Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Dergisi
Journal of Traditional Medical Complementary Therapies
J Tradit Complem Med. 2021;4(1):109-22

DERLEME REVIEW

DOI: 10.5336/jtracom.2020-76125

Kanserden Korunmada Beslenme Tarzının Önemi: Moleküler Düzeyde Bir Bakış

Importance of Nutritional Habits in Cancer Prevention: A Molecular Perspective

Mustafa ÇELEBİER[a], Ayşe ERCAN[b], Yavuz Bülent KÖSE[c]

[a]Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya ABD, Ankara, TÜRKİYE
[b]Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya ABD, Ankara, TÜRKİYE
[c]Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik ABD, Eskişehir, TÜRKİYE

ÖZET Hücrelerin kontrolsüz ve anormal bir şekilde çoğalması ile karakterize olan kanser, gelişen ve gelişmekte olan ülkelerde mortalitesi ve morbiditesi en yüksek hastalıktır. Kanserin farklı evrelerinde tedavi amacıyla kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. İlaveten prevantif olarak yani hastalıktan korunma amacıyla alternatif tamamlayıcı yöntemlere ve yaşam şartlarında değişikliklere de başvurulmaktadır. Bu bağlamda beslenme tarzı ve kanser oluşum riski arasındaki olası ilişki göz önünde bulundurulunca, kanserden korunmada beslenme tarzının önemi üzerine odaklanan araştırmalar da hız kazanmıştır. Bu derlemenin öncelikli amacı, dünya üzerinde sıklıkla kullanılan besinlerin aktif bileşenlerini temel alarak, etkiledikleri moleküler yolakları açıklamaktır. Yapılan multidisipliner bilimsel araştırmalar göstermiştir ki bu etkileşimler ancak genomik, proteomik ve metabolomik çalışmaların entegre edilmesi ile sağlıklı bir şekilde açıklanmaktadır. "Foodomik" olarak adlandırılan yaklaşım ile çoklu omik çalışmalar kullanılarak, moleküllerin insan sağlığı üzerindeki etkisi ileri analitik yöntemlerle aydınlatılmaktadır. Bu derleme kapsamında, dünya nüfusunun büyük bir kısmının beslenme alışkanlıklarını teşkil eden 4 büyük mutfak ve vazgeçilmez unsurları sunulmuştur. Akdeniz mutfağı ve önemli unsurlarından zeytinyağı, domates, sarımsak, biberiye, adaçayı; Hint mutfağı ve önemli unsurlarından zerdeçal, sumak, kimyon, zencefil, safran; Çin mutfağı ve önemli unsurlarından soya fasulyesi, pirinç, brokoli; Meksika mutfağı ve önemli unsuru olan Şili biberi incelenmiştir. İlgili aktif bileşenlerin, kanserden korunmada veya kanseri engellemede etkin olduğu metabolik yolaklar üzerine literatür taraması yapılmıştır. Ayrıca bölgelere göre gözlemlenen kanser türlerinin de genel bir değerlendirmesi gerçekleştirilerek, literatür taraması sonucu elde edilen bulgularla ilişkilendirilmiştir. Bu derlemenin; klinisyenler, diyetisyenler ve eczacılar için yararlı bir özet kaynak olması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Genomik; proteomik; metabolomik; diyet, besin ve beslenme, beslenme davranışı, antineoplastik ajanlar

ABSTRACT Characterized by uncontrolled and abnormal growth, cancer is a disease with high mortality and morbidity rates, seen in developed and underdeveloped countries. Chemotherapy, radiotherapy and surgery are methods used to treat different stages of the disease. Additionally, alternative complementary methods and small changes in lifestyle are used preventially to avoid the disease. In this context, considering the possible relationship between nutrition style and the risk of cancer formation, researches focusing on the importance of nutritional choices for cancer prevention has increased dramatically. The primary purpose of this review is to evaluate the nutrients frequently used worldwide by considering their active metabolites and to explain their impact on the molecular pathways. Multidisciplinary scientific researches has shown that these effects can only be explained by the integrating genomic, proteomic and metabolomic studies. Nowadays, the role of small molecules affecting human health is clarified by multi omic studies using advanced analytical methods, called foodomics. In this review, four large cuisines that constitute the nutritional habits of a great majority of the world population and their indispensable elements are presented. Mediterranean cuisine and its important elements olive oil, tomatoes, garlic, rosemary, sage; Indian cuisine and its important elements turmeric, sumac, cumin, ginger, saffron; Chinese cuisine and its important elements soybeans, rice, broccoli; Mexican cuisine and its important element chili pepper are investigated. The relevant active ingredients that effect metabolic pathways and help cancer prevention were screened. Also, a general assessment of cancer types observed based on regions was performed and was associated with the findings obtained from up-to-date scientific researches. This review study is intended to be a useful summary resource for clinicians, dieticians and pharmacists.

Keywords: Genomics; proteomics; metabolomics; diet, food, and nutrition, feeding behavior, antineoplastic agents

Correspondence: Mustafa ÇELEBİER
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: celebier@hacettepe.edu.tr

Peer review under responsibility of Journal of Traditional Medical Complementary Therapies.

Received: 07 May 2020 ***Received in revised form:*** 03 Jun 2020 ***Accepted:*** 08 Jun 2020 ***Available online:*** 29 Jan 2021

2630-6425 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Kanser, günümüz insanını gerek sosyal gerek ekonomik anlamda tehdit eden çağın en ölümcül hastalıklarındandır. Geçen yüzyılda olduğu gibi önümüzdeki yüzyılda da insanlığın çözüm arayacağı en önemli hastalıkların başında gelmektedir. Kanser araştırmaları, kanserin önlenmesi ve tedavisiyle ilişkili olduğu düşünülen çeşitli moleküler hedefleri belirlemeye yönelik çalışmaları içerecek şekilde hâlen devam etmektedir. Ancak tek bir ilaç kullanımına yönelik monoterapik yaklaşımlarla hâlen istenilen noktaya gelinememesi, araştırmacıları kombine terapi yöntemleri uygulamaya veya farklı metabolik yolakları aynı anda etkileyen yaklaşımlar geliştirmeye yöneltmektedir.[1,2] Kanserle mücadelede bir diğer yaklaşım ise gıda takviyeleri ve beslenme tarzındaki ufak değişikliklerle kanserden korunmaya yönelik yaklaşımlardır.[3]

Beslenme tarzı ile kansere yakalanma riski arasında bağlantı kurmaya yönelik çalışmalar, ilk olarak 1980'li yıllarda başlamış ve daha sonraki yıllarda hızlı bir şekilde artış göstermiştir.[4-7] Kanserle ilgili epidemiyolojik veriler, yaklaşık olarak son 50 yıldır toplanmaktadır ve bazı kültürlerde, bazı kanser türlerinin daha yaygın olduğu veya daha az görüldüğü gerçeği ortadadır.[8-14] Örneğin akciğer, kolon, prostat ve meme kanseri Batı toplumlarında sıklıkla görülürken, Doğu toplumlarında görülme sıklığı azdır.[15-17] Benzer şekilde; baş-boyun kanseri en çok Hindistan'da görülürken, mide kanseri ise en sık olarak Japonya'da görülmektedir.[18] Epidemiyolojik araştırmalar sonucu ortaya konan verileri her ne kadar genetik faktörlerle açıklayabilmek mümkünse de aynı etnik gruptan popülasyonların göç sonrası kanser istatistikleri incelendiğinde, çoğu durumlarda göç ettikleri coğrafyanın istatistiklerine benzer sonuçların elde edildiği görülmüştür. Dolayısıyla çevresel faktörler ve beslenme tarzı, kansere yakalanma riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Örneğin Ziegler ve ark., yaptıkları bir çalışmada, Çin, Japonya ve Filipinler'den Amerika'ya göç eden kadınların meme kanserine yakalanma riski üzerine değerlendirmede bulunmuşlardır.[19] Çalışma sonucu elde edilen veriler göstermektedir ki Amerikalı kadınlarda 4-7 kat daha fazla tespit edilen meme kanseri vakası, göç sonucu Amerika'ya yerleşen Uzak Doğulu kadınlarda birkaç jenerasyon sonra neredeyse Amerika'daki kadınlarınkine eş değer seviyeye ulaşmıştır. Bu durumun Batı tarzı yaşamla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde Akazaki ve Stemmerman tarafından Japonya'da ve Havai'de yaşayan Japon erkekler arasında prostat kanserinden ölen kişiler üzerinde gerçekleştirilen karşılaştırmalı bir çalışmada, yaşa bağlı bir fark olmadığı bildirilmiştir.[20] Ancak kanser hücrelerinin, Havai'de yaşayanlarda daha çok çoğalabildiği ve baskın olduğu bildirilmektedir. Bu durum, çevresel faktörlerle açıklanmaktadır. Yatani ve ark. da gerçekleştirdikleri bir çalışmada, Amerika'da yaşayan Afrika asıllı Amerikalılar ile beyazlar arasında prostat kanserinin görülme sıklığı ve türü üzerinde istatistiksel bir fark olmadığını bildirmişlerdir.[21] McMichael ve ark. ise gerçekleştirdikleri çalışmada, Avrupa kıtasından Avustralya'ya göç eden toplulukların beslenme tarzlarındaki değişikliğe bağlı olarak mide, pankreas, kolon ve rektum kanserine yakalanma istatistiklerini değerlendirmişlerdir. Kıta Avrupalı popülasyonların kolon kanserine yakalanma riski, Avustralyalı popülasyonun yarısı iken; uzun süre Avustralya'da yaşama sonrasında bu riskin Avustralyalı popülasyonlarla eşit hâle geldiği görülmüştür. Hâlbuki Avustralyalılara göre daha fazla kolon kanserine yakalanma riski taşıyan İskoçyalı gruplar için ise kansere yakalanma oranının göç sonrası azaldığı bildirilmiştir. Bu durum, ülkeler arası beslenme tarzlarındaki farklılıklarla ilişkilendirilmiştir.[22] Benzer örnekleri çoğaltabilmek mümkündür.[23-25] Bu derlemede, beslenme tarzı ile kansere yakalanma riski arasındaki ilişki, dünya nüfusunun büyük çoğunluğunu oluşturan kültürlere ve coğrafyalara özel yeme alışkanlıkları üzerinden incelenmiştir. Bu amaçla öncelikle farklı coğrafyalarda yeme alışkanlıklarını da içeren çevresel faktörlerin, kanser türlerinin görülme sıklığı üzerine etkisi incelenmiştir. Daha sonrasında ilgili coğrafyalara ait özgün yemek kültürünün temel öğeleri üzerinden bir özet tablo oluşturulmuş ve ilgili besinlerin kanseri önleyici/baskılayıcı etkisi, içerdikleri "aktif" bileşenler üzerinden yola çıkılarak, literatür desteği ile moleküler düzeyde açıklanmaya çalışılmıştır.

