

DERLEMELER

BESLENMENİN KANSER ÜZERİNE ETKİSİ (The nutrition and cancer)

Dr. Ömer KARAHAN*, Dr. Yüksel TATKAN**, Dr. Serdar YOL***

Normal hücrede ortaya çıkan bir "mutasyon" sonucu geliştiği kabul edilen kanserin oluşumunda bir tek değil, değişik faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Kanser geliştiği doku veya organ için bu faktörler de farklılıklar göstermektedir. Oluşan bir kanserin etiolojisinde etkili olan faktörlerin tesbit edilmesi kompleks yaklaşım ve çalışmaları gerektirir. Ancak genel olarak kanserle ilgili faktörleri, kanser riskini artıranlar, kanser riskini azaltanlar ve kansere sebep olanlar şeklinde gruplandırmak mümkün olmaktadır. Diyet her üç grupta da ilişkisi bulunan bir "faktörler topluluğunu" oluşturur.

Bu derleme çeşitli organ kanserleri üzerine diyetin etkisini araştırmak ve elde edilen bilgiler ışığında alınabilecek tedbirleri ortaya koymak amacıyla hazırlanmıştır.

Kanser Oluşumunda Etkili Mekanizmalar

Neoplazm oluşumunda, birçok etkenin işe karıştığı değişik mekanizmalar rol oynamaktadır. Bu mekanizmalar iki ana temelde incelenebilir.

1. Başlangıç olayları: Normal hücrenin neoplastik hücreye dönüşümü ile sonuçlanan olaylardır.

2. Gelişim ve ilerleme dönemi olayları: Neoplastik hücrenin klinik olarak bazı belirtiler meydana getiren invazif kanser haline gelmesi için geçirdiği olaylardır (1,2).

Biribirini izleyen bu iki dönemdeki olaylara, bazı kimyasal ajanlar ve besinlerdeki bazı maddeler artırıcı ya da azaltıcı yönde etki göstermektedir. Olayları artırıcı etkiye sahip olan maddelere "kanserojen" adı verilmektedir. Kanserojenlerin hedefi DNA'dır. DNA'da meydana gelen bir hasar mitoz öncesi dönemde onarılabilir, fakat hücre, henüz hasar mevcutken bölünürse, yeni oluşan hücrede mutasyonla sonuçlanabilen kalıcı bir değişiklik meydana gelir. Böylesi değişikliğe uğrayan kritik genler "sellüler onkojen" olabilmektedir.

DNA hasarı oluşturabilen kanserojenler, "DNA reaktif" veya genotoksik karsinojen" adını almaktadır. Bu ajanlar etkiledikleri hücrede neoplastik dönüşümle sonuçlanan genetik değişiklikler yaparak "karsinogenezis"i başlatırlar. DNA reaktif karsinojenin etkisi bazı maddeler tarafından artırılır. Bunlara da "kokarsinojen" adı verilir. Bu son maddeler etkilerini genellikle metabolik bioaktivasyonu arttırarak veya dokuları DNA hasarına hassaslaştıran hücre proliferasyonunu stimüle ederek göstermektedir (2).

Doku homeostatik faktörleri preneoplastik, hatta neoplastik hücrelerin çoğalmasını kısıtlamaktadır. Bu faktörler hücreye değişik yollarla aktarılır.

Destekleyici ajanlar latent neoplastik hücrenin proliferasyonunu tümör oluşturacak şekilde kolaylaştırır. Bu kolaylaştırıcı mekanizmalardan en önemlisi hücreler arası

* S.Ü.T.F. Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Yrd. Doç. Dr.

** S.Ü.T.F. Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Prof. Dr.

*** S.Ü.T.F. Genel Cerrahi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi, Dr.

ilişkinin inhibisyonudur. Bu inhibisyon sonucu neoplastik hücreleri sınırlayacak olan düzenleyici sinyallerin aktarılması bloke olur. Kontrol edici etkiden kendilerini tecrit edecek sayıya ulaşan neoplastik hücreler, artık destekleyici olmadan büyüyebilecektir.

DNA reaktifi olmayan kansere sebep olucu ajanlar "epigenetik karsinojenler" olarak adlandırılır (2).

Besinler veya beslenme esnasında alınan maddelerin kanser oluşumundaki etkilerinin çeşitli aşamalarda olması muhtemeldir. Bunlar; karsinojenik maddelerin detoksifikasyonu, makromoleküllere bağlanmada interferens, DNA/Protein hasarı tamirinde değişiklik, mikrosomal oksidaz enzimlerinin indüksiyon veya inhibisyonu gibi aşamalardır (1).

RİSK FAKTÖRLERİNİ BELİRLEME YÖNTEMLERİ

İnsanda kanser oluşumunda etkili olabilecek risk faktörlerini inceleme yolları şunlardır (2).

1. Dünyanın değişik coğrafik bölgelerinde bazı kanserler için yüksek ve düşük risk grupları bulunmaktadır. dini, kültürel ve etnik yönden farklı popülasyonların incelenmesinden yararlı bilgiler edinilebilmektedir.

2. Farklı risk bölgeleri arasında göç eden kişilerde görülen hastalık sıklığı değişiklikleri, çevre faktörlerinin değerlendirilmesi imkânını sağlamaktadır.

3. Uzun süreli sıklık ve mortalitenin güvenilir kayıtları hayat tarzındaki değişikliklerle karşılaştırılarak hastalığın artma veya azalma eğilimi belirlenebilmektedir.

