin diyetin safra asitlerinin sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Feçesdeki safra asitlerinin konsantrasyonunun artmasının da kolon kanseri insidansını artırdığı saptanmıştır (9). Hayvan modellerinde, safra asitleri muhtemelen intestinal mukoza hücrelerinin yenilenme hızını artırarak bir tümör promoter ajan gibi etki göstermektedirler (10). Safra asitlerinin tümör gelişimini kolaylaştırıcı etkisi intestinal bakteriler tarafından gerçekleştirilen enzimatik değişimden sonra artmaktadır (11). Kolon kanseri insidansının yüksek olduğu toplumlarda kolon florasında safra asitlerinin potansiyel karsinojenlere

dönüşümünü sağlayan enzimatik kapasitenin artmış olduğu (12) ve insanlarda kırmızı etle alınan yağların azaltılması ile bu enzimlerin aktivitesinin de azaldığı saptanmıştır (13). Son yapılan çalışmalardan birinde de, hayvansal yağlar ile kolorektal kanser riski arasındaki ilişkinin varlığını destekleyen bulgular elde edilmiştir (14).

Diyetteki yağın miktarı ve tipi serum kolesterol düzeylerini etkiler, kolesterol de primer safra asitlerinin sentezinde önemli bir rol oynar. Gıdalarda bulunan yağları iki ana grupta toplamak mümkündür:

1. *Doymuş (saturated) yağlar*: sığır ve koyun eti, süt ve krema, peynir, tereyağı, çikolata, vb.;

2. *Doymamış (unsaturated) yağlar*: a) Tekli doymamış yağlar (monounsaturated): zeytinyağı, fıstık yağı, margarin, vb. b) Çoklu doymamış yağlar (polyunsaturated): mısır yağı, soya yağı, ayçiçek yağı, pamuk yağı, yumuşak margarin.

Çoklu doymamış yağlar omega-6 yağ asitlerini (ör. linoleik asit) içerirler. Balıklarda, özellikle de derin tuzlu su balıklarında (somon ve uskumru gibi) ise eikosapentanoik asit ve omega-3 yağ asiti bulunur. Omega-6 yağ asitleri doymuş ve tekli doymamış yağlara göre daha fazla oranda safra asiti yapımına yol açarlar. Omega-6 yağ asitlerinin, kolesterolden safra asiti oluşumuna aracılık eden enzimleri stimüle ettikleri düşünülmektedir. Bu tip yağların serum kolesterol düzeylerini düşürdükleri ve kardiyovasküler hastalıkların insidansını azalttıkları bilinmektedir. Öte yandan, omega-6 yağ asitlerinin meme, pankreas ve kolon kanseri riskini arttırdıkları gösterilmiştir (7, 15-17). Omega-3 yağ asitleri kansere karsi korunma sağlarken fazla miktarda oleik asit içeren zeytinyağı gibi tekli doymamış yağ asitlerinin kanser gelişiminde herhangi bir etkileri saptanamamıştır. Bu nedenle, kanserden korunmak açısından günlük kalorisinin % 30'dan azının yağlardan alınması; bunun %10'dan azının doymuş yağlar, %6-8'inin çoklu doymamış yağlar ve kalanının da tekli doymamış yağlar olması önerilmektedir. Diyetteki omega-3 yağ asitle-

rinin oranının artırılmasının da yararlı olacağı düşünülmektedir.

Yağlar ve kanser arasındaki ilişkiyi değerlendirirken dikkate alınması gereken noktalardan birisi de kaloridir. Çünkü yağdan zengin diyet aynı zamanda kaloriden de zengin diyetir ve kanser gelişiminde hangisinin daha fazla rolü olduğunu belirlemek güçtür. Bu konuya aydınlık getirebilecek bir hayvan çalışmasında, fazla yağlı yüksek kalorili diyet, fazla yağlı düşük kalorili diyet, az yağlı yüksek kalorili diyet ve az yağlı düşük kalorili diyet karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda az yağlı düşük kalorili diyetle beslenen hayvanlarda kanser riskinin hemen hemen tümüyle ortadan kalktığı saptanmıştır (18).

Yüksek kalorili diyet, kadınlarda obesiteye yol açarak meme ve genital sistem kanserlerinin, özellikle de endometrium kanserinin gelişimini kolaylaştırabilir. Obesite ile meme ve endometrium kanseri riskinin artması dolaşımdaki östrojen düzeyinin artışı ile ilişkili olabilir. Bilindiği gibi, androstenediyonun aromatazlar aracılığıyla östrojene dönüşümü esas olarak yağ dokusunda olmaktadır.