KANSER EPİDEMİYOLOJİSİNİN BESLENME TARZI İLE İLİŞKİSİ

Ülke mutfaklarına ve dolayısıyla beslenme tarzına göre kansere yakalanma riski incelendiğinde ilgi çekici sonuçlara rastlanmaktadır. Örneğin Akdeniz tarzı

beslenmenin, kanser riskini azaltmada olumlu sonuçlar verdiğine işaret edilmektedir.[26-28] Trichopoulou ve ark., derledikleri çalışmalarında, total kanser vakasının Akdeniz tarzı diyetle beslenen ülkelerde İskandinav ülkeleri, İngiltere ve ABD'ye göre daha az görüldüğünü belirtmişlerdir.[28] Bu durumu, geleneksel Akdeniz tarzı beslenmede sebze tüketiminin, et tüketimine göre daha fazla olmasına ve yağ tercihi olarak da zeytinyağının seçilmesine bağlamışlardır. Beslenme tarzındaki bu değişimin, kolon kanseri oranlarında yaklaşık %25, meme kanseri oranlarında yaklaşık %15 ve prostat ile pankreas kanseri oranlarında ise yaklaşık %10 azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir. La Vecchia ve Bosetti ise yaptıkları çalışmada, Akdeniz tarzı beslenmede sebze ve meyvelerin içinde bulunan ve "mikronutrientler" olarak tabir edilen bazı bileşiklerin, kanser riskini azalttığını göstermektedir.[27] Bu tarz beslenmenin ve dolayısıyla zeytinyağının, başta kolon kanseri olmak üzere gastrointestinal kanser türlerine yakalanma riskini azalttığını gösterir çalışmalara kaynaklarda sıkça rastlanılmaktadır.[28-33] Zeytinyağı tüketimi ile meme kanseri riski de önemli ölçüde azalmaktadır.[29] Akdeniz tarzı beslenmede öne çıkan gıda ve baharatlar; başta zeytinyağı olmak üzere domates, kekik türleri (*Origanum vulgare* L. ve *Thymus vulgaris* L.), biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.), adaçayı (*Salvia officinalis* L.) ve sarımsaktır (*Allium sativum* L.).[34-36] Akdeniz mutfağında öne çıkan bir diğer unsur da domates (*Solanum lycopersicum* L.) tüketiminin yaygın oluşudur. Domates, kendisine kırmızı rengini de veren iyi bir likopen kaynağıdır. Franceschi ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, Kuzey İtalya'da 1985-1991 yılları arasında geniş bir grup üzerinde gerçekleştirilen kapsamlı bir araştırmada, domatesin gastrointestinal kanserden korunmada etkili bir unsur olduğu istatistiksel olarak ortaya konulmuştur.[37] Giovannucci ve ark. ise domates tüketimine bağlı likopen alımıyla prostat kanserine yakalanma riskinin azaldığını bildirmiştir.[38] Giovannucci, yine bir diğer çalışmasında, domates tüketiminde tek başına likopenin etkili unsur olamayabileceğini; prostat kanseri, mide kanseri ve akciğer kanseri üzerine domatesin koruyucu etkisinin, içerisindeki farklı yararlı bileşiklerle kompleks bir etkinin sonucunda oraya çıkabileceğini belirtmiştir.[39]

Hint mutfağı, kendine has özellikleriyle diğer dünya mutfaklarından ayrılan bir beslenme tarzı sunmaktadır. Yukarıda da söz edildiği üzere Hindistan'da baş ve boyun kanseri vakaları, dünya geneli ile karşılaştırıldığında en çok görülürken; kolon, prostat ve akciğer kanseri ise en az görülen kanser türleridir.[40-42] Phukan ve ark., Hindistan'ın kuzey doğu bölgesinde 502 vaka üzerinde gerçekleştirdikleri bir çalışmada, "Kalakhar" isminde acı ve baharat karışımı olan bir besin takviyesinin özofagus kanseri riskini önemli derecede artırdığını rapor etmişlerdir.[43] Sinha ve ark. ise Hint tarzı beslenmede vejeteryan diyetin, baharatların ve gıda takviyelerinin ön plana çıktığını ve bunların diğer kanser türlerinden korunmada önemli katkılara sahip olduğunu bildirmişlerdir.[40] Hint mutfağında öne çıkan baharatlar; zencefiller familyasından gelen zerdaçal (*Curcuma longa* L.) ve sumaktan (*Rhus coriaria* L.) oluşan bir karışım olan köri, kimyon (*Cuminum cyminum* L.), kırmızı Şili biberi (*Capsicum annuum* L.) ve "Amrita Bindu" adında Hint halk ilacı ve gıda takviyesi olarak kullanılan, yüksek miktarda antioksidan içeren tuz-baharat-bitki karışımıdır.[44] Bunun yanı sıra zencefil (*Zingiber officinale* Roscoe), Hindistan hardalı [*Brassica juncea* (L.) Czern.], safran (*Crocus sativus* L.) ve sarımsak (*A. sativum*) Hint mutfağının en önemli unsurlarındandır.[45-48] Karanfil [*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L.M.Perry] de Hint mutfağında sıklıkla kullanılmaktadır. Karanfilin, akciğer kanseri üzerine koruyucu etkisi ve cilt kanseri üzerine sitotoksik aktivitesi olduğunu gösterir çalışmalar bulunmaktadır.[49,50] Bununla birlikte karanfilin etanol ekstrelerinin düşük dozda alımı ile rahim ağzı kanseri üzerinde sitotoksik aktivite gösterdiği bildirilmektedir.[51] Sarımsak, zencefil ve karanfil karışımlarından oluşan soslar, Hint mutfağının vazgeçilmezleri arasındadır.[52]

Çin mutfağıyla beslenen toplumlar üzerinde epidemiyolojik kanser çalışmaları, Batı ile kıyaslandığında, Çin yemekleri ile beslenen toplumlarda prostat ve meme kanseri ile kolon ve rektal kanser riskinin, Batılı toplumlara göre az olduğunu; ancak özofagus kanseri riskinin yüksek olduğunu göstermektedir.[53,54] Grönberg, prostat kanserinin dünya genelinde en az Çin'in Tianjin kentinde görüldüğünü bildirmişlerdir. İlgili kentte 1,9/100.000 olan bu oran, İskandinavya'da ve Kuzey Amerika'da 137/100.000'e artmaktadır.[17] Kanser ölümlerinde en önemli paya sahip 2. kanser türü olan mide kanseri ise Japonya'dan sonra

en çok Çin'de görülmektedir.[55] Mide kanseri oluşumu; *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, peptik ülser hastalıkları, fazla tuz tüketimi, nitrit ve nitrat alımı gibi faktörlerden etkilense de beslenme tarzı ile de ilişkilendirilebilmektedir.[56] Krejs'in çalışmasında, tuzlanarak saklanmış gıdaların mide kanserini tetikleyebileceği bildirilmiştir.[57] Kono ve ark. ise Japonya'da yaptıkları bir çalışmada, tuzlanmış veya kavrulmuş balık tüketimi ile mide kanseri riskinin artmadığını, ancak bu tür beslenme tarzlarında meyve tüketimi ile kanser riskinin azaldığını ve sigara tüketimi ile arttığını belirtmişlerdir.[58] Imai ve ark. ise Japon popülasyonunda yeşil çay [*Camellia sinensis* (L.) Kuntze] tüketiminin, kanserden korunmada olumlu etkilerinden söz etmektedir.[59] Çin mutfağının kendine özgün malzemeleri arasında soya fasulyesi [*Glycine max* (L.) Merr.] ve soya fasulyesinden türeyen malzemeler özel bir önem taşır; soya sosu, soya sütü, fasulye filizi ve tofu gibi. Çin mutfağında pilavlar ve pirinçten (*Oryza sativa* L.) türeyen malzemeler de özel bir önem taşır. Pilavlar, ekmek yerine doyurucu madde olarak kullanılır. Ayrıca pirinçten yapılan pirinç unu makarnası ve pirinç şarabı da yemeklerde yaygın olarak kullanılır. Japon mutfağı ise genel anlamda Çin mutfağına benzemekle birlikte daha az baharat tüketilmesi açısından Çin mutfağından ayrılır.

Et yemeklerinin tercih edildiği Meksika mutfağında ise acılı ve baharatlı yiyecekler sıklıkla tüketilmektedir. Bunların başında iyi bir kapsaisin kaynağı olan kırmızı Şili biberi (*C. annuum*) gelmektedir. Kapsaisinin, özellikle mide kanseri için risk oluşturabileceği belirtilmiştir. Meksika'da yapılan bir çalışmada, 220 mide kanseri vakası ile birlikte genel popülasyondan 752 kişi seçilmiş ve acı biber tüketenlerdeki mide kanseri riski tüketmeyenlere göre 5,5 kat daha fazla bulunmuştur.[60] Ancak López□Carrillo ve ark. tarafından Şili biberi tüketimi ve dolayısıyla kapsaisin alımıyla ortaya çıkan bu etkinin, *H. pylori* enfeksiyonundan bağımsız olduğu ortaya konulmuştur.[61] Diğer taraftan Mori ve ark. tarafından kapsaisinin, prostat kanseri üzerine iyileştirici etkileri bildirilmektedir.[62] Anandakumar ve ark. ise kapsaisinin, antioksidan aktivite göstererek akciğer kanserini baskıladığını bildirmişlerdir.[63] Bley ve ark. ise kapsaisinin, kanser yapıcı ve kanseri baskılayıcı etkilerini karşılaştırdıkları bir derleme çalışması sunmuşlardır.[64] Yine de Meksika mutfağı ile beslenmede ön plana çıkan Şili biberini, bu coğrafyadaki kanser vakalarıyla doğrudan ilişkilendirmek iyi bir yaklaşım olmayacaktır; çünkü López-Carrillo ve ark. yaptıkları bir çalışmada, Meksika'da mide kanserinin görülme sıklığı ile ilgili olarak doymuş yağ ve doymamış yağ tüketimi üzerinde incelemelerde bulunmuş ve inceledikleri guruplarda doymamış yağ tüketimi ile mide kanserine yakalanma riski arasında doğrudan bir ilişki saptamışlardır.[65]

Sonuç olarak; kendine has özellikleriyle bilinen ve bu özellikleriyle diğer beslenme alışkanlıklarından ayrılan Akdeniz mutfağı, Hint mutfağı, Çin mutfağı ve Meksika mutfağında beslenme tarzında öne çıkan unsurların, kanserden koruyucu etkileri genel hatlarıyla incelenmiştir. Bu mutfaklarda kullanılan gıda ve baharatların içerisindeki biyolojik olarak aktif bileşenler ve kanser üzerine koruyucu etkileri Tablo 1'de sunulmuştur.