4. İnsanda görülen her bir kanser tipi için uygun laboratuvar teknikleri kullanılarak şüphelenilen risk faktörleri değerlendirilebilmektedir.

ÇEŞİTLİ KANSERLERDE RİSK FAKTÖRLERİ

Ağız.

ABD'de ağız kanserlerinin alkol, tütün ve Plummer-Vinson hastalığı ile bağlantılı olduğu kaydedilmektedir. Sebze ve meyve tüketimindeki yetersizlik risk faktörü olarak görülmektedir. Dişlerin kötü olması çiğneme problemleri yüzünden sebze cinsi gıdaların alımını azaltmakta ve bu oral kanser oluşumu ile ilişkili bulunmaktadır. A ve C vitaminlerinin ağız kanserlerinde önleyici etkisi belirtilmekte ve A vitamininin oral mukozadaki deneysel karsinogenezi inhibe etmesi hipotezin destekleyicisi olarak gösterilmektedir (3). Bir çalışmada ise invitro insan oral epidermoid karsinom hücre kültürüne C vitamini ve K3 vitamini birlikte verildiğinde hücre büyümesinin inhibe olduğu bildirilmektedir (4).

Larenks.

Larenks kanserine diyetin etkisi fazla bilinmemektedir. Oral kanserdeki gibi tütün ve alkolün etkisi üzerinde durulmaktadır (3). Ağır sigara içiciliği en önemli risk faktörüdür. Black tobacco cigarette olarak ifade edilen tütünün içilmesi daha yüksek risk meydana getirir. Alkolün türüne bağlı olmayan artırıcı etkisi vardır. Ayrıca tütün ve alkol arasındaki etkileşim çok yüksek kanser riski meydana getirmektedir. Aynı kaynak tarafından Uruguay'da kullanılan yerel çay olan Mate içiminin riski 3 misli artırdığı ifade edilmektedir (5).

Larengeal kanserli hastalarda A vitamini ihtiva eden gıdaların az tüketimine işaret edilmektedir (3). Karoten ve C vitamini sigara tiryakilerinde aşikar önleyici etkiye sahip bulunmuştur (6). Sebze ve meyve tüketiminin azlığı orta derecede risk artışı ile birlikte (5).

Akciğer.

Japonya, Norveç, ABD ve İngiltere'deki çalışmalarda akciğer kanserli hastalarda A vitamini ihtiva eden gıdaların az tüketildiğinin gösterildiği bildirilmektedir. Mettlin ve ar-

kadaşları ağır sigara tiryakileri arasında akciğer kanseri riskinin A vitamini alımı düşük olanlarda, yüksek olanlara göre 4 kat fazla olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca başka bir çalışmada A vitamininin önleyici etkisinin skuamöz hücre kanserlerinde daha belirgin olduğu bulunmuştur. Beta karotenin toksisitesinin düşük olduğu ve yüksek akciğer kanseri riski olan topluluklarda tavsiye edilebileceği savunulmaktadır (3). Yeni çalışmalarda akciğer kanseri riskini bazı sebze, meyve ve karotenin azaltabileceği kanaatinin sürdüğü belirtilmektedir (7).

Diyet veya serum kolesterolünün risk faktörü olarak rolü tartışılmalıdır. Düşük kolesterol seviyeleri ile yüksek kanser ölüm oranlarının birlikte bulunduğu ifade edilmektedir (3,8). Ancak bunun bütün çalışmalarda gösterilemediği ve hatta bazı gruplarda akciğer kanseri riski ile kolesterolün pozitif yönde ilişkili olduğunun bulunduğu kaydedilmektedir (3). Düşük kolesterollü şahısların uzun yaşaması ve kanser geliştirme şansının daha fazla olması ihtimaline de işaret edilmektedir. Hipokolesteroleminin kanser sebebiyle olduğu ya da kanser geliştirmesine yardımcı olduğu üzerinde de durulmakta ve eğer varsa sebep olucu etkinin çok küçük olduğu savunulmaktadır (8). Böylece kanser riskine serum kolesterolünün kesin etkisinin belirlenemediği ortaya çıkmaktadır (3).

26020 erkekte yapılan prospektif bir çalışmada akciğer kanseri ile kahve içimi arasında önemli beraberlik bulunduğu bildirilmektedir. Kahve tüketimi ile sigara içmenin sinerjistik etkiye sahip olduğu hususuna değinilmekte ve bunun ileri çalışmalarla teyidinin gerektiği savunulmaktadır (3). Aflatoksin ve arseniğin akciğer kanseri riskini artırdığı kaydedilmiştir (9).

Özofagus.

Genel olarak nadir olan özofagus kanseri Kuzey Amerika, Fransa, Doğu İran, SSCB ve Orta Çin'de daha sık görülmektedir. Amerika ve Fransa'daki sıklık yüksek sigara ve alkol tüketimine paraleldir. Ancak bu maddelerin tüketimi diğer sık kanser görülen ülkelerde daha azdır. Sebze ve meyve tüketiminin A ve C vitaminlerinin yetmezliğine yol açacak derecede düşük olmasının etkili olabileceği düşünülmektedir (2,3). Çin'deki yüksek oranlar diyetteki turşu ve tuzlu yiyeceklerdeki nitrozaminleri akla getirmektedir. Uruguay'da tüketilen sıcak bir bitkisel içecek ile yüksek risk arasında ilişki yayınlandığı yazılmaktadır (2).