POSALI DİYET VE KANSER

Diyetteki lifler (posa), sindirim enzimlerine dirençli olan bitkisel materyalden oluşur. Kepekli buğday ve un, diğer tahıllar, sebze ve meyveler (özellikle de kabukları), baklagiller, fındık liflerinden zengin olan gıdalardır. Normal gastrointestinal işlevlerin yürümesi için diyetle lifli gıdaların alınması gereklidir. Lifler suda çözünürlüklerine göre iki gruba ayrılırlar: Suda çözünenler, suda çözünemeyenler. Suda çözünen lifler esas olarak mide boşalmasını geciktirirler, glukoz emilimini yavaşlatırlar ve serum kolesterol düzeylerini düşürürler. Suda çözünemeyen lifler ise su tutulmasını sağlayarak gayta miktarını ve defekasyon sıklığını artırır; aynı zamanda gastrointestinal geçiş zamanını da kısaltır. Özellikle bu son etki sayesinde feçesteki karsinogen maddelerin kolon mukozası ile temas süreleri kısılır. Lifli gıdaların oluşturduğu hacim artışı feçesteki safra asitlerini dilüe eder ve böylece safra asitlerine bağlı karsino-

jenik etki de azalır. Suda çözünemeyen lifler açısından en zengin besinler kepekli tahıllar, baklagiller ve sebze-meyvelerin kabuk bölümleridir.

Meme kanserinden korunmada lifli gıdaların rolünü araştıran birçok çalışma vardır. Yedi "case-control" çalışmanın altı tanesinde fazla miktarda lifli gıdalar ile beslenen kadınlarda meme kanseri riskinin azaldığı gösterilmiştir (17). Bu çalışmaların beşinde lifli gıda veya sebze tüketimi ile meme kanseri arasındaki ilişkinin diyeteki yağ oranı ile olan ilişkiden daha güçlü olduğu saptanmıştır. Yine bir başka çalışmada 133 meme kanserli olgu 218 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış ve tahıl, meyve, sebzedeki en fakir diyeti alanlarda meme kanseri riski en yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışmada, total lif alımı ile meme kanseri riski arasında ilişki gösterilememiştir. Tüm bu çalışmalar sonunda liflerin meme kanserinden korunmada etkili olabileceği ama tahıl ve meyve-sebzede bulunan başka koruyucu komponentlerin de (A ve C vitamini gibi) önemli olduğu düşünülmektedir. Liflerin dolaşımdaki östrojen düzeyini azaltarak meme kanserinden korunma sağlayabileceği ileri sürülmektedir. Birçok çalışmada meyve-sebze ve tahıllardan alınan lifli gıdaların artması ile serbest seks hormonlarının düzeyinin azaldığı seks hormonlarını bağlayan proteinin (SHBP) ise arttığı gösterilmiştir. Diyetteki liflerin serum östrojen düzeylerini etkilemelerindeki primer mekanizma enterohepatik dolaşımdır. Safra ile sekrete edilen konjüge östrojenlerin intestinal geri emilimi için beta-glukuronidaz ve sulfataz gibi bakteriyel enzimler ile dekonjügasyonun olması gerekir. Bu enzimler intraluminal yağ ile artarlar, ancak ortamda fazla miktarda lif bulunduğunda aktiviteleri azalır.

Diyetteki lifli gıdalar ile kolorektal kanser arasındaki ilişki konusunda bazı çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, 13 "case-control" çalışmasını birlikte değerlendiren son bir araştırmada koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiş ve bu koruyuculuğun lif miktarı ile korele olduğu saptanmıştır (19). Diyetteki lif miktarı artıka koruyucu etki de artmaktadır. Ancak, çok fazla miktarda posalı gıda alın-

ması durumunda bazı elektrolit bozuklukları ortaya çıkabilir ve intestinal bakterilerin etkisi ile rahatsız edici düzeyde gaz ve karın ağrısı gelişebilir. Bu nedenle diyetle günde 20-30 gram arasında lif alınması ve 35 gramın aşılması önerilmektedir. Bu miktarda lif alabilmek için her gün 6 porsiyon meyve ve sebze ile birlikte en az 6 porsiyon tahıl ürünü (1 dilim ekmek veya yarım fincan diğerlerinden) yemek gereklidir. Eğer 4 porsiyon kepekli undan yapılmış gıda yenirse yaklaşık 20 gram lif alınmış olur.