"Foodomik" olarak isimlendirilen yaklaşım; genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik teknikleri içine alan, ileri analitik teknikler kullanarak gıdaların insan sağlığı üzerine etkilerini moleküler düzeyde incelemeye çalışan yeni bir çalışma sahasıdır.[101-107] "Foodomik" çalışmaların temelleri, 1990'lı yıllarda başlatılan İnsan Genom Projesi'ne dayanmaktadır. Bu projede ilk amaç; insan DNA'sındaki genleri tanımlamak, günümüzde tedavisi olmayan genetik hastalıklara yatkınlığı belirlemek, ilgili genlerin yerlerini, yapılarını aydınlatarak tanı ve tedaviyi olanaklı kılmaktı.[108] Ancak kronik hastalıkların oluşmasında, genlerin etkisi tahmin edilenden azdır ve ayrıca tek başına genomik çalışmalar ile organizmanın, tanımlı geni hangi oranda kullandığı hakkında bilgi elde edilmesi mümkün değildir.[109] Genden proteine geçiş basamağı olan translasyon (çevrim), transkripsiyon sonrası oluşan mRNA'daki koda uygun olarak ribozomlarda gerçekleştirilen polipeptid sentezi sürecidir. Proteinlerin fonksiyonlarında önemli olan etmenler; hücredeki yerleri, fizyolojik uyaran sonucu konumlarında meydana gelen değişiklikler ve posttranslasyonel modifikasyonlardır. Bu bilgilere ise ancak proteomik çalışmalar ile ulaşılabilmektedir.[109,110] Proteomik; belli bir zamanda belli bir yerde bulunan tüm proteinlerin yapılarını, yerleşimlerini,

TABLO 1: Beslenme türü, kullanılan gıda ve baharatlar ile bu gıda ve baharatlara ait aktif bileşenler.

Beslenme türü	Kullanılan gıda ve baharat	Aktif bileşenler
Akdeniz mutfağı	Zeytinyağı	Oleik asit, fenolik bileşenler, skualen ve oleuropein[66-68]
	Olea europaea L.	
	Domates	Likopen[69]
	Solanum lycopersicum	
	Sarımsak	S-alilsistein,
	Allium sativum	S-alilmerkapto-L-sistein, γ-glutamil-se-metilselenosistein, dialil sülfit, ajoen[70-74]
	Kekik	Aglikonlar ve polisakkaridler[75-77]
	Origanum vulgare ve Thymus vulgaris	
	Biberiye	Fenolik diterpenler, flavonlar ve rosmarinik asit[78-81]
	Rosmarinus officinalis	
	Adaçayı	Polifenoller, başlıca flavon glikositleri[82,83]
	Salvia officinalis	
Hint mutfağı	Zerdaçal	Kurkumin ve kurkuminoidler[84-87]
	Curcuma longa	
	Sumak	Flavonoidler[88,89]
	Rhus verniciflua	
	Kimyon	[1-(2-etil, 6-heptil) fenol][90]
	Cuminum cyminum	
	Zencefil	Gingerol ve paradol[91,92]
	Zingiber officinale	
	Safran	Krosin, safranal ve pikrokrosin[93,94]
	Crocus sativus	
Çin Mutfağı	Soya fasulyesi	Genistein[95-98]
	Glycine max	
	Pirinç	Peonidin 3-glukozid ve siyanidin 3- glukozid[99]
	Oryza sativa	
	Brokoli	Sülforafan[100]
	Brassica oleracea L.	
Meksika mutfağı	Şili biberi	Kapsaisin[62-64]
	Capsicum annuum	

miktarlarını, translasyon sonrası değişimlerini, diğer proteinlerle ve makromoleküllerle olan etkileşimlerini inceler.[111] Bir organizma, hücre döngüsünün farklı evrelerinde ve farklı çevre koşullarında farklı protein ekspresyonlarına sahiptir. Dolayısıyla genom; makromoleküler etkileşmeler, biyofiziksel özellikler, hastalık koşulları, üç boyutlu yapı ve fonksiyon işlevleri gibi olguları protein düzeyinde açıklayamaz.[111,112] Bir hücre veya canlıdaki metabolizmanın tümüne metabolom denilmektedir. Metabolomik, metabolomdaki küçük moleküllü metabolitlerin yüksek hassasiyette analitik teknikler kullanılarak saptanması, tanımlanması ve miktarının belirlenmesidir. Metabolitlerin düzeyleri hücresel fonksiyonların işleyiş bilgilerini yansıtır ve bunun sonucu olarak genetik veya çevresel değişikliklere bağlı hücrenin veya dokunun fenotipini tanımlar.[111] Günümüzde herhangi bir hastalığın oluşum, teşhis, tedavi ve tedaviye cevap süreçlerinin izlenmesinde; yani moleküler mekanizmasının aydınlatılmasında yalnızca genom analizinin ya da yalnızca proteom analizinin yeterli olmadığı, bunun yerine metabolomik çalışmaları da içine alan bütünsel bir değerlendirmenin akılcı olduğu ve kesin sonuç verdiği bilinmektedir.[113,114]

BAZI GIDALARA AİT AKTİF BİLEŞENLERİN KANSER METABOLİK YOLAKLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

ZEYTİNYAĞI

Doğal zeytin yağı, zeytin ağacı (*Olea europaea*) meyvesinden doğal niteliklerinde değişikliğe neden ol-

mayacak bir ısıl ortamda, sadece yıkama, sızdırma, santrifüj ve filtrasyon işlemleri gibi mekanik veya fiziksel işlemler uygulanarak elde edilen berrak, yeşilden sarıya değişebilen renkte, kendine özgü tat ve kokuda olan, doğal hâlinde gıda olarak tüketilebilen yağlardır.[115] Zeytinyağı oleik asit, fenolik bileşenler, skualen ve oleuropein içermektedir.[66-68] Bu bileşenlerden oleik asit, 18 karbonlu bir omega 9 yağ asidi-dir. Yapılan çalışmalarda, yağ asitlerinin insan genomu üzerine etkili olabileceği gösterilmiştir. Oleik asidin, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER2) (erbB-2) genini baskıladığı tespit edilmiştir.[116,117] HER2 proteini, meme kanserlerinin yaklaşık %20'sinde yüksek miktarda ifade edilmektedir ve ilişkili olduğu gen amplifiye olmaktadır.[118] La Vecchia ve ark., İtalya'da gerçekleştirdikleri bir çalışmada, zeytinyağı alımı ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi inceledikleri 2.564 kadın katılımcı üzerinde, zeytinyağı kullanımının meme kanseri riskini azalttığını bildirmektedirler.[119] Trichopoulou ve ark. ise sözü edilen çalışmanın bir benzerini Yunanistan'da gerçekleştirmiş ve 820 kadın denek için gerçekleştirdikleri bu çalışmada, benzer şekilde zeytinyağı tüketiminin meme kanserine yakalanma riskini azalttığı sonucuna varmışlardır.[120]

DOMATES

Domates (*S. lycopersicum*), iyi bir likopen kaynağıdır. Likopen, potansiyel bir antikanser ajandır.[38,69] Likopenin, antikanser aktivitesinin tüm hücre tiplerinde bulunan bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör-kappa B'yi inaktive etmesiyle meydana geldiği düşünülmektedir.[121] Sharoni ve ark. ise likopenin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 üzerinden mitojenik yolağı etkileyerek antikanser aktivite gösterdiğini bildirmiştir.[122] Özellikle meme kanseri ve prostat kanserinde insülin benzeri büyüme faktörü-1 seviyelerindeki artış, önemli risk taşımaktadır.[123,124]

SARIMSAK

Sarımsağın (*A. sativum*) içeriğinde bulunan aktif kimyasallardan S-alilsistein ve S-alilmerkapto-L-sistein çok iyi birer serbest radikal süpürücüdür.[70] Serbest radikaller, vücutta gerçekleşen her aşamada doğal olarak meydana gelmektedirler. Kimyasal süreçler ve özellikle oksitlenme, serbest radikallerin oluşmasına neden olmaktadır. Fakat normalde vücuttaki doğal antioksidan savunma sistemleriyle bu kararsız elektron yüklü kimyasallar, büyük oranda yok edilmekte ya da uzaklaştırılmaktadır. Antioksidan savunma sistemi yeterince iyi çalışmıyorsa, antioksidan gıdalar yeterli oranda alınmıyorsa veya antioksidan desteklerden faydalanılmıyorsa yüksek derecede reaktif olan serbest radikaller farklı moleküller ile kolayca reaksiyona girebilir ve hücrelere zarar vererek birçok önemli rahatsızlığın başlangıcına zemin hazırlayabilirler. Serbest radikallerin etkisine maruz kalan dokuların yenilenebilmesi için antioksidanlara gereksinim vardır ve bu etkili bileşikler, serbest radikal oluşumunu önleyerek veya ortamdan serbest radikallerin uzaklaşmasını sağlayarak hücrelere zarar vermelerini önlerler. Bu özellikleriyle hücrelerin anormalleşme ve sonuç olarak tümör oluşturma risklerini azaltmalarına sebep olurlar. Antioksidanların kanser oluşumunu önlemede koruyucu etkisi ve kanser tedavisinde destekleyici rolü ile ilgili çalışmalara kaynaklarda sıklıkla rastlanmaktadır.[125-128] Bu bilgiler ışığında sarımsağın içerisinde bulunan ve yüksek antioksidan kapasiteye sahip moleküllerin, kanserden korunmada iyi birer antioksidan görevi gördüğü düşünülebilir ve bu yönde çalışmalara kaynaklarda sıklıkla rastlanılmaktadır.[72,129,130]