Özofagus kanserinin oluşumu multifaktöryel bir özellik göstermekte olup en çok üzerinde durulan faktörler; nitrosonornikotin, tam olmayan yanmadan oluşan polisiklik aromatik hidrokarbonlar, salamura ve tuzlu yiyeceklerdeki nitrozaminler, çok sıcak içeceklerin tüketimi, A ve C vitaminleri yetersizliği, riboflavin, nikotinik asit, çinko, molibden, magnezyum gibi vitamin ve minerallerin eksikliğidir (2,3).

Önleyici tedbirler olarak eğitimle alkol ve sigara kullanımının azaltılması ve optimal diyet temini yararlı görülmektedir (2).

Mide.

Mide kanserinin etyolojisinde diyet faktörü 4 şekilde rol oynayabilir (10).

1. Diyetteki tabii karsinojen maddeler vasıtasıyla,
2. Yiyeceklerin hazırlanması, pişirilmesi ve korunması sırasında oluşan karsinojenlerle,
3. Diyetteki koruyucu faktörlerin eksikliğiyle,
4. Yiyecek veya içeceklerin çok sıcak veya çok soğuk alınmasıyla.

Mide kanserleri patolojik olarak diffuz ve glandüler-intestinal olarak ikiye ayrılmaktadır. Diffüz kanserin etyolojisi hakkında fazla birşey bilinmemektedir (2).

Glandüler kanserin Japonya, İzlanda, Orta ve Batı Latin Amerika'nın dağlık iç kesimleri ve bazı Batı Avrupa ülkelerinde sık olduğu kaydedilmektedir (2,10). Son 50 yıldan fazla zamandır ABD'de glandüler mide kanserinin azaldığı, bunun da salamura gıda tüketiminin azalması ve daha iyi beslenmeye bağlı olduğu belirtilmiştir (2).

Glandüler mide kanser riskinde etkisi düşünülen beslenme faktörleri; kurutulmuş tuzlanmış balık, sebze turşusu, tütsülenmiş balık tüketiminin fazla, sebze ve meyve alımının az olması, yiyecek ve içilen suda nitrat seviyesinin yüksek olmasıdır (2,3,9,10). Közlenmiş yiyecek tüketimiyle mide kanserinin birlikte bulunduğu gösterilmiştir (9).

Tuzlu, turşu halindeki gıdalar veya tütsülenerek pişirilen yiyeceklerin tüketimi nitrit ve spesifik yapılarda oluşan genotoksik ajan veya ajanların etkisiyle mide kanseri oluşturabilmektedir. N-metil, N-nitro, N-nitrosoguanidine gibi alkil nitrosoureido bileşikler kemiricilerde mide içine verildiğinde glandüler mide kanserini artırmaktadır. Bu karsinogenler nitrit ve uygun sekonder amidlerin reaksiyonu sonucu oluşmaktadır. Bu karsinogenlerin oluşumunun C ve E vitamini ile özlenebileceği belirtilmektedir (2,3). Japonya'da mide kanserinin azaldığı bölgelerde yapılan çalışmaların A vitamini veya Beta karoten ihtiva eden gıdaların koruyucu olabileceğini düşündürdüğü ifade edilmektedir (2,3).

Kalın barsak.

Batı beslenme alışkanlığının benimsenmesiyle sıklığı azalan mide kanserinin aksine kalın barsak kanseri hayvansal yağ ve proteinden zengin, posa bırakan gıdalardan fakir bir diyetle beslenen endüstrileşmiş batı toplumlarında Afrika'da görülenden daha sıktır (2,11). Bu sıklığın 10 mislini bulduğu ifade edilmektedir (11).

Sağ kolon kanserleri için risk faktörleri hakkında fazla birşey bilinmemektedir. Kolon kanserinin sık olduğu alanlarda kanser genellikle splenik köşeden rektosigmoid bileşkeye kadar olan kısımda bulunmaktadır (2).

Distal kolon kanserlerinin sık görüldüğü Anglo-Sakson ülkelerinde günlük kalori ihtiyacının %40-45'inin yağ tüketerek sağlandığı belirtilmektedir. Bunun aksine düşük distal kolon kanseri sıklığı bildirilen Japonya'da kalorinin %10-15'i yağdan sağlanmakta ve yağların çoğu da balık yağından elde edilen ansatüre yağ şeklindedir. Hayvan çalışmalarında toplam kalorinin %40'ı yağ olarak verilen farelerde %10 yağ verilenlere göre kolon kanseri sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Zeytinyağı ve balıkyağı koruyucu olmaktadır (2).

Finlandiya'da özellikle dağlık kesimde batı ülkelerinin bir istisnası olarak kolon kanseri sıklığı düşük bulunmuştur. Bu kesimde tahıl liflerinin alımı fazladır. Ayrıca Kuzey İsveç ve ABD'de yüksek yağ alımına rağmen kolon kanseri oranı düşük bulunmuştur. Kuzey İsveç'te fazla tahıl, ABD'de ise daha çok yeşil ve sarı sebze, özellikle lahanaya tüketildiği belirlenmiştir (2,12). Diyet dışının kitlesi, kıvamı, bakteriyel muhtevası ve intestinal geçiş süresini değiştirerek kanser oluşumunda etkili olmaktadır (11). Tahıl ve bol lifli gıdaların alınması dışkı hacmini artırarak, pasaj süresini kısaltmakta, karsinogenleri dilüe ederek kolon kanserinde inhibe edici etki göstermektedir (2,11,13). Kolon karsinogenezinde lifin önleyici etkisi karsinogenin tipine ve lifin kaynağına bağlıdır (13). Yeni çalışmalarda kolon kanseri oluşumunda diyetteki yağın önemli faktör olduğu kanaatinin devam ettiği (7,14) ancak kolon kanseri lif ilişkisinin daha az desteklendiği belirtilmektedir (7).