MEYVE-SEBZE VE KANSER

1982'de A.B.D. Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından oluşturulan bir komisyon, belli kanserler ile spesifik diyet komponentlerinden yağlar, lifler ve meyve-sebze-baklagiller-kepekli tahıl ürünleri gibi bitkisel gıdalar arasında bir ilişki olduğuna dair yeterli sayıda güvenilir epidemiyolojik veri olduğu sonucuna vararak günlük diyetteki meyve ve sebze miktarının artırılmasını önerdi (17). O tarihten sonra yapılan çalışmalar da bu görüşü destekledi.

Bitkisel besinler başta akciğer ve sindirim kanalı kanserleri olmak üzere çeşitli kanserlere karşı korunma sağlarlar (15). Özellikle taze meyve ve sebzelerin koruyucu etkisi pek çok çalışmada doğrulanmış olmakla birlikte bu etkinin hangi komponent aracılığıyla geliştiği tam anlaşılamamıştır. Üzerinde en fazla durulanlar lif ve vitaminlerdir.

VİTAMİNLER VE KANSER

Vitaminler son yıllarda kanserden korunmada en çok umut bağlanan besin maddeleridirler. Özellikle Batı toplumlarında normal diyetle ek olarak vitamin hapları bol miktarda tüketilmektedir. Ancak bu vitamin haplarının kanserden korunmada gerçekten etkili olup olmadıkları tam olarak anlaşılamamıştır.

Vitaminler ile kanser arasındaki ilişkiler incelenirken genellikle iki açıdan değerlendirme yapılmaktadır: 1) Diyet ile alınan vitamin miktarının hesaplanması, 2) Kan vitamin düzeylerinin ölçülmesi. Bu değerlendirmelerin

her ikisinin de hatalı sonuçlar doğurabilecek zayıf noktaları vardır.

Diyetteki vitamin miktarlarının hesaplanmasında, daha önce de üzerinde durulan, geçmiş yıllardaki diyet özelliklerinin doğru olarak hatırlanmasındaki güçlüklerin yanısıra besinlerin içerdikleri vitamin miktarının hesaplanmasındaki hataları da göz önünde tutmak gerekir. Genellikle besinlerin içermesi gereken vitamin oranlarına göre hesaplama yapılmaktadır. Besinlerin saklanması ve hazırlanması sırasındaki vitamin kayıpları dikkate alınmamaktadır.

Vitaminlerin kan düzeyleri, kanserin kendisine bağlı olarak da değişebilir. Bu nedenle kanser tanısı almış olan kişilerdeki kan vitamin düzeylerinin etyolojik rolü ile ilgili yorum yapmak güçtür. Ancak bazı prospektif çalışmalarda başlangıçta alınan kan örnekleri tüm izlem süresi boyunca dondurularak saklanmakta ve daha sonra kanser gelişen olgular ile seçilen kontrol olgularının serumları çözülerek vitamin düzeyleri ölçülmektedir. Bu çalışmalarda kanser tanısı konulmadan önceki döneme ait serum örnekleri incelendiği için serum vitamin düzeyleri ile kanser riski arasında ilişki kurabilmek mümkün olmaktadır. Ancak, serumun alındığı tarih ile kanser tanısının konulduğu tarih arasındaki dönem yeterince uzun olmalıdır. Mamafih, bu dönemin en az ne kadar olması gerektiği de bilinmemektedir. Bu konuda dikkate alınması gereken bir diğer konu da, diyetteki vitamin miktarının serum düzeyleri ile her zaman iyi bir korelasyon göstermemesidir. Örneğin iyi beslenen bireylerde serum retinol (vitamin A) düzeylerinin diyetle alımı yansıması beklenemez. Çünkü vücuttaki total vitamin A'nın %90'ı karaciğerde depolanır ve diyetle vitamin A alımının değişmesi durumlarında serum düzeylerini kompanse eder. Bu nedenle karaciğerdeki depolar tükenmedikçe diyetle alım azalsa bile serum vitamin A düzeyleri önemli bir değişiklik göstermez (20). Öte yandan serum beta-karoten düzeyleri diyet ile alımını iyi bir göstergesidirler. Serum vitamin C düzeyleri ise kısa dönemdeki alımı yansıtır ama uzun dönemdeki diyet hakkında fikir vermez. Uzun dönemde diyet-

le vitamin C alımının değerlendirilmesinde daha güvenilir ama daha zor bir yöntem lökosit vitamin C düzeylerinin ölçülmesidir. Plazma vitamin E veya alfa-tokoferol düzeyleri uzun süreli vitamin alımını kabul edilebilir bir duyarlılıkla yansıtır. Ancak vitamin E düzeyleri ile serum lipid konsantrasyonları arasında yakın ilişki olduğu için yanlış yorumlardan kaçınmak amacıyla düzeltme yapılmalıdır.