KEKİK TÜRLERİ VE BİBERİYE

Kekik türlerinden olan *O. vulgare* ve *T. vulgaris* ile biberiye (*R. officinalis*), polifenolce zengin bileşenleri içinde barındıran ve Akdeniz mutfağında sıklıkla tüketilen gıdalardandır.[131,132] Polifenoller; her molekülde birden fazla fenol grubunun bulunduğu, oksidatif stresi azaltan ve dolayısıyla kanser riskini azalttığı düşünülen bileşiklerdir.[133-135] Nispeten güncel bir çalışmada, biberiyeden elde edilen polifenoller, HT29 kolon kanseri hücre hatları üzerine in vitro olarak uygulanmıştır. Bunun sonucunda; genom, proteom ve metabolom düzeyinde antikanser aktiviteyle ilişkilendirilebilecek sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçların başında; mikrotübül dinamiğini baskıladığı bilinen ve yaygın olarak kullanılan ilaçların başında gelen bitkisel kaynaklı ürünler olan taksanlar ve vinka alkaloidleri benzeri etkiler gelmektedir.[79] Tübülin, küresel proteinler olarak bilinen mikrotübüllerin bir alt grubudur. Mikrotübüller, genellikle demetler hâlinde birçoğu bir araya gelerek oldukça kuvvetli yapılar oluştururlar. Bu nedenle mikrotübül-

lerin esas görevi, hücrede bir çeşit iskelet oluşturmaktır. Borucuk biçimindeki yapıları, içlerinden madde akışının geçmesine olanak sağlamaktadır. Sitoplazma hareketinin oluşumunda rol aldığı kabul edilir. Ayrıca hücrenin kendi genomunu eşleyerek 2 yavru hücre şeklinde bölünmesi olayında yani mitoz bölünmede de görev almaktadırlar. Bütün bu özellikleri dikkate alındığında kanser kemoterapisinde iyi birer hedef molekül olmaktadırlar.[136,137] Biberiyeden elde edilen polifenollerin, tübülin alfa-1B'nin düşük miktarda ifade edilmesine sebep olduğu görülmektedir.[79] Bununla birlikte aynı çalışmada, mikrotübül iskeletinin oluşturulmasında görev alan bir protein olan statmin ve proteinlerin katlanarak üç boyutlu hâle gelmesi işleminde yer alan refakatçi proteinlerden olan şaperonların da polifenollerle tatbiki sonrası kolon kanseri hücrelerinde düşük miktarda ifade edildiği bildirilmektedir. Rosmarinik asit, bir kafeik asit türevidir ve biberiye içerisinde bulunan başlıca antikanser yapılardandır.[138] Huang ve Zheng, 2006 yılında Cancer Letters dergisinde yayımladıkları çalışmalarında, rosmarinik asidin anjiyogenezi inhibe ettiğini in vitro çalışmalarla ortaya koymuşlardır.[139] Anjiyogenez, var olan damarlardan yeni kapillerlerin oluşumu olarak tanımlanır ve vasküler endotelyal büyüme faktörünün bu süreçte büyük etkisi vardır. Bu etki, endotel hücrelerinde proliferasyon yapması, hücre migrasyonunu kolaylaştırması ve apoptozu inhibe etmesiyle ilişkilidir.[140] Huang ve ark. çalışmalarında, hidrojen peroksit (H_2O_2) etkisiyle artan vasküler endotelyal büyüme faktörü ifadesinin, rosmarinik asit ile tatbik sonucunda azaldığını gözlemiş ve rosmarinik asidin de antianjiyogenik etkisinin, antioksidan aktivite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ramos ise 2008 yılında yayımladığı bir çalışmasında, polifenollerin kanserden korunmadaki etkisinin yanı sıra terapötik doğal bileşikler olarak da anılmaları gerektiğinden söz etmektedir ve (proliferasyon), apoptoz, anjiyogenez ve metastazla ilişkili birçok farklı metabolik yolak üzerinde etkileri olduğunu bildirmektedir.[141]

ADAÇAYI

Adaçayı (*Salvia officinalis*), fenolik glukozidler ve flavonoidlerce zengin bir bitkidir.[142] Flavonoidlerin, antioksidan özellikleri uzunca zamandır bilinmekte ve bu yönleriyle gıda kaynaklı antioksidanların ve dolayısıyla antikanser ajanların başında gelmektedir.[143-145] Ancak Galati ve O'Brien, 2004 yılında yayımladıkları bir çalışmada, flavonoidlerin DNA'nın replikasyonunda görevli bir enzim olan topoizomeraz II ve tümör baskılayıcı protein olan p53'ü baskıladığını bildirseler de bazı yönleriyle toksik olabileceklerini ve bu nedenle kanser tedavi sürecinde temkinli yaklaşılması gerektiğini belirtmişlerdir.[146]

SUMAK

Sumak (*Rhus verniciflua*), flavonoidlerce zengin içeriğe sahip bir bitkidir. Kaynaklarda, *R. verniciflua*'nın aseton ekstrelerinden elde edilen protokatekuik asit, fustin, fisetin, sulfuretin ve butein içeren fraksiyonların, osteosarkom üzerinde çoğalmayı önleyici ve apoptozu indükleyici etkisi bildirilmiştir.[147] Apoptoz artışı ile ilişkili etkinin, intrensek apoptoz yolağı üzerinden sistein-aspartik asit proteaz grubundan kaspaz 8 geninin ekspresyonundaki artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.[148] Proapoptotik bir gen olan ve Bcl-2 ailesinden gelen BAX geninin miktarında *R. verniciflua* aseton ekstrelerine ait fraksiyon tatbiki sonucu artış bildirilmesi de apoptoz ile ilişkilendirilebilmektedir.[147,149,150] *R. verniciflua* ekstrelerinin, antikanser aktivitesi ile ilgili elde edilen başarılı sonuçlar, 2000 ve 2009 yıllarında ekstre hazırlama prosedürlerinin patent ile koruma altına alınması noktasına gelmiştir.[151,152]

KİMYON

Kimyon (*C. cyminum*), *Apiaceae* familyasından otsu bir bitkidir ve Akdeniz başta olmak üzere Orta Doğu, Hint ve Çin'de kullanımı oldukça yaygındır. Meyvesi, kimyon tohumu, hem gastronomik hem tıbbi amaçla kullanılmaktadır. Hipolipidemi, diyabet ve çeşitli kanser türlerinin geleneksel tıp yaklaşımı ile tedavisinde oldukça popüler olan bir bitkidir. İçeriğindeki bileşenlerden biri olan [1-(2-etil, 6-heptil) fenol], *C. cyminum*'un benzen ile ekstre edilmesi sonucu elde edilmektedir. Bu bileşiğin, HepG2, HeLa, HCT116, MCF7, Hep2 ve Caco2 hücre hatlarına karşı çoğalmayı önleyici etkisi olduğu bildirilmektedir.[153] Buna karşılık aynı bileşiğin sağlıklı fibroblast hücrelerini etkilemediği, herhangi bir sitotoksisite gözlenmediği bildirilmiştir.[154] Yapılan bir

başka çalışmada, Hep3B ve MCF-7 hücrelerinde gözlenen hücre proliferasyonu baskılanmasının, hipoksi indükleyici faktör-1 aracılığıyla gerçekleştiği protein ekspresyonu çalışmalarıyla gösterilmiştir.[155]

ZENCEFİL

Zencefil (*Z. officinale*), içerdiği gingerol sayesinde kanserojen bir bakteri olarak tanımlanan *H. pylori*'nin kanserden sorumlu Cag-A ifadesini baskıladığı görülmüştür.[156] Cag-A, apoptozu bozmakta ve p53 genini indüklemektedir.[157] Bir diğer çalışmada ise Cag-A ile ilişkisinden bağımsız olarak gingerolün, p53 gen ekspresyonunu baskıladığı bildirilmiştir.[158] Gingerolün; proapoptotik ve antitümörijenik bir gen olan NAG1, yüksek miktarda ekspresyonuna yol açarak kanser hücrelerini apoptoza teşvik ettiği, siklin D1 ekspresyonunu baskılayarak hücre bölünmesinde G1 evresini yavaşlattığı yönünde çalışmalar da bulunmaktadır. Bu da gingerolün, kanser hücrelerinde antiproliferatif aktiviteyi birden fazla mekanizma üzerinden yürüttüğünü göstermektedir.[159]

KIRMIZI BİBER

Bir homovanilik asit türevi olan kapsaisin (8-methyl-N-vanillyl-6-noneamide), kırmızı biberde (*C. annuum*) bulunan ve keskin acı tadı ile öne çıkan aktif maddedir. Yapılan çalışmalarda, kapsaisinin insan hepatoma karsinoma, dil kanseri, kolon kanseri, meme kanseri ve gliomlar gibi birçok malign kanser türünde hücre büyümesini baskıladığı gösterilmiştir.[160] Antiproliferatif etkiyi ortaya çıkarmak için transkripsiyon faktörü, nükleer faktör-kappa B ve aktivatör protein-1 üzerinden transkripsiyonel aktiviteyi baskıladığı ve hücre hayatta kalım, adezyon, inflamasyon, başkalaşım ve hücre büyümesini negatif olarak regüle ettiği gösterilmiştir.[161] Aynı zamanda kapsaisine bağlı antikanser etkinin, reaktif oksijen türlerinin oluşumu üzerinden ortaya çıktığı kabul edilmektedir. İnsan eritrosit zarında lipid peroksidasyonunun kapsaisin tarafından inhibe edildiği, 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil radikallerinin süpürüldüğü, malondialdehit düzeyi üzerinden oksidatif hasarın azaldığı gösterilmiştir.[162] Bunun yanı sıra kapsaisin tarafından indüklenen otofajinin endoplazmik retikulum stresi aracılı apoptozun baskılanması sonucu ortaya çıktığı ve bazı kanser türlerinde kanserli hücrelerin ölümünü baskıladığı da belirtilmiştir.[163] Kapsaisinin kemokoruyucu potansiyelinin yanı sıra antioksidan ve antiinflamatuar özelliklere sahip olması, hipokolesteromik etkisi sayesinde kardiyo koruyucu etki göstermesi, insan sağlığına olan olumlu etkileri açısından beslenmede ayrıcalıklı bir yere koymaktadır.[162]