Diyetlerde yağ oranı yüksek olanlar düşük olanlara göre daha fazla kolesterol ve kolesterol metaboliti, safra asidi atmaktadırlar. Kolesterol, koprostanon, koprostanol ve kolesterol epoksid gibi nötral sterollerin fare kolon kanserinde artırıcı veya azaltıcı etkisi bu-

lanamamıştır. Safra asitleri ise dikkate değer şekilde artırıcı etkiye sahiptirler. Bu etki kolik asid gibi primer safra asitleri için az, deoksikolik asid ve litokolik asid gibi sekonder safra asitleri için daha yüksek olarak belirtilmektedir (2). Kolik asidin dehidratasyon ürünü olan apokolik asidin karsinojenik olduğu belirtilmektedir (11). Düşük posalı diyet alanlarda fazla rafine karbonhidrat alımının barsak bakteri muhtevasını değiştirdiği gözlenmiştir. Artan yüksek bakteriyel muhteva safra asitlerini karsinojenik aktivitesi yüksek ürünlere dönüştürmektedir (11). Düşük posalı diyet alanlarda fazla rafine karbonhidrat alımının barsak bakteri muhtevasını değiştirdiği gözlenmiştir. Artan yüksek bakteriyel muhteva safra asitlerini karsinojenik aktivitesi yüksek ürünlere dönüştürmektedir (11). Kolon kanseri için predispozisyon oluşturan familyal kolon polipozu, herediter kolon kanseri gibi hastalığı olanların dışkısında kolesterol itrahi kontrollerden yüksek, koprostanol, koprostanon gibi metabolitlerin düşük olduğu bulunmuştur. Bu dışkının kimyasal analizinin sözkonusu risk faktörleri bulunan aile fertlerini taramada kullanılabilceği düşüncesini ortaya çıkarmıştır (2).

Kolon/rektum ve akciğer kanserinin multipl beraberliklerinin olabileceği, bunun etyolojik diyet elemanlarının mevcudiyeti ile uyumlu olduğu, ancak hormonal, immünolojik ve medikal faktörlerinde düşünülmesi gerektiği savunulmaktadır (15).

Son zamanlarda yüksek kalori alımı ve düşük enerji sarfı, kolon kanseri riskini artırıcı olarak belirtilmiştir. Düşük enerji sarfı gerektiren işlerde çalışanlarda kolon kanseri riskinin fazla enerji sarfı söz konusu olan meslek mensuplarından daha yüksek bulunduğu ifade edilmektedir (1,3,16).

Mikotoksinlerden olan aflatoksinlerin kolon üzerinde karsinojen etkiye sahip olduğu kaydedilmektedir. Mitotoksinlerin insanlar tarafından alınması kontamine hububat veya hububat ürünleriyle olmaktadır (9). Kolon kanseri oluşumu ile toprak selenyum muhtevası arasında ters bir ilişki belirlendiği bildirilmektedir (2). Ayrıca asbest gibi bazı maddelerle temasin riski artırdığı ifade edilmektedir (16).

Mangal kömüründe kızartılmış et veya balığın yüzeyinde kuvvetli mutajenik aktivite bulunduğu ve bunların kızartma ve ızgara sırasında olduğu kaydedilmektedir (2).

Suda veya mikrodalga fırında pişirme mutajenik aktiviteye sebep olmamaktadır. Kızarmış et ya da balıktan heterosiklik amin grubundan çeşitli genotoksik kimyasal maddeler elde edilmiştir. Heterosiklik aminlerin çoğu kemiricilerin meme, barsak, pankreas, safrakesesi ve karaciğerinde hızlı bir şekilde neoplazmalara sebep olmaktadır (2).

İndol derivelerine sahip karnabahar, Brüksel lahanası gibi bazı sebzelerin enzim indüktörü gibi etki ederek karsinojenik gelişimi inhibe ettiği görülmüştür. Butillenmiş hidroksi anisole gibi sentetik antioksidanlarda kolon karsinogenezini inhibe etmektedir (2,9).

Kalsiyum tuzlarının diyetle alınması safra asitlerinin toksitesini kesinlikle azaltmakta ve barsak hücre duplikasyon oranını düşürmektedir. Keza selenyum bileşiklerinin kolon karsinojenlerinin etkisini inhibe ettiği bulunmuştur (2).

Soya fasülyesinden elde edilen Bowman-Birk proteaz inhibitörü ile beslemenin farelerde kolon kanserine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu -aminokaproik asidin farelerde kolon karsinogenezini kısıtladığını bildiren raporları desteklemektedir. İnsan diyetindeki soya ürünleri pişirildiğinden proteaz inhibitörleri harap olmaktadır. Öte yandan çığ soya ürünlerinin hayvan çalışmalarında pankreas karsinomu oluşumunda etkili olduğu savunulmaktadır (2).

Kolon kanserinden korunmada yağ alımını total kalorisinin %20'si olacak şekilde azaltmak ve günlük 200-250 gr. dışkı çıkışı olacak şekilde kepekli tahıl alımını artırmak tavsiye edilmektedir. Fazla tahıl lifi içeren diyet ya da C veya E vitaminlerinin fazla olması fekal mutojenliği ve riski düşürmektedir. Risk azalmasının adenomatöz polipli veya endoskopik ya da cerrahi müdahale görmüş Dukes A sınıfındaki karsinomlar için de geçerli olduğu savunulmaktadır. Ayrıca günlük 2-3 bardak kaymağı alınmış süt içilmesinin bir kalsiyum kaynağı olarak hem kolon kanseri hem de hipertansiyon ve osteoporoz riskini azaltabileceği belirtilmektedir (2).