Serum örneklerinin uygun koşullarda saklanması da sağlıklı ölçüm yapmak açısından önemlidir. Karotenler için serum örneklerini -20°C'de saklamak yeterli değildir, -70°C'de saklanmalıdır. Retinol ve beta-karoten ışığa duyarlı olduğu için, örnekler ışıktan korunmalıdır. Vitamin C ölçümleri için dondurulan plazma örneklerinin asitle stabilize edilmesi gerekir (20).

Kan vitamin düzeylerini etkileyen diğer faktörlerin de araştırılması doğru yorum yapabilmek için önemlidir. Örneğin; sigara plazma beta-karoten ve vitamin C düzeylerini azaltır. Alkol de vitaminlerin kan düzeylerini etkiler (20).

Vitaminlerin hangi mekanizmalarla kanser gelişiminde etkili olabildikleri tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte bazı farklı özelliklere sahip oldukları bilinmektedir. Beta-karoten, vitamin C ve vitamin E antioksidan özelliklere sahiptirler ama retinol ve folik asitin antioksidan etkisi yoktur. Serbest oksijen radikalleri DNA'da kırıklar oluşturarak kanser gelişimini kolaylaştırabilirler. Bu nedenle antioksidan maddeler kanserden korunmada önem kazanmaktadırlar. Retinol hücre diferansiyasyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar. Son zamanlarda in vitro olarak bazı onkogenlerin ekspresyonunu inhibe ettiği de gösterilmiştir (20). Folik asitin DNA'nın hipometilasyonuna yol açtığı bilinmekte olup bu mekanizma ile proto-onkogen ekspresyonunu etkilediği ileri sürülmektedir (20). Tüm bu vitaminlerin immün sistem üzerinde de önemli etkileri vardır.

Beta-karoten ve retinol: Beta-karoten vitamin A'nın öncü maddesidir. Koyu yeşil yapraklı sebzeler ile havuç, kabak, patates ve

kavun gibi sarı-turuncu renkli meyve ve sebzelerde bulunur. Beta-karoten kısa süre içinde vitamin A'ya dönüşemediği ve organizmadaki vitamin A düzeyi bu dönüşümü düzenlediği için toksik etkiler görülmez. Ancak beta-karoten içeren gıdalar çok fazla miktarda alındığında hiperkarotenemiye bağlı olarak ciltte sarı- turuncu renkli boyanma ortaya çıkabilir.

Retinol hayvansal gıdalarda bulunur. Karaciğerde depolanır ve gereksinim oldukça dolaşıma geçer. Fazla miktarda alınan vitamin A baş ağrısı, karın ağrısı, kemik ve eklem ağrıları, bulantı, iştahsızlık, cilt ve mukozalarda kuruma, alopesi gibi semptomlarla seyreden A hipervitaminozuna yol açabilir. Bu toksik etkiler genellikle günlük 50.000 IU dozda kronik kullanımlarda beklenmekle birlikte 25.000 IU/g'lık doz ile ortaya çıkan fatal hepatik toksisite de bildirilmiştir.

Beta-karoten ve retinol yağda çözünen elementler oldukları için biyoyararlanımları diyetteki yağ miktarından önemli ölçüde etkilenir.

Vitamin C (askorbik asit): Suda erir. Antioksidandır. Vitamin C oksidan molekülleri ortamdaki temizler; ayrıca nitritleri redükte ederek nitrozaminlerin oluşumunu engeller. Diyetteki askorbik asit enerjiye bağımlı bir mekanizma ile hızla ve efektif bir şekilde absorbe edilir. Absorbe edildikten sonra bazı hücrelerde özellikle konsantre olmakla birlikte intra ve ekstraselüler ortama eşit bir şekilde dağılır. Vitamin C, başta narenciye ürünleri olmak üzere meyve ve sebzelerde bol miktarda bulunur. Nötral ve alkali ortamda ve özellikle de ısıtıldığında inaktive olur. Bu nedenle vitamin C içeren gıdaların taze tüketilmesi ve/veya soğukta saklanması önerilir.

Suda eriyen vitaminlerin fazlası idrarla atılır ve toksisite görülmez. Yüksek dozlarda kullanıldığında ürikozüriye yol açarak böbrekte oksalat taşlarının oluşumunu kolaylaştırır.

Vitamin E: Yağda eriyen bir antioksidandır. Bitkisel gıdalarla tokoferol (tocopherols) ve tokotrienol (tocotrienols) şeklinde alınır. En aktif formu alfa-tokoferoldür. Vitamin E hücre membranındaki doymamış yağ asitlerini

Tablo 1. Kanserden uzak bir yaşam için öneriler.