SOYA FASULYESİ

Meme kanseri, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki kadın ölümleri arasında ilk sırada olan ve her yıl yaklaşık olarak %22 oranında yeni vakaların eklenmesiyle daha da önem kazanan bir kanser türüdür. Batı yaşam tarzına sahip kadınlarda, Asya yaşam tarzına sahip kadınlara kıyasla daha fazla vakanın görülmesi, beslenmenin meme kanserinin önlenmesine önemli bir katkı sağladığını düşündürtmektedir; akla ilk gelen ise Asya ülkelerindeki soya fasulyesi ağırlıklı beslenme alışkanlığının ön plana çıkmasıdır.[164] Benzer bir durum prostat kanserinde de söz konusudur ve yapılan çalışmalar, soya fasulyesinde yaygın olarak bulunan izoflavonlar olan genistein ve daidzeinin etkili olduğunu göstermiştir.[165] Asya mutfağında yaygın olarak tüketilen tofu, soya sütü, soya filizi ve ürünleri, bu izoflavonlar açısından oldukça zengindir. Östrojen hormonlarına olan yapısal benzerliklerinden dolayı izoflavonlar, östrojen reseptörlerine bağlanarak etki göstermekte ve buna ilaveten tirozin kinaz inhibisyonu, antianjiyogenetik etki, antioksidan etki, NK hücrelerinin aktivasyonu gibi etkileri de açığa çıkarmaktadırlar.[166] Genisteini odak olarak alan ve kanser hücrelerindeki antiproliferatif etkisini gözlemleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Genisteinin, antiproliferatif etkinliğini hem apoptozu indükleyerek hem de reaktif oksijen türlerini artırarak gösterdiği, literatürde çok sayıda çalışmada yer almaktadır.[167]

BROKOLİ (BRÜKSEL LAHANASI)

Prostat kanseri, dünyada erkeklerde en sık görülen 2. kanser türüdür. Brokoli (*Brassica oleracea*) gibi hardalgiller familyası üyeleri, glukosinolatlar bakımından zengindir. Glukosinolat, glukofanin mirosinaz enzimi ile etkileşime girerek, fitokimyasal sülforafan üretir. SFN kanserojen kaynaklı ve genetik prostat kanseri modellerinde, kemoprevantif ve kanseri baskılayıcı özelliklere sahip olduğu belirtilmektedir.[100]

SONUÇ

Bu derlemede, gıda kaynaklı bileşenlerin koruyucu etkileri öne çıkarılmış ve karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Bu bileşenlerin bir kısmı, birçok preklinik ve klinik çalışmalarda antitümör ajanları destekleyici bileşen olarak incelenmektedir ve etkilerini otofaji, apoptoz ve DNA hasarını tetikleyerek göstermektedirler.[167] Her ne kadar yayımlanan çalışmaların çok büyük bir kısmı, henüz in vitro koşullarla sınırlı olup, bu bağlamda klinik çalışmalar devam ediyor olsa da özellikle hormona bağlı kanserlerde gıda kaynaklı doğal bileşenlerin kullanımı umut verici sonuçlar göstermiştir.[168] Bazı bileşenlerin kanser tedavisinde kullanılan ilaçlara benzer etkilere sahip olması, yakın bir gelecekte kemoprevantif amaçlı kullanımlarına zemin hazırlayabilecektir.[165] Bu bilimsel bulgular ancak çok boyutlu ve multidisipliner yaklaşımlarla ele alındığında, in vitro çalışmalar sınırlamalarından özgürleşip in vivo uygulamalara aktarılabilecektir. Gıda kaynaklı bileşenlerin kanserden koruyucu veya kanser oluşumunu engelleyici etkilerini açıklayabilmek için sorulacak soruların cevabı ancak genomik, proteomik ve metabolomik çalışmalarla ortaya çıkarılabilir. Böylece antikanser aktivite genom, proteom ve metabolom düzeyinde açıklanmış olacaktır. Çoğu durumda gıda alımıyla birlikte gözlenen kanserden koruyucu veya kanserin çoğalmasını önleyici etki, tek bir metabolik yolak üzerinden değil birden fazla aktif bileşenin sinerjik etkisiyle ve birden fazla metabolik yolak üzerinden meydana gelebilmektedir. Bu nedenle gıda alımıyla kanseri önleyici ve kanserden koruyucu etkinin moleküler düzeyde incelenmesi, bu etkinin nasıl meydana geldiğinin metabolik yolak analizleriyle anlaşılmaya çalışılması, gerek beslenme tarzı ile kansere yakalanma riskini ilişkilendirmek açısından gerek kanserin teşhisi, tedavisi ve önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: *Mustafa Çelebier, Ayşe Ercan, Yavuz Bülent Köse;* ***Tasarım:*** *Mustafa Çelebier, Ayşe Ercan;* ***Denetleme/Danışmanlık:*** *Mustafa Çelebier, Ayşe Ercan, Yavuz Bülent Köse;* ***Veri Toplama ve/veya İşleme:*** *Mustafa Çelebier, Ayşe Ercan;* ***Analiz ve/veya Yorum:*** *Mustafa Çelebier, Ayşe Ercan, Yavuz Bülent Köse;* ***Kaynak Taraması:*** *Mustafa Çelebier, Ayşe Ercan;* ***Makalenin Yazımı:*** *Mustafa Çelebier, Ayşe Ercan;* ***Eleştirel İnceleme:*** *Mustafa Çelebier, Ayşe Ercan, Yavuz Bülent Köse.*

KAYNAKLAR

1. Hodge JW, Ardiani A, Farsaci B, Kwilas AR, Gameiro SR. The tipping point for combination therapy: cancer vaccines with radiation, chemotherapy, or targeted small molecule inhibitors. Semin Oncol. 2012;39(3):323-39. [Crossref] [Pubmed] [PMC]
2. Wenger JB, Chun SY, Dang DT, Luesch H, Dang LH. Combination therapy targeting cancer metabolism. Med Hypotheses. 2011;76(2):169-72. [Crossref] [Pubmed] [PMC]
3. Aggarwal BB, Shishodia S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. Biochem Pharmacol. 2006;71(10):1397-421. [Crossref] [Pubmed]
4. Parkin DM, Coleman MP. Changes in diet and changes in cancer risk: observational studies. IARC Sci Publ. 1990;(103):93-111. [Pubmed]
5. Cerrato PL. Low-fat diet, lower risk of colorectal cancer. RN. 1991;54(9):71-3. [Pubmed]
6. Dwyer JT. Diet and nutritional strategies for cancer risk reduction. Focus on the 21st century. Cancer. 1993;72(3 Suppl):1024-31. [Crossref] [Pubmed]
7. Hill MJ. Diet, physical activity and cancer risk. Public Health Nutr. 1999;2(3A):397-401. [Crossref] [Pubmed]
8. Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. Nat Rev Cancer. 2004;4(7):519-27. [Crossref] [Pubmed]
9. Espey D, Paisano R, Cobb N. Regional patterns and trends in cancer mortality among American Indians and Alaska Natives, 1990-2001. Cancer. 2005;103(5):1045-53. [Crossref] [Pubmed]
10. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 1999;49(1):33-64, 1. [Crossref] [Pubmed]

11. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin. 2008;58(2):71-96. [Crossref] [Pubmed]
12. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. Lancet Oncol. 2001;2(9):533-43. Erratum in: Lancet Oncol 2001;2(10):596. [Crossref] [Pubmed]
13. Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C. Kolon ve Rektum Kanserleri. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği; 2010.
14. Boran M, Göl H. [Epidemiology of esophageal cancer]. Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci. 2007;3(29):1-4. [Link]
15. Yoder LH. Lung cancer epidemiology. Medsurg Nurs. 2006;15(3):171-4; quiz 175. [Pubmed]
16. Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, Gapstur SM. Colon cancer: a review of the epidemiology. Epidemiol Rev. 1993;15(2):499-545. [Crossref] [Pubmed]
17. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. Lancet. 2003;361(9360):859-64. [Crossref] [Pubmed]
18. Aggarwal BB, Shishodia S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. Biochem Pharmacol. 2006;71(10):1397-421. [Crossref] [Pubmed]
19. Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AM, West DW, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. J Natl Cancer Inst. 1993;85(22):1819-27. [Crossref] [Pubmed]
20. Akazaki K, Stemmerman GN. Comparative study of latent carcinoma of the prostate among Japanese in Japan and Hawaii. J Natl Cancer Inst. 1973;50(5):1137-44. [Crossref] [Pubmed]
21. Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, Stemmermann GN, Welsh RA, Correa P. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. Int J Cancer. 1982;29(6):611-6. [Crossref] [Pubmed]
22. McMichael AJ, McCall MG, Hartshorne JM, Woodings TL. Patterns of gastro-intestinal cancer in European migrants to Australia: the role of dietary change. Int J Cancer. 1980;25(4):431-7. [Crossref] [Pubmed]
23. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. J Natl Cancer Inst. 1968;40(1):43-68. [Pubmed]
24. Haenszel W, Kurihara M, Segi M, Lee RK. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. J Natl Cancer Inst. 1972;49(4):969-88. [Pubmed]
25. Lubin JH, Boice JD Jr. Lung cancer risk from residential radon: meta-analysis of eight epidemiologic studies. J Natl Cancer Inst. 1997;89(1):49-57. [Crossref] [Pubmed]
26. Vecchia C, Bosetti C. Diet and cancer risk in Mediterranean countries. Hungarian Medical Journal. 2007;1(1):13-23. [Crossref]
27. La Vecchia C, Bosetti C. Diet and cancer risk in Mediterranean countries: open issues. Public Health Nutr. 2006;9(8A):1077-82. [Crossref] [Pubmed]
28. Trichopoulou A, Lagiou P, Kuper H, Trichopoulos D. Cancer and Mediterranean dietary traditions. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000;9(9):869-73. [Pubmed]
29. Colomer R, Menéndez JA. Mediterranean diet, olive oil and cancer. Clin Transl Oncol. 2006;8(1):15-21. [Crossref] [Pubmed]
30. Buiatti E, Palli D, Decarli A, Amadori D, Avellini C, Bianchi S, et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. Int J Cancer. 1989;44(4):611-6. [Crossref] [Pubmed]
31. Pauwels EK. The protective effect of the Mediterranean diet: focus on cancer and cardiovascular risk. Med Princ Pract. 2011;20(2):103-11. [Crossref] [Pubmed]
32. La Vecchia C. Association between Mediterranean dietary patterns and cancer risk. Nutr Rev. 2009;67 Suppl 1:S126-9. [Crossref] [Pubmed]
33. Tavani A, La Vecchia C. Fruit and vegetable consumption and cancer risk in a Mediterranean population. Am J Clin Nutr. 1995;61(6 Suppl):1374S-7S. [Crossref] [Pubmed]
34. Viuda-Martos M, Ruiz Navajas Y, Sánchez Zapata E, Fernández-López J, Pérez-Álvarez JA. Antioxidant activity of essential oils of five spice plants widely used in a Mediterranean diet. Flavour and Fragrance Journal. 2010;25(1):13-9. [Crossref]
35. La Vecchia C. Mediterranean epidemiological evidence on tomatoes and the prevention of digestive-tract cancers. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1998;218(2):125-8. [Crossref] [Pubmed]
36. Trichopoulou A, Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. Nutr Rev. 1997;55(11 Pt 1):383-9. [Crossref] [Pubmed]
37. Franceschi S, Bidoli E, La Vecchia C, Talamini R, D'Avanzo B, Negri E. Tomatoes and risk of digestive-tract cancers. Int J Cancer. 1994;59(2):181-4. [Crossref] [Pubmed]
38. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. J Natl Cancer Inst. 2002;94(5):391-8. [Crossref] [Pubmed]
39. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. J Natl Cancer Inst. 1999;91(4):317-31. [Crossref] [Pubmed]
40. Sinha R, Anderson DE, McDonald SS, Greenwald P. Cancer risk and diet in India. J Postgrad Med. 2003;49(3):222-8. [Pubmed]
41. Sankaranarayanan R, Varghese C, Duffy SW, Padmakumary G, Day NE, Nair MK. A case-control study of diet and lung cancer in Kerala, south India. Int J Cancer. 1994;58(5):644-9. [Crossref] [Pubmed]
42. Zain RB. Cultural and dietary risk factors of oral cancer and precancer--a brief overview. Oral Oncol. 2001;37(3):205-10. [Crossref] [Pubmed]
43. Phukan RK, Chetia CK, Ali MS, Mahanta J. Role of dietary habits in the development of esophageal cancer in Assam, the northeastern region of India. Nutr Cancer. 2001;39(2):204-9. [Crossref] [Pubmed]
44. Shanmugasundaram KR, Ramanujam S, Shanmugasundaram ER. Amrita Bindu--a salt-spice-herbal health food supplement for the prevention of nitrosamine induced depletion of antioxidants. J Ethnopharmacol. 1994;42(2):83-93. [Crossref] [Pubmed]
45. Sengupta A, Ghosh S, Bhattacharjee S, Das S. Indian food ingredients and cancer prevention - an experimental evaluation of anticarcinogenic effects of garlic in rat colon. Asian Pac J Cancer Prev. 2004;5(2):126-32. [Pubmed]
46. Krishnaswamy K. Traditional Indian spices and their health significance. Asia Pac J Clin Nutr. 2008;17 Suppl 1:265-8. [Pubmed]
47. Shobana S, Naidu KA. Antioxidant activity of selected Indian spices. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2000;62(2):107-10. [Crossref] [Pubmed]
48. Uma Pradeep K, Geervani P, Eggum BO. Common Indian spices: nutrient composition, consumption and contribution to dietary value. Plant Foods Hum Nutr. 1993;44(2):137-48. [Crossref] [Pubmed]
49. Banerjee S, Panda CK, Das S. Clove (Syzygium aromaticum L.), a potential chemopreventive agent for lung cancer. Carcinogenesis. 2006;27(8):1645-54. [Crossref] [Pubmed]
50. Prashar A, Locke IC, Evans CS. Cytotoxicity of clove (Syzygium aromaticum) oil and its major components to human skin cells. Cell Prolif. 2006;39(4):241-8. [Crossref] [Pubmed] [PMC]
51. Hussain A, Sasidharan S, Ahmed T, Ahmed M, Sharma C. Clove (Syzygium aromaticum) extract potentiates gemcitabine cytotoxic effect on human cervical cancer cell line. International Journal of Cancer Research. 2009;5(3):95-104. [Crossref]

52. Steel FA, Gardiner G. The Complete Indian Housekeeper and Cook. Oxford: Oxford University Press; 2010. [Crossref]
53. Yu H, Harris RE, Gao YT, Gao R, Wynder EL. Comparative epidemiology of cancers of the colon, rectum, prostate and breast in Shanghai, China versus the United States. Int J Epidemiol. 1991;20(1):76-81. [Crossref] [Pubmed]
54. Li JY. Epidemiology of esophageal cancer in China. Natl Cancer Inst Monogr. 1982;62: 113-20. [Pubmed]
55. Roder DM. The epidemiology of gastric cancer. Gastric Cancer. 2002;5 Suppl 1:5-11. [Crossref] [Pubmed]
56. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. J Clin Epidemiol. 2003;56(1):1-9. [Crossref]
57. Krejs GJ. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. Dig Dis. 2010;28(4-5):600-3. [Crossref] [Pubmed]
58. Kono S, Ikeda M, Tokudome S, Kuratsune M. A case-control study of gastric cancer and diet in northern Kyushu, Japan. Jpn J Cancer Res. 1988;79(10):1067-74. [Crossref] [Pubmed] [PMC]
59. Imai K, Suga K, Nakachi K. Cancer-preventive effects of drinking green tea among a Japanese population. Prev Med. 1997;26(6): 769-75. [Crossref] [Pubmed]
60. López-Carrillo L, Hernández Avila M, Dubrow R. Chili pepper consumption and gastric cancer in Mexico: a case-control study. Am J Epidemiol. 1994;139(3):263-71. [Pubmed]
61. López-Carrillo L, López-Cervantes M, Robles-Díaz G, Ramírez-Espitia A, Mohar-Betancourt A, Meneses-García A, et al. Capsaicin consumption, Helicobacter pylori positivity and gastric cancer in Mexico. Int J Cancer. 2003;106(2):277-82. [Crossref] [Pubmed]
62. Mori A, Lehmann S, O'Kelly J, Kumagai T, Desmond JC, Pervan M, et al. Capsaicin, a component of red peppers, inhibits the growth of androgen-independent, p53 mutant prostate cancer cells. Cancer Res. 2006;66(6):3222-9. [Crossref] [Pubmed]
63. Anandakumar P, Kamaraj S, Jagan S, Ramakrishnan G, Vinodhkumar R, Devaki T. Capsaicin modulates pulmonary antioxidant defense system during benzo(a)pyrene-induced lung cancer in Swiss albino mice. Phytother Res. 2008;22(4):529-33. [Crossref] [Pubmed]
64. Bley K, Boorman G, Mohammad B, McKenzie D, Babbar S. A comprehensive review of the carcinogenic and anticarcinogenic potential of capsaicin. Toxicol Pathol. 2012;40(6):847-73. [Crossref] [Pubmed]
65. López-Carrillo L, López-Cervantes M, Ward MH, Bravo-Alvarado J, Ramírez-Espitia A. Nutrient intake and gastric cancer in Mexico. Int J Cancer. 1999;83(5):601-5. [Crossref] [Pubmed]
66. Waterman E, Lockwood B. Active components and clinical applications of olive oil. Altern Med Rev. 2007;12(4):331-42. [Pubmed]
67. Carluccio MA, Siculella L, Ancora MA, Massaro M, Scoditti E, Storelli C, et al. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23(4): 622-9. [Crossref] [Pubmed]
68. Omar SH. Oleuropein in olive and its pharmacological effects. Sci Pharm. 2010;78(2): 133-54. [Crossref] [Pubmed] [PMC]
69. Bhuvaneswari V, Nagini S. Lycopene: a review of its potential as an anticancer agent. Curr Med Chem Anticancer Agents. 2005;5(6):627-35. [Crossref] [Pubmed]
70. Thomson M, Ali M. Garlic [Allium sativum]: a review of its potential use as an anti-cancer agent. Curr Cancer Drug Targets. 2003;3(1):67-81. [Crossref] [Pubmed]
71. Dong Y, Lisk D, Block E, Ip C. Characterization of the biological activity of gamma-glutamyl-Se-methylselenocysteine: a novel, naturally occurring anticancer agent from garlic. Cancer Res. 2001;61(7):2923-8. [Pubmed]
72. Seki T, Hosono T, Hosono-Fukao T, Inada K, Tanaka R, Ogihara J, et al. Anticancer effects of diallyl trisulfide derived from garlic. Asia Pac J Clin Nutr. 2008;17 Suppl 1:249-52. [Pubmed]
73. Li M, Ciu JR, Ye Y, Min JM, Zhang LH, Wang K, et al. Antitumor activity of Z-ajoene, a natural compound purified from garlic: antimitotic and microtubule-interaction properties. Carcinogenesis. 2002;23(4):573-9. [Crossref] [Pubmed]
74. Ariga T, Seki T. Antithrombotic and anticancer effects of garlic-derived sulfur compounds: a review. Biofactors. 2006;26(2): 93-103. [Crossref] [Pubmed]
75. Milos M, Mastelic J, Jerkovic I. Chemical composition and antioxidant effect of glycosidically bound volatile compounds from oregano (Origanum vulgare L. ssp. hirtum). Food Chemistry. 2000;71(1):79-83. [Crossref]
76. Sivropoulou A, Papanikolaou E, Nikolaou C, Kokkini S, Lanaras T, Arsenakis M. Antimicrobial and cytotoxic activities of Origanum essential oils. J Agric Food Chem. 1996;44(5):1202-5. [Crossref]
77. Sertel S, Eichhorn T, Plinkert PK, Efferth T. Cytotoxicity of Thymus vulgaris essential oil towards human oral cavity squamous cell carcinoma. Anticancer Res. 2011;31(1):81-7. [Pubmed]
78. del Ba-o MJ, Lorente J, Castillo J, Benavente-García O, del Río JA, Ortu-o A, et al. Phenolic diterpenes, flavones, and rosmarinic acid distribution during the development of leaves, flowers, stems, and roots of Rosmarinus officinalis. Antioxidant activity. J Agric Food Chem. 2003;51(15):4247-53. [Crossref] [Pubmed]
79. Ibá-ez C, Valdés A, García-Ca-as V, Simó C, Celebier M, Rocamora-Reverte L, et al. Global Foodomics strategy to investigate the health benefits of dietary constituents. J Chromatogr A. 2012;1248:139-53. [Crossref] [Pubmed]
80. al-Sereiti MR, Abu-Amer KM, Sen P. Pharmacology of rosemary (Rosmarinus officinalis Linn.) and its therapeutic potentials. Indian J Exp Biol. 1999;37(2):124-30. [Pubmed]
81. Cheung S, Tai J. Anti-proliferative and antioxidant properties of rosemary Rosmarinus officinalis. Oncol Rep. 2007;17(6):1525-31. [Crossref] [Pubmed]
82. Lu Y, Yeap Foo L. Antioxidant activities of polyphenols from sage (Salvia officinalis). Food Chemistry. 2001;75(2):197-202. [Crossref]
83. Keshavarz M, Bidmeshkipour A, Mostafaie A, Mansouri K, Mohammadi-Motlagh HR. Anti tumor activity of Salvia officinalis is due to its anti-angiogenic, anti-migratory and anti-proliferative effects. J Cell (Yakhteh). 2011;12(4):477-82. [Link]
84. Kuttan R, Bhanumathy P, Nirmala K, George MC. Potential anticancer activity of turmeric (Curcuma longa). Cancer Lett. 1985;29(2): 197-202. [Crossref] [Pubmed]
85. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin: a short review. Life Sci. 2006;78(18): 2081-7. [Crossref] [Pubmed]
86. Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. Anticancer Res. 2003; 23(1A):363-98. [Pubmed]
87. Bar-Sela G, Epelbaum R, Schaffer M. Curcumin as an anti-cancer agent: review of the gap between basic and clinical applications. Curr Med Chem. 2010;17(3):190-7. [Crossref] [Pubmed]
88. Kim JS, Kwon YS, Chun WJ, Kim TY, Sun J, Yu CY, et al. Rhus verniciflua Stokes flavonoid extracts have anti-oxidant, anti-microbial and α-glucosidase inhibitory effect. 2010;120(2):539-43. [Crossref]