Pankreas.

Pankreasın diyetle ilgisi, az bilinen bir konudur. Pankreas kanseri için epidemiyolojik çalışma yapmak çok zordur. Çünkü hastalarda sürvi kısadır, hastalık nadirdir ve büyük popülasyonların incelenmesi son derece güçtür (2,17).

Ekzokrin pankreas kanserinin en çok görüldüğü yerler Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda'dır. ABD'de mortalite oranı 1930 dan 1980'e kadar olan dönemde yaklaşık 3 misli artmıştır. Fakat mekanizması açıklanamamıştır (2). Alkolün risk faktörü olarak belirtildiği ancak destekleyici bulguların az olduğu savunulmaktadır (2,3).

Kahve içiminin pankreas kanserinde muhtemel rolü üzerinde durulmuştur (2,3,18). Kahvenin uluslararası tüketim tarzı pankreatik kanserin mortalite oranıyla uyumludur. Ancak Norveç ve ABD'de yapılan prospektif çalışmalarda kahve kullanımı ile risk beraberliği teyid edilememiştir (18). Bir çalışmada ise kahve tüketiminin yüksek riskle birlikte olduğu belirtilmiştir. Bu beraberliğin ABD'de kahve kullanımı artışıyla pankreatik kanser sıklığının artışında paralellik ile desteklenebileceği savunulmaktadır. Bu konuda ileri araştırmalar gerekmektedir (3).

Diyetteki çiğ sebze ve meyve tüketimi ve soda riski azaltıcı, beyaz ekmek tüketimindeki artış ise artırıcı olarak belirtilmektedir (17,18).

Bitkisel protein kaynağı ürünler olan baklagiller, mercimek, bezelye ve kuru meyvelerin pankreas kanseri riskini azalttığı, diabet ve ülser ameliyatlarının bu riski artırdığı iddia edilmektedir (17).

Bir karsinogen ile temastan sonra fazla miktarda ansatüre yağ ile beslenen hamster ve farelerde pankreas kanserinde bir artış bulunmuştur (2).

Hayvan modellerinde pankreas asiner hücre kanseri oluşumunda etkili diğer bir diyet faktörü çiğ soya fasulyesi unudur. Etki muhtemelen tripsinin inhibisyonu ve müteakiben eksokrin pankreas üzerine trofik etkisi olan kolesistokinin hormonunun salınımını artırmak şeklindedir (19). Bunun insanda etkisi belirsizdir. Zira insanın aldığı soya ürünleri ısıtılmakta veya pişirilmekte, böylece proteaz inhibitörleri harap olmaktadır. Geleneksel olarak pişmiş soya ürünleri yiyen insanlar düşük bir pankreas kanseri oranına sahiptirler (2).

Pankreas kanserinden korunmak için sigara içiminin önlenmesi ve özellikle genç yaşlardan itibaren az yağ alımı yararlı görülmektedir (2).

Meme.

Meme kanseri ile kolon kanseri genel olarak bazı ülkeler arasında önemli farklar meydana getirir. Japonya gibi düşük riske sahip ülkelerle ABD gibi yüksek riskli batı ülkeleri arasındaki en önemli diyet farkı kullanılan yağın miktar ve cinsindedir (20). Japonya'dan ABD'ye göç eden birinci kuşak göçmenlerde kolon kanseri oluşma sıklığı artmıştır. Bunun aksine meme kanseri riskinde ikinci kuşağa kadar artış olmamıştır. Böylece meme kanseri

için puberte ve meme gelişimi zamanında yüksek riskli alanda kalmak önemli olmaktadır. Fareler puberteyi de içine alan puberte öncesi ve hemen sonrasında karsinojenlere daha hassas bulunmuşlardır. Bu dönem hücre bölünme hızının yüksek olduğu zamandır (2). Öğrenci iken atlet olan kadınlarda, olmayanlara göre meme ve diğer üreme sistemi kanserleri daha düşük prevalansta bulunmuştur (21).

7, 12 dimethyl benz (a) anthracene ve N-Nitrozomethylurea gibi kimyasal maddelerde ratlarda meme kanseri meydana getirilir. Öte yandan, kalorinin %20-40'ının yağdan sağlanmasıyla görülen meme kanseri oluşum sıklığı, kalorinin %0.5-5'inin yağlardan sağlanmasına göre anlamlı şekilde artmaktadır. Kanser gelişmesinin çoğalma fazında poliansatüre yağlar, sature yağlardan daha etkili görülmektedir. Overiektomize ratlarda %20 yağ alımı karsinogenezi artırmaktadır. İnsanda postmenapozal meme kanserine bir model teşkil eden bu çalışma yağın düşük alınmasının kanser oluşumun kontrolüne yardım edebileceğini gösterir. Kalori kısıtlanması yüksek yağlı diyetin etkisini inhibe edebilir (2).

ABD'de total yağ tüketiminde ve poliansatüre yağların kullanımında artış meyline rağmen kadınlarda görülen meme kanseri sıklığının çok az değiştiği kaydedilmektedir. Kolesterol ve lipidleri yüksek veya düşük olan kadınlar arasında meme kanseri mortalitesi yönünden fark bulunamamıştır (3).