1. Sigara içmeyin, içirmeyin.
2. Haftada 3-4 gün egzersiz yapın.
3. Günde en az beş porsiyon meyve-sebze yiyin.
4. Günde en az 6 porsiyon tahıl ürünleri ve baklagillerden yiyin.
5. Diyetinizdeki yağ oranını azaltın, özellikle doymuş yağlar ile çoklu doymamış yağları az tüketin.
6. Kilo almayın.
7. Eğer alkol alıyorsanız miktarını azaltın.
8. Tuzlanmış ve tutsülenmiş gıdaları az tüketin.

oksidasyondan korur. Ayrıca karsinojenik nitrozamin ve nitrozamidlerin oluşumunu engeller (20).

Vitamin E yiyeceklerde yaygın olarak bulunur. Diyetteki vitamin E'nin yaklaşık %20'si bitkisel yağlar ve onlardan yapılmış olan gıdalardan alınır. Yine %20'si meyve ve sebzelerden gelir. Tahıl ürünleri diyetteki vitamin E'nin yaklaşık %15'ini oluşturur. Küçük oranlarda da et, tavuk, balık, yumurta ve fındık ürünlerinden vitamin E alınır. Soya yağı yüksek oranda vitamin E içerir. Vitamin E ısıtma ve oksidasyon ile kolaylıkla inaktif hale geçer.

Vitamin E yağ asitleri ve trigliseridler ile birlikte absorbe olur. Bu nedenle diğer yağda eriyen vitaminlerde olduğu gibi emilimi için diyetten bir miktar yağ bulunması ve safra asitlerinin etki etmesi gerekir. Vitamin E, barsaklardan şilomikronların bir parçası olarak lenfatikler aracılığıyla emilir. Daha sonraki dağılımı trigliserid ve diğer lipidlere benzer. Karaciğerden lipoproteinler yoluyla yağ dokusuna ve intra-, ekstraselüler membranlara gider.

Vitamin uzun süre kısmen yüksek dozlarda alınabilir. Toksisite sık görülmez. Başlıca toksisite belirtileri halsizlik, baş ağrısı ve gastrointestinal yakınmalardır. Bazen hipertansiyon gelişebilir. Vitamin E, K vitaminini antagonize eder ve protrombin zamanı uzatılabilir. Oral antikoagülan alanlarda vitamin E kullanılırken bu etkiyi dikkate almak gerekir.

Bu vitaminler dışında folik asit, niasin ve K vitamininin de kanser gelişiminde rolü olabi-

leceğini düşündüren çalışmalar da olmakla birlikte en fazla yukarıda belirtilen vitaminler üzerinde durulmaktadır.

Vitaminler ile kanser arasındaki ilişki:

Kanser gelişiminde vitaminlerin rolünü araştıran pek çok çalışma olmakla birlikte sonuçlar oldukça karmaşık ve çelişkilidir. En belirgin bulgu akciğer kanseri ile beta-karoten arasındaki ilişkidir. Gerek diyetle yönelik değerlendirmelerin gerekse plazma düzeylerinin ölçüldüğü çalışmaların pek çoğunda beta-karotenin akciğer kanseri riskini azalttığı saptanmıştır (21-25). Öte yandan retinol ile akciğer kanseri arasında böyle bir ilişki gösterilememiştir (21). Hatta bazı çalışmalarda akciğer, özofagus, larinks ve pankreas kanserli olgularda retinol tüketiminin kontrol grubuna göre daha fazla olduğu belirlenmiştir (20,25). Total vitamin A (retinol+beta-karoten) alımı ile meme kanseri arasında ters bir korelasyon olabileceğini ileri süren bir çalışma olmakla birlikte bu bulgunun kanıtlanması gerekmektedir (26). Diğer çalışmalarda mide, özofagus ve larinks kanseri riskinin vitamin C alımının artması ile azaldığı saptanmıştır (20). Vitamin E'nin de larinks ve akciğer kanserine karşı koruyucu etkisinin olabileceği de düşünülmektedir (20).

Diyetle vitamin alımı ve serum vitamin düzeyleri ile kanser arasındaki ilişkinin vitamin desteği yapılan deneysel çalışmalarla kanıtlanması gereklidir. Diyetle ek olarak alınan vitamin haplarının etkisini araştıran çalışmalardan birinde vitamin C takviyesinin meme kanseri riskini azalttığı ileri sürülmüştür (27). Yine bir başka çalışmada vitamin A haplarının meme kanseri riskini azalttığı ama bu etkinin sadece diyetle düşük düzeyde A vitamini alan kadınlar ile sınırlı olduğu saptanmıştır (26). Shibata ve arkadaşları A ve C vitamin haplarının kadınlarda kolon kanseri riskini azalttığını, erkeklerde ise vitamin C ile mesane kanseri riski arasında ters korelasyon olduğunu göstermişlerdir (28).