89. Kim JH, Jung CH, Jang BH, Go HY, Park JH, Choi YK, et al. Selective cytotoxic effects on human cancer cell lines of phenolic-rich ethyl-acetate fraction from Rhus verniciflua Stokes. Am J Chin Med. 2009;37(3):609-20. [Crossref] [Pubmed]
90. Mekawey AA, Mokhtar M, Farrag RM. Anti-tumor and antibacterial activities of [1-(2-ethyl, 6-heptyl) phenol] from Cuminum cyminum seeds. Journal of Applied Sciences Research. 2009;5(11):1881-8. [Link]
91. Ali BH, Blunden G, Tanira MO, Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (Zingiber officinale Roscoe): a review of recent research. Food Chem Toxicol. 2008;46(2):409-20. [Pubmed]
92. Sang S, Hong J, Wu H, Liu J, Yang CS, Pan MH, et al. Increased growth inhibitory effects on human cancer cells and anti-inflammatory potency of shogaols from Zingiber officinale relative to gingerols. J Agric Food Chem. 2009;57(22):10645-50. [Crossref] [Pubmed] [PMC]
93. Escribano J, Alonso GL, Coca-Prados M, Fernandez JA. Crocin, safranal and picrocrocin from saffron (Crocus sativus L.) inhibit the growth of human cancer cells in vitro. Cancer Lett. 1996;100(1-2):23-30. [Crossref] [Pubmed]
94. Abdullaev FI. Cancer chemopreventive and tumoricidal properties of saffron (Crocus sativus L.). Exp Biol Med (Maywood). 2002;227(1):20-5. [Crossref] [Pubmed]
95. Ravindranath MH, Muthugounder S, Presser N, Viswanathan S. Anticancer therapeutic potential of soy isoflavone, genistein. Adv Exp Med Biol. 2004;546:121-65. [Crossref] [Pubmed]
96. Popiołkiewicz J, Polkowski K, Skierski JS, Mazurek AP. In vitro toxicity evaluation in the development of new anticancer drugs-genistein glycosides. Cancer Lett. 2005;229(1): 67-75. [Crossref] [Pubmed]
97. Kerwin SM. Soy saponins and the anticancer effects of soybeans and soy-based foods. Curr Med Chem Anticancer Agents. 2004;4(3):263-72. [Crossref] [Pubmed]
98. Zhou JR, Gugger ET, Tanaka T, Guo Y, Blackburn GL, Clinton SK. Soybean phytochemicals inhibit the growth of transplantable human prostate carcinoma and tumor angiogenesis in mice. J Nutr. 1999;129(9):1628-35. [Crossref] [Pubmed]
99. Chen PN, Chu SC, Chiou HL, Chiang CL, Yang SF, Hsieh YS. Cyanidin 3-glucoside and peonidin 3-glucoside inhibit tumor cell growth and induce apoptosis in vitro and suppress tumor growth in vivo. Nutr Cancer. 2005;53(2):232-43. [Crossref] [Pubmed]
100. Higdon JV, Delage B, Williams DE, Dashwood RH. Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis. Pharmacol Res. 2007;55(3):224-36. [Crossref] [Pubmed] [PMC]
101. Ibá-ez C, Simó C, García-Ca-as V, Cifuentes A, Castro-Puyana M. Metabolomics, peptidomics and proteomics applications of capillary electrophoresis-mass spectrometry in Foodomics: a review. Anal Chim Acta. 2013;802:1-13. [Crossref] [Pubmed]
102. Capozzi F, Bordoni A. Foodomics: a new comprehensive approach to food and nutrition. Genes Nutr. 2013;8(1):1-4. [Crossref] [Pubmed] [PMC]
103. Valdés A, Simó C, Ibá-ez C, Rocamora-Reverte L, Ferragut JA, García-Ca-as V, et al. Effect of dietary polyphenols on K562 leukemia cells: a Foodomics approach. Electrophoresis. 2012;33(15):2314-27. [Crossref] [Pubmed]
104. Ibá-ez C, Valdés A, García-Ca-as V, Simó C, Celebier M, Rocamora-Reverte L, et al. Global Foodomics strategy to investigate the health benefits of dietary constituents. J Chromatogr A. 2012;1248:139-53. [Crossref] [Pubmed]
105. García-Ca-as V, Simó C, Herrero M, Ibá-ez E, Cifuentes A. Present and future challenges in food analysis: foodomics. Anal Chem. 2012;84(23):10150-9. [Crossref] [Pubmed]
106. Celebier M, Ibá-ez C, Simó C, Cifuentes A. A Foodomics approach: CE-MS for comparative metabolomics of colon cancer cells treated with dietary polyphenols. Methods Mol Biol. 2012;869:185-95. [Crossref] [Pubmed]
107. Cifuentes A. Food analysis and foodomics. J Chromatogr A. 2009;1216(43):7109. [Crossref] [Pubmed]
108. Bentley DR. The Human Genome Project--an overview. Med Res Rev. 2000;20(3):189-96. [Crossref] [Pubmed]
109. Tyers M, Mann M. From genomics to proteomics. Nature. 2003;422(6928):193-7. [Crossref] [Pubmed]
110. Mishra NC. Introduction to Proteomics: Principles and Applications. Hoboken, N.J.: John Wiley & Sons; 2010.
111. Başaran E, Aras S, Cansaran-Duman D. [General outlook and applications of genomics, proteomics and metabolomics]. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi. 2010;67(2):85-96. [Link]
112. Denizli A. [Protein analizi]. Tubitak, Bilim ve Teknik Dergisi. 2007;476:66-9. [Link]
113. Kurban S, Mehmetoglu İ. [Proteomics]. Yeni Tıp Dergisi. 2010;27:70-5. [Link]
114. Türk Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi. Biyokimyada Yeni Uygulamalar: Proteom Analizleri ve Uygulama Alanları Ders Notları. Haziran; 2005.
115. esmî Gazete (1.12.2000/24247, Tebliğ No: 98/7), Türk Gıda Kodeksi Yemeklik Zeytinyağı ve Yemeklik Prina Yağı Tebliğinde Değişiklik Yapılması Hakkında Tebliğ; 2000. [Link]
116. Menendez JA, Lupu R. Mediterranean dietary traditions for the molecular treatment of human cancer: anti-oncogenic actions of the main olive oil's monounsaturated fatty acid oleic acid (18:1n-9). Curr Pharm Biotechnol. 2006;7(6):495-502. [Crossref] [Pubmed]
117. Menendez JA, Vellon L, Colomer R, Lupu R. Oleic acid, the main monounsaturated fatty acid of olive oil, suppresses Her-2/neu (erbB-2) expression and synergistically enhances the growth inhibitory effects of trastuzumab (Herceptin) in breast cancer cells with Her-2/neu oncogene amplification. Ann Oncol. 2005;16(3):359-71. [Crossref] [Pubmed]
118. Eliyatkın N, Zengel B, Aktaş S. [Importance of HER2/NEU (C-ERB-B2) status in breast cancer: which method is more effective to evaluate of HER-2 status?]. J Breast Health. 2013;9:175-81. [Crossref]
119. la Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Decarli A, Giacosa A, Lipworth L. Olive oil, other dietary fats, and the risk of breast cancer (Italy). Cancer Causes Control. 1995;6(6): 545-50. [Crossref] [Pubmed]
120. Trichopoulou A, Katsouyanni K, Stuver S, Tzala L, Gnardellis C, Rimm E, et al. Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece. J Natl Cancer Inst. 1995;87(2):110-6. [Crossref] [Pubmed]
121. Kim GY, Kim JH, Ahn SC, Lee HJ, Moon DO, Lee CM, et al. Lycopene suppresses the lipopolysaccharide-induced phenotypic and functional maturation of murine dendritic cells through inhibition of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor-kappaB. Immunology. 2004;113(2):203-11. [Crossref] [Pubmed] [PMC]
122. Sharoni Y, Danilenko M, Levy J. Molecular mechanisms for the anticancer activity of the carotenoid lycopene. Drug Development Research. 2000;50(3-4):448-56. [Link]
123. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. Science. 1998;279(5350):563-6. [Crossref] [Pubmed]

124. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. Lancet. 1998;351(9113):1393-6. [Crossref] [Pubmed]

125. Lamson DW, Brignall MS. Antioxidants in cancer therapy; their actions and interactions with oncologic therapies. Altern Med Rev. 1999;4(5):304-29. [Pubmed]

126. Ahmad N, Katiyar SK, Mukhtar H. Antioxidants in chemoprevention of skin cancer. Curr Probl Dermatol. 2001;29:128-39. [Crossref] [Pubmed]

127. Ladas EJ, Jacobson JS, Kennedy DD, Teel K, Fleischauer A, Kelly KM. Antioxidants and cancer therapy: a systematic review. J Clin Oncol. 2004;22(3):517-28. [Crossref] [Pubmed]

128. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Interact. 2006;160(1):1-40. [Crossref] [Pubmed]

129. Chung LY. The antioxidant properties of garlic compounds: allyl cysteine, alliin, allicin, and allyl disulfide. J Med Food. 2006;9(2): 205-13. [Crossref] [Pubmed]

130. Tsubura A, Lai YC, Kuwata M, Uehara N, Yoshizawa K. Anticancer effects of garlic and garlic-derived compounds for breast cancer control. Anticancer Agents Med Chem. 2011;11(3):249-53. [Crossref] [Pubmed]

131. Nakatani N. Phenolic antioxidants from herbs and spices. Biofactors. 2000;13(1-4):141-6. [Crossref] [Pubmed]

132. akatani N. Antioxidants from spices and herbs. In: Shahidi F, ed. Natural Antioxidants: Chemistry, Health Effects, and Applications. Champaign, Illinois: The American Oil Chemists Society; 1997. p.64-75.

133. Arts IC, Hollman PC. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. Am J Clin Nutr. 2005;81(1 Suppl):317S-25S. [Crossref] [Pubmed]

134. Scalbert A, Johnson IT, Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants and beyond. Am J Clin Nutr. 2005;81(1 Suppl):215S-7S. [Crossref] [Pubmed]

135. Scalbert A, Manach C, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. Crit Rev Food Sci Nutr. 2005;45(4):287-306. [Crossref] [Pubmed]

136. Cortes J, Baselga J. Targeting the microtubules in breast cancer beyond taxanes: the epothilones. Oncologist. 2007;12(3):271-80. [Crossref] [Pubmed]

137. Pasquier E, Kavallaris M. Microtubules: a dynamic target in cancer therapy. IUBMB Life. 2008;60(3):165-70. [Crossref] [Pubmed]

138. Petersen M, Simmonds MS. Rosmarinic acid. Phytochemistry. 2003;62(2):121-5. [Crossref] [Pubmed]

139. Huang SS, Zheng RL. Rosmarinic acid inhibits angiogenesis and its mechanism of action in vitro. Cancer Lett. 2006;239(2): 271-80. [Crossref] [Pubmed]

140. Turgut B, Güler M, Demir T, Türkçüoğlu P, Çeliker Ü. [The role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis]. Turkiye Klinikleri J Ophthalmol. 2007;16(1): 38-46. [Link]

141. Ramos S. Cancer chemoprevention and chemotherapy: dietary polyphenols and signalling pathways. Mol Nutr Food Res. 2008;52(5):507-26. [Crossref] [Pubmed]

142. Lu Y, Foo LY. Flavonoid and phenolic glycosides from Salvia officinalis. Phytochemistry. 2000;55(3):263-7. [Crossref] [Pubmed]

143. Çimen MBY. [Flavonoids and their antioxidant properties]. Turkiye Klinikleri J Med Sci. 1999;19(5):296-304. [Link]

144. Kahraman A, Serteser M, Köken T. [Flavonoids]. The Medical Journal of Kocatepe. 2002;3(1):1-8. [Link]

145. Ren W, Qiao Z, Wang H, Zhu L, Zhang L. Flavonoids: promising anticancer agents. Med Res Rev. 2003;23(4):519-34. [Crossref] [Pubmed]

146. Galati G, O'Brien PJ. Potential toxicity of flavonoids and other dietary phenolics: significance for their chemopreventive and anticancer properties. Free Radic Biol Med. 2004;37(3):287-303. [Crossref] [Pubmed]

147. Jang HS, Kook SH, Son YO, Kim JG, Jeon YM, Jang YS, et al. Flavonoids purified from Rhus verniciflua Stokes actively inhibit cell growth and induce apoptosis in human osteosarcoma cells. Biochim Biophys Acta. 2005;1726(3):309-16. [Crossref] [Pubmed]

148. Zhang JH, Zhang Y, Herman B. Caspases, apoptosis and aging. Ageing Res Rev. 2003;2(4):357-66. [Crossref] [Pubmed]

149. Gupta S, Knowlton AA. HSP60, Bax, apoptosis and the heart. J Cell Mol Med. 2005;9(1):51-8. 15784164; PMCID: PMC6741334 [Crossref] [Pubmed] [PMC]

150. eed JC. Balancing cell life and death: bax, apoptosis, and breast cancer. J Clin Invest. 1996;97(11):2403-4. ; PMCID: [Crossref] [Pubmed] [PMC]

151. Jung NC, Na CS, Na ES. Process for the preparation of Rhus verniciflua extract and anti-cancer composition containing same. Google Patents; 2000.

152. Choi WC, Kwon SP, Park SJ. Process for preparation of Rhus verniciflua extracts having excellent anti-cancer activity and anti-cancer pharmaceutical composition containing the same. Google Patents; 2009.

153. Mekawey AA, Mokhtar M, Farrag RM. Antitumor and antibacterial activities of [1-(2-ethyl, 6-heptyl) phenol] from Cuminum cyminum seeds. Journal of Applied Sciences Research. 2009;5(11):1881-8. [Link]

154. Mnif S, Aifa S. Cumin (Cuminum cyminum L.) from traditional uses to potential biomedical applications. Chem Biodivers. 2015;12(5):733-42. [Crossref] [Pubmed]

155. Ströfer M, Jelkmann W, Depping R. Curcumin decreases survival of Hep3B liver and MCF-7 breast cancer cells: the role of HIF. Strahlenther Onkol. 2011;187(7):393-400. [Crossref] [Pubmed]

156. Mahady GB, Pendland SL, Yun GS, Lu ZZ, Stoia A. Ginger (Zingiber officinale Roscoe) and the gingerols inhibit the growth of Cag A+ strains of Helicobacter pylori. Anticancer Res. 2003;23(5A):3699-702. [Pubmed] [PMC]

157. Buti L, Spooner E, Van der Veen AG, Rappuoli R, Covacci A, Ploegh HL. Helicobacter pylori cytotoxin-associated gene A (CagA) subverts the apoptosis-stimulating protein of p53 (ASPP2) tumor suppressor pathway of the host. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(22):9238-43. [Crossref] [Pubmed] [PMC]

158. Park YJ, Wen J, Bang S, Park SW, Song SY. [6]-Gingerol induces cell cycle arrest and cell death of mutant p53-expressing pancreatic cancer cells. Yonsei Med J. 2006;47(5):688-97. [Crossref] [Pubmed] [PMC]

159. Lee SH, Cekanova M, Baek SJ. Multiple mechanisms are involved in 6-gingerol-induced cell growth arrest and apoptosis in human colorectal cancer cells. Mol Carcinog. 2008;47(3):197-208. [Crossref] [Pubmed] [PMC]

160. Hong ZF, Zhao WX, Yin ZY, Xie CR, Xu YP, Chi XQ, et al. Capsaicin enhances the drug sensitivity of cholangiocarcinoma through the inhibition of chemotherapeutic-induced autophagy. PLoS One. 2015;10(5): e0121538. [Crossref] [Pubmed] [PMC]

161. Díaz-Laviada I, Rodríguez-Henche N. The potential antitumor effects of capsaicin. Prog Drug Res. 2014;68:181-208. [Crossref] [Pubmed]

162. Srinivasan K. Biological activities of red pepper (Capsicum annuum) and its pungent principle capsaicin: a review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2016;56(9):1488-500. [Crossref] [Pubmed]

163. Lewinska A, Jarosz P, Czech J, Rzeszutek I, Bielak-Zmijewska A, Grabowska W, et al. Capsaicin-induced genotoxic stress does not promote apoptosis in A549 human lung and DU145 prostate cancer cells. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2015;779: 23-34. [Crossref] [Pubmed]

164. Varinska L, Gal P, Mojzisova G, Mirossay L, Mojzis J. Soy and breast cancer: focus on angiogenesis. Int J Mol Sci. 2015;16(5): 11728-49. [Crossref] [Pubmed] [PMC]

165. Adjakly M, Bosviel R, Rabiau N, Boiteux JP, Bignon YJ, Guy L, et al. DNA methylation and soy phytoestrogens: quantitative study in DU-145 and PC-3 human prostate cancer cell lines. Epigenomics. 2011;3(6):795-803. [Pubmed]

166. Takagi A, Kano M, Kaga C. Possibility of breast cancer prevention: use of soy isoflavones and fermented soy beverage produced using probiotics. Int J Mol Sci. 2015;16(5):10907-20. [Crossref] [Pubmed] [PMC]

167. Panda PK, Mukhopadhyay S, Behera B, Bhol CS, Dey S, Das DN, et al. Antitumor effect of soybean lectin mediated through reactive oxygen species-dependent pathway. Life Sci. 2014;111(1-2):27-35. Erratum in: Life Sci. 2019;231:116552. [Crossref] [Pubmed]

168. Cojocneanu Petric R, Braicu C, Raduly L, Zanoaga O, Dragos N, Monroig P, et al. Phytochemicals modulate carcinogenic signaling pathways in breast and hormone-related cancers. Onco Targets Ther. 2015;8:2053-66. [Crossref] [Pubmed] [PMC]