Menhaden yağı denilen bir çeşit balık yağının kullanımı tümör oluşumunu inhibe etmektedir. Diyetteki kalorinin %40'nın zeytinyağından sağlanması kanser riskinde minimal artışa sebep olmaktadır. Yağlardaki esansiyel yağ asitlerinin miktarı farelerde tümör gelişiminde rol sahibi görülmektedir. Bunun aktif prostoglandin seviyelerini değiştirmek yoluyla olması muhtemeldir. Diyetteki yağ şahsın endokrin metabolizmasını değiştirerek tümör artırıcı etkiye sahip olabilir (2). Ancak diyetteki yağ ve meme kanseri arasındaki ilişkinin yeni bulgularla daha az desteklendiği kaydedilmektedir (7). Hatta meme kanseri ile diyetteki yüksek yağ tüketimi arasında ilişki bulunmadığını belirten çalışmalar vardır (22).

Laboratuvar çalışmaları diyetle meme kanserinin tabii inhibitörlerinin bulunabileceğini göstermiştir. Bazı çalışmalarda meme kanserli hastalarda A vitamini alım seviyesi kontrollerden düşük bulunmuştur (22,23). Başka bir prospektif çalışmada E vitaminin serum seviyelerindeki düşüklüğün meme kanseri risk artışıyla birlikte olduğu belirlenmiştir (3). İtalya'da yapılan bir çalışmada ise diyetteki veya kandaki beta karoten veya diyetteki retinol ile meme kanseri riski arasında hiç bir beraberlik bulunamamıştır (24).

Invitro yapılan bir çalışmada insan meme kanseri hücre kültürüne C ve K3 vitaminleri birlikte verildiğinde tek tek olan etkinin 10-50 katı olacak şekilde hücre büyümesini inhibe edici etkisi saptanmıştır (4).

Uluslararası karşılaştırmalar bir inhibitör olarak selenyum muhtemel rolünü ortaya çıkarmıştır. Fakat bu maddenin toksisitesi genel popülasyonda kullanılmasını engelleyecek kadar yüksektir (3).

Diyetteki yağ seviyesinin toplam kalorinin %40'undan %20-25'e düşürülmesi, total kalori alımı da azaltılırsa meme kanseri gelişmesini ve nüksünü önlemede yararlı olabilir. Bu düşünce klinik müdahaleye yardımcı olarak düşük yağlı diyetle kanser hastalarında nüksü azaltmanın temelini oluşturmaktadır. Günlük diyetteki yağ seviyesi %20'nin altında olan Japonya'da kadınların meme kanseri nüksü Amerikan kadınlarından anlamlı şekilde düşüktür. Keza zeytinyağı ve balıkyağı alımının artırılmasının yararlı olabileceği de düşünülmektedir (2).

Prostat.

Prostat kanserinin uluslararası dağılımı meme, kolon ve endometrial kanser risk dağılımı ile paralellik göstermektedir (2,3). Japon erkeklerinde düşük oranların aksine ABD'deki erkeklerde daha siktir (3). Japonya'dan Hawaii veya ABD'ye göç eden nüfusta birinci kuşakta düşük risk devam ederken sonraki kuşaklarda risk yükselmektedir (2,3). Bu oran yükselmesinin sebebi amerikanvari yaşam olabilir (3).

Kolon ve meme kanseri riskinde belirtildiği gibi diyetteki yüksek yağ tüketimi prostat kanseri riskinde rol oynayabilir (2,3). Hawaii ve Roswell Park'ta yapılan iki kontrollü çalışmada prostat kanserli hastaların kontrollere göre daha fazla yağ tüketmeye meyilli olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda karoten alımının hastalarda kontrollerden fazla olduğu kaydedilmektedir. Bu enteresan bulgu diyetteki özel maddelerin genelleştirilmesinde daha dikkatli olunmasını gerektirmektedir (2).

Diğer beslenme ile ilgili kanserlerde belirtildiği gibi total yağ alımı %50 azaltılırsa prostat kanseri riskinde azalma olabilir. Çinko ve selenyum kaynaklarının yeterliliği konusu incelenmeye muhtaç bulunmaktadır (2).

Mesane.

Mettlin ve Graham, Roswell Taşk'taki mesane kanserli hastaların kontrollere göre A vitamininden zengin gıdaları daha az tükettiklerini bulmuşlardır (23). Buna paralel olarak Mısır'da yapılan bir çalışmada mesane kanserli hastaların serum karoten ve serum retinol seviyelerinin kontrollerden düşük bulunduğu belirtilmektedir (3). Roswell Park'taki çalışmaya istinaden yalnız başına havuç tüketiminin mesane kanserinde önleyici etkiye sahip olduğu savunulmaktadır. A vitamini daha çok kaynaktan temin edilirse elde edilecek etkinin artacağı düşünülmektedir (3,23).

Kahve içme alışkanlığı ile mesane kanseri arasında beraberlik bildirenler vardır. Ancak doz-cevap ilişkisinin gösterilemediği ve epidemiyolojik çalışmalardaki beraberliğin zayıf olduğu savunulmaktadır. Ayrıca sözkonusu verilerin kahve içiciliği ile bağlantılı görülen sigara içiciliği veya diğer diyet şekillerinin belirlenmemiş etkilerini yansıtılabileceği belirtilmektedir (3).