Vitamin takviyesi ile kanser riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çok önemli üç çalışma son iki yıl içinde sonuçlanmış ve yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda esas olarak akciğer kanseri ile beta-karoten arasındaki ilişkinin kanıt-

lanması amaçlanmıştır. Finlandiya çalışmasında, 29.000 sigara içen erkekte beta-karoten ve/veya vitamin E'nin etkisi araştırılmıştır. Ortalama 6 yıl (5-8 yıl) süren bu çalışmada her iki vitaminin de akciğer kanseri riskini azaltmadığı, hatta beta-karoten alanlarda akciğer kanseri riski ve akciğer kanseri ile iskemik kalp hastalıklarından ölüm oranının bir miktar arttığı saptanmıştır (29). E vitamini alan grupta daha az prostat kanseri gözlenmiş olup total mortalite açısından bu grupta farklılık gözlenmemekle birlikte beyin kanamalarının daha fazla olduğu dikkati çekmiştir. Vitamin E'ye bağlı olarak beyin kanamalarının artması ilacın antikoagulan etkisi ile açıklanmaya çalışılmaktadır.

İkinci araştırma sigara içen ve/veya asbest ile teması olan 18.314 kişiyi kapsamaktadır (CARET çalışması) (30). Ortalama 4 yıl süreyle verilen beta-karoten ve retinol (vitamin A) kombinasyonunun kanser gelişme riski ile akciğer kanseri ve kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranını azaltmadığı gösterilmiştir. Finlandiya çalışmasının sonuçlarına benzer bir şekilde bu çalışmada da, vitamin alan grupta akciğer kanseri riski ve akciğer kanserinden ölümlerin daha fazla olduğu belirlenerek araştırma planlanan tarihten 21 ay daha erken sonlandırılmıştır.

Diğer birçok epitelyal kanserde olduğu gibi akciğer kanserinde de, latent dönemin 5-10 yıl gibi uzun bir süreye yayıldığı bilinmektedir. Bu nedenle korunma çalışmalarının da bu dönemi kapsayacak uzunlukta olması gereklidir. "Physicians' Health Study", 22.071 erkek doktoru içeren randomize bir çalışma olup sözü edilen ilk iki çalışmadan farklı olarak ortalama 12 yıllık bir izlemin sonuçlarını ortaya koymaktadır (31). Bu çalışmada da beta-karotenin akciğer ve diğer kanserler ile kardiyovasküler hastalıklardan korunmada etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Birbirini destekleyen bu üç büyük çalışma, beta-karoten takviyesinin kanserden korunmada etkili olabileceği görüşünü doğrulamış olmakla birlikte meyve ve sebzeden zengin diyetin koruyuculuğu ile ilgili bulgular halen geçerliliğini korumaktadır. Hawai'de yapılan bir "case-control" çalışmasında, seb-

zededen (özellikle koyu yeşil yapraklı sebzeler ile turpgillerden) fakir diyetin tek başına beta-karoten eksikliğine göre akciğer kanseri riskini daha fazla arttırdığı gösterilmiştir (32). Bu etki meyve ve sebzelerde bulunan ve kansere karşı koruyucu olabilecek diğer maddeler ile ilgili olabilir. Örnek olarak beta kriptoksantin, lutein, zeaksantin ve likopen gibi diğer karotenoidler, indol bileşikler ve allil sülfid gösterilebilir. Yeşil sebzeler sarı-turuncu renkli olanlarla kıyaslandığında daha fazla lutein ve zeaksantin içerirler. Likopen domatesde bol miktarda bulunur. Diyetteki likopen miktarının yüksek olmasının prostat kanseri riskini azalttığı, diğer karoteneoidlerden beta-karoten, alfa-karoten, lutein ve beta-kriptoksantin önemli bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (33). İndol bileşikler turpgillerde bulunur ve bir çalışmada kolon kanseri riskini azalttıkları saptanmıştır (34). Soğan ve sarımsakta bulunan allil sülfidin de mide kanseri riskini azalttığı bildirilmiştir (35).

BESİNLERİN HAZIRLANMA ŞEKİLLERİ

Meyve-sebzelerin tüketim oranının yanı sıra besinlerin saklanma ve pişirme şekilleri de kanser gelişiminde etkili olabilir. Meyve ve sebzelerdeki vitaminler ile diğer maddelerden yüksek oranda yararlanabilmek için taze olarak tüketmek en ideal yöntemdir. Yine ısı ve ıstıdan koruyarak (buzdolabında) saklanmaları yiyeceklerin besin değerini daha iyi muhafaza eder.