Deney hayvanlarının diyetine %3 sakkarin ilavesinin karsinojenik olduğu ifade edilmektedir. Diyetteki seviye %1 oranında olursa bu etki elde edilememektedir. Yüksek doz sakkarinin farelerin mesanesinde karsinojenlerin etkisini artırdığı da kayıtlar arasındadır (9). Ağır veya uzun süreli nonnutritif tadlandırıcı kullananlarda mesane kanseri riskinin arttığı iddiaları vardır (25). Ancak bu bulguların başlattığı geniş epidemiyolojik çalışmalarda sakkarin kullanımı ile mesane kanseri arasında direkt bir beraberlik bulunmamıştır (3,9). Buna istinaden mesane kanseri etyolojisinde sakkarinin önemli bir rolünün gösterilemediği bildirilmektedir (3).

Over.

Over kanserinde diyetin rolü fazla araştırılmamıştır. Yağ ve özellikle hayvansal yağ tüketimi ile risk artışını paralel bulan çalışmalar vardır. Ancak bu beraberlik bütün çalışmalara teyid edilmemiştir. Yunanistan'da kahve tüketimi ile over kanseri riskinin beraberliğine karşı ABD'ndeki çalışmaların destekleyici olmadığı vurgulanmaktadır (3).

Serviks Uteri.

Servikal kanser ve ilişkili patolojilerin lahanası, karnabahar ve A vitamini ihtiva eden sebze ve meyvelerin tüketimindeki yetmezlikle paralel olduğu bildirilmektedir. Servikal dis-

plazili hastaların diyetten kontrollerden daha az C vitamini aldıkları savunulmuştur. Servikal displazi veya karsinoma insutulu hastalarda A ve C vitaminlerinin kan seviyesi kontrollerden daha düşüktür. Servikal kanserli hastalarda sebze alımı düşük, yağ alımı daha yüksek bir diyet tesbit edilmiştir (3).

Bir klinik çalışmada günlük 10 mg. folikasit verilmesinin plaseboya göre servikal displazide iyileştirme oluşturduğu biyopsiyle gösterilmiştir. Bir miktar vaginal toksisitesi olmasına rağmen sentetik bir A vitamini olan transretinoik asitle topikal tedavinin servikal intraepitelial neoplazili hastalarda önemli iyileştirici etkisi olduğu nakledilmektedir (3).

BESLEYİCİ OLMAYAN MADDELERİN KANSER OLUŞUMUNDAKİ ROLÜ

Normal bir diyet içinde besleyici değeri olmayan birçok madde bulunabilir. Zayıf karsinojenlerin az miktarlarının devamlı teması genel popülasyon için önemli bir risk meydana getirebilir. Besleyici olmayan maddeler aflatoksin gibi tabiatla tabii olarak bulunanlar, besleyici olmayan tatlandırıcılar, yiyecek paketlenme, muhafaza ve renklendirilmesinde kullanılan maddeler, aromatik hidrokarbonlar, pestiside artıklar kadmiyum ve kurşun gibi organik veya inorganik kontaminasyon maddeleridir. Bunların karsinogenezdeki rolleri laboratuvar ve epidemiyoloji çalışmalarıyla incelenmiştir. Dikkat çeken bazı örnekler şunlardır; laboratuvar çalışmalarında çeşitli türlerde aflatoksinin karaciğer, böbrek, mide, akciğer ve kolonda karsinojenitesini ve epidemiyolojik olarak karaciğer ve özofagus kanseri riskini artırdığı bulunmuştur. Arsenik ile temas deri ve akciğer kanseri riskini, nitrosaminler mide ve özofagus kanseri riskini artırmaktadırlar (9). Cyclamate ve sakkarinin mesane, kurşunun böbrekler üzerinde karsinojen etkiye sahip olduğunu gösteren laboratuvar çalışmaları bildirilmektedir (9,25).

DIYETLE KANSER ÖNLENEBİLİR Mİ?

Birçok çalışmanın ürünü olarak diyetin en önemli ve yaygın kanserlerin sebebi olarak büyük bir faktör olduğu ortaya çıkmıştır. ABD ve Batı ülkelerinde erkeklerin kanserlerinin %30-40'ı ve kadınlarınkinin %50-60'ının oluşmasında beslenme ve benzer hayat tarzı faktörlerinin direkt etki sahibi olduğu iddia edilmektedir (2). Başka bir kaynakta insan kanserlerinin %90'ının çevre faktörlerinden etkilendiği ve kanserden ölüm vakalarının beslenme ile yaklaşık %35 azaltılabileceği kaydedilmektedir (24). Eldeki bilgiler göre diyet ve kanser riski ile ilgili bazı kuralların formüle edilebileceği ve yapılan araştırmaların bir ekip tarafından laboratuvardan mutfağa adapte edilmesinin gerektiği savunulmaktadır (1).

Araştırmalara göre azalmış tuz ve yağ alımı, havuç, lahana, karnabahar, Brüksel lahanası gibi sebzeler başta olmak üzere taze sebze ve meyve, kepekli gıdalar, kaymağı alınmış süt veya az yağlı yoğurt gibi gıdaların daha fazla tüketilmesi kanser riskinde anlamlı bir azalma meydana getirmektedir (2,3). Bu bilgilere dayanılarak gıda hazırlanması ve seçimini amaçlayan örnek menüler hazırlanmıştır. Diyet düzenlemelerinin toplumun bütün fertleri için yararlı olabileceği gibi yüksek kanser riski bulunan intestinal polip veya kistik meme hastalığı olanlarda özellikle tavsiye edilmektedir (1,2).

Bundan başka diyet düzenlenmesi kanser nüksünü önlemede veya ikincil kanserlerin görülmesini önlemede hastaların tedavisinde yardımcı olarak görülmektedir (2).

Kanser risk faktörlerini azaltmada yararlı ve iyi beslenme alışkanlığı ile uyumlu diyetten dikkat edilecek hususlar şunlardır (7).

- 1- Toplam kalorinin %30 veya daha azı yağdan alınmalıdır,

2- Günlük diyet ortalama %15-20 protein ihtiva etmelidir,

3- Lifin ne kadar alınması gerektiği konusunda açıklama bulunmamasına rağmen vücut yapısına göre günde 25-45 gr. arasında alınması gerekir.

4- Aşırı lifli diyet esansiyel minerallerin absorpsiyon ve dışkı ile atılmasına sebep olabilir. Dengeli, yeterli sebze ve meyve ihtiva eden diyetin mineral yetmezliğine götürmesi pek muhtemel değildir.

5- Günlük kalori ve proteinin dörtte birinin kahvaltıda alınması fizyolojik performansın maksimal idamesi için uygundur.

Bu bilgiler ışığında şunu söylemek mümkündür. Ülkemizin imkânları iyi organize edilerek kullanılırsa milletimiz kanser oluşumunda önemli oranda korunabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Chen MC, Meguid MM. Postulated cancer prevention diets. A guide to food selection. Surg Clin North Am 1986; 66: 931.
2. Williams GM, Weisburger SH. Food and cancer: Cause and effect. Surg Clin North Am 1986; 66: 873.
3. Mettlin C. Factors for cancer of specific sites. Surg Clin North Am 1986; 66: 917.
4. Noto V, Tapel HS, Yi-Hua J, Janssens J, Bonte J, De Loecker W. Effects of sodium ascorbate (Vitamin C) and 2-Methyl-1,4-Naphthoquinone (Vitamin K3) treatment on human tumor cell growth in vitro. A synergism of combined vitamin C and K3 action. Cancer 1989; 63: 901.
5. De Stephani E, Correa P, Orregga F, et al. Risk factors for laryngeal cancer. Cancer 1987; 60: 3087.
6. Fontham ETH, Finkle LW, Haensel W, et al. Dietary vitamins A and C and lung cancer risk in Louisiana. Cancer 1988; 62: 2267.
7. Byers T. Diet and cancer. Any progress in the interim? Cancer 1988; 62: 1713.
8. Alexopoulos CG, Blatsios B, Avgerinos A. Serum lipids and lipoprotein disorders in cancer patients. Cancer 1987; 60: 3065.
9. Palmer S, Matthews RA. The role of non nutritive dietary constituents in carcinogenesis. Surg Clin North Am 1986; 66: 981.
10. Minkari T, Ünal G. Mide tümörleri ve cerrahisi. İstanbul Kağıt ve Basım İşleri AŞ, 1976; 202-204.
11. Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. Cancer 1971; 28: 3.
12. Domellof L, Dorby L, Hanson D, et al. Fecal sterols and bacterial-glucuronidase activity. A preliminary metabolic epidemiology study of healthy volunteers from Umea, Sweden, and metropolitan New York. Nutr Cancer 1982; 4: 120.
13. Vataneh K, Reddy BS, Weisburger SH, et al. Effect of azoxymethane or methyl nitrosourea-induced colon carcinogenesis in F 344 rats. JNCI 1979; 63: 141.
14. Rodrigues PM, Cruz NI, Gonzalez CI, Lopez R. The effect of a high fat diet on the incidence of colonic cancer after cholecystectomy in mice. Cancer 1988; 62: 727.
15. Schatzkin A, Boranowsky A, Kessler LG. Diet and cancer. Evidence from associations of multiple primary cancers in the SEER program. Cancer 1988; 62: 1451.
16. Predrikasson M, Begtsson NO, Hardell L, Axelson O. Colon cancer physical activity and occupational exposures. A case-control study. Cancer 1989; 63: 1838.

17. Mills PK, Beenson WL, Abbey DE, Fraser GE, Phillips RL. Dietary habits and past medical history as related to fetal pancreas cancer risk among advertists. *Cancer* 1988; 61: 2578.
18. Gold EB, Gordis YI, Diener MD et al. Diet and other risk factors for cancer of the pancreas. *Cancer* 1985; 55: 460.
19. Howatson AG, Carter DC. Pancreatic carcinogenesis enhancement by cholecystokinin in the hamster nitrosamine model. *Br J Cancer* 1985; 51: 107.
20. Carrol KK, Bradon LM. Dietary fat and mammary carcinogenesis. *Nutr Cancer* 1985; 6: 154.
21. Frisch RE, Wyshak G, Albright NL, et al. Lower prevalence of breast cancer and cancers of the reproductive system among former collage athletes compared to nonathletes. *Br J Cancer* 1985; 52: 885.
22. Kaksouyanni K, Willet W, Trichopoulos D et al. Risk of breast cancer among Greec women in relation to nutrient intake. *Cancer* 1988; 61: 181.
23. Mettlin C. Diet and the epidemiology of human breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 605.
24. Marubini E, Decarli A, Costa A, et al. The relationship of dietary intake and serum levels of retinol and beta-caroten with breast cancer. Results of a case control study. *Cancer* 1988; 61: 173.
25. Hoover RN, Strasser PH, Child M, et al. Artificial sweterners and human bladder cancer. Preliminary results. *Lancet* 1980; 1: 837.