Tuzlanmış gıdalar ile mide kanseri arasında ilişki olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (35,36). Yüksek oranda nitrozamin içeren tuzlanmış balık tüketiminin fazla miktarda olduğu Hong Kong ve Güney Çin'de nazofarenks kanseri görülme sıklığı da yüksektir. Yüksek ateşte pişirilen ve üzeri yanan yiyeceklerin yüzeyinde karsinojenik etkileri bilinen polisiklik hidrokarbonlar ve heterosiklik aromatik aminler oluşmaktadır.

Tüm bu bilgiler ışığında kanserden uzak bir yaşam için üzerinde durulması gereken konular Tablo 1'de özetlenmiştir. Sigara çok iyi bilindiği gibi akciğer, pankreas, mesane, özofagus, ağız, larinks, mide ve hat-ta lösemi gelişiminde önemli rol oynamakta-

dır. Düzenli yapılan egzersizler kolon ve meme kanseri riskini azaltabilir. Günde en az beş porsiyon (Bir porsiyon yaklaşık 125 gramdır) taze veya pişmiş meyve-sebze yenmesi durumunda akciğer, kolon, pankreas, mide, mesane, özofagus, larinks, ağız kanserlerinin görülme sıklığı azalabilir. Bunlara ek olarak günde en az 6 porsiyon ekmek (Bir ince dilim bir porsiyondur) ve diğer tahıl ürünleri ile baklagillerin yenmesi başta kolon kanseri olmak üzere çeşitli kanser türleri açısından koruyucu etkisi olan lifli gıdaların yeterli miktarda alınması için yeterli olacaktır. Tahıl ürünlerinin kepekli undan yapılanlarının tercih edilmesi, meyvelerin kabukları soyulmadan yenmesi besinlerin lif değerini artırır. Günlük kalorinin en fazla %30'u yağlardan alınmalı ve doymuş yağlar (yağlı et ve süt ürünleri, terayağı, vb) ile çoklu doymamış yağların (ayçiçek yağı, mısır yağı, pamuk yağı, margarin, vb) miktarını azaltmaya çalışmalıdır. Bu beslenme özelliklerine dikkat edildiğinde özellikle meme ve endometrium kanserinin gelişiminde önemli olan obesiteden de kaçınılması olacaktır. Alkol başta karaciğer kanseri olmak üzere meme, özofagus, ağız, farenks kanserlerinin gelişiminde etkili olabilir. Eğer alkol içiliyorsa günde 2 kadehten fazla tüketilmemelidir. Besinlerin hazırlanışında haşlama, fırında pişirme gibi yöntemler tercih edilmelidir. Yüksek ateşte ve direk ateş ile temas şeklinde pişirilen ve yüzeyde yanma oluşacak tarz-daki ızgaralardan özellikle kaçınılmalıdır. Diyetle direk ilgili olmamakla birlikte, son yapılan çalışmalarda kolon kanserinden korunmada etkinliği kanıtlanmış olan aspirinin, eğer kontrendikasyon yoksa, günde bir tane alınması önerilmektedir. Yine çok iyi bilindiği gibi, malign melanom ve diğer cilt kanserlerinden korunmak için yoğun güneş banyolarından kaçınmak gerekmektedir. Kanserden korunmaya yönelik bu tedbirlerin pek çoğu, erişkinlerde en fazla ölüme sebep olan kardiyovasküler hastalıklardan korunma açısından da önemlidir. Günlük beslenme ve yaşam alışkanlıklarımızda yapacağımız ufak değişiklikler sadece kanserden uzak kalmak için değil uzun ve sağlıklı bir ömür için de yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Winick M. Calories and cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991;5: 1-6.
2. Nixon DW. Nutrition and cancer (Preface). *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5: xi.
3. Stocks P, Karn MK. A cooperative study of the habits, homelife, dietary and family histories of 450 cancer patients and an equal number of controls. *Ann Eugen (Lond)* 1933; 5: 237-280.
4. Hill M. Diet and cancer. *Oncology in Practice* 1995; 1: 3-5.
5. West DW, Slattery ML, Robison LM, et al. Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case-control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes and Control* 1991; 2: 85-94.
6. Hankin JH, Zhao LP, Wilkens LR, et al. Attributable risk of breast, prostate and lung cancer on Hawaii due to saturated fat. *Cancer Causes and Control* 1992; 3: 17-23.
7. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami H-O, et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer- A pooled analysis. *N Engl J Med* 1996; 334: 356-361.
8. Weisburger JH. Causes, relevant mechanisms, and prevention of large bowel cancer. *Semin Oncol* 1991; 18: 316-336.
9. Reddy BS. Diet and excretion of bile acids. *Cancer Res* 1981; 41: 3766-3768.
10. Ranken R, Wilson R, Bealmeier PM. Increased turnover of intestinal mucosal cells of germfree mice induced by cholic acid. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971; 138: 270-272.
11. Reedy BS, Watanabe K, Weisburger JH, et al. Promoting effect of bile acids in colon carcinogenesis in germ-free and conventional F344 rats. *Cancer Res* 1977; 37: 3238-3242.
12. Goldin BR, Swenson L, Dwyer LJ, et al. Effect of diet and Lactobacillus acidophilus supplements on human fecal bacterial enzymes. *J Natl Cancer Inst* 1980; 64: 25-261.
13. Reddy BS, Hanson D, Mangat B, et al. Effect of high-fat, high-beef diet and of mode of cooking of beef in the diet on fecal bacterial enzymes and fecal bacterial enzymes and fecal bile acids and neutral sterols. *J Nutr* 1980; 110: 1880-1887.
14. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990; 323:1664-1672.
15. Miller AB, Berrino F, Hill M, et al. Diet in the aetiology of cancer: a review. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 207-220.
16. Weisburger JH, Wynder EL. Dietary fat intake and cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5: 7-23.
17. Greenwald P, Clifford C. Cancer Prevention. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, J.B. Lippincott Comp. 1993; 443-463.
18. Boissonneault GA, Elson CE, Pariza MW. Net energy effects of dietary fat on chemically induced mammary carcinogenesis in F344 rats. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 335-338.
19. Howe GR, Benito E, Castelletto R, et al. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1887-1896.
20. Michels KB, Willett WC. Vitamins and cancer: A practical means of prevention? In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Important Advances in Oncology* 1994. Philadelphia, J. B. Lippincott Comp. 1994; 85-114.
21. Menkes MS, Comstock GW, Vuilleumier JP, et al. Serum beta-carotene, Vitamins A and E, selenium, and the risk of lung cancer. *N Engl J Med* 1986; 315: 1250-1254.
22. Byers TE, Graham S, Haughey BP, et al. Diet and lung cancer risk: Findings from the Western New York Diet Study. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 351-362.
23. Knekt P, Jarvinen R, Seppanen R, et al. Dietary antioxidants and the risk of lung cancer. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 471-479.
24. Stahelin HB, Gey KF, Eichholzer M, et al. Plasma antioxidant vitamins and subsequent cancer mortality in the 12-year follow-up of the prospective Basel Study. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 766-775.
25. Willett WC, Polk BF, Underwood BA, et al. Relation of serum vitamins A and E and carotenoids to the risk of cancer. *N Engl J Med* 1984; 310: 430-434.
26. Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective study of the intake of vitamins C, E, and A and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 329: 234-240.
27. Rohan TE, Howe GR, Friedenreich CM, et al. Dietary fiber, vitamins A, C, and E and the risk of breast cancer: A cohort study. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 29-37.
28. Shibata A, Paganini-Hill A, Ross RK, et al. Intake of vegetables, fruit, beta-carotene, vitamin C and vitamin supplements and cancer incidence among the elderly: A prospective study. *Br J Cancer* 1992; 66: 673-679.
29. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The Effect of Vitamin E and Beta Carotene on the Incidence of Lung Cancer and Other Cancers in Male Smokers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029-1035.
30. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a Combination of Beta Carotene and Vitamin A on Lung Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1150-1155.
31. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of Effect of Long-Term Supplementation with Beta Carotene on the Incidence of Malignant Neoplasms and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1145-1149.
32. LeMarchand L, Yoshizawa CN, Kolonel LN, et al. Vegetable consumption and lung cancer risk: A population-based case-control study in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1158-1164.
33. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al. Intake of carotenoids and retinol in relation of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87: 1767-1776.
34. Graham S, Dayal H, Swanson M, et al. Diet in the epidemiology of cancer of the colon and rectum. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61: 709-715.
35. You WC, Blot WJ, Chang YS, et al. Diet and the high risk of stomach cancer in Shandong, China. *Cancer Res* 1988; 48: 3518-3522.
36. Demirel T, İçli F, Uzunalimoğlu Ö, et al. Diet and stomach cancer incidence: A case-control study in Turkey. *Cancer* 1990; 65: 2344-2348.

Adalet kadar ilahi ve hakikat kadar büyük olan şey yoktur.

Edison