

Meme Kanserinden Korunmada ve Meme Kanseri Tedavisinde Akdeniz Diyetinin Etkisi

The Effect of Mediterranean Diet on Prevention and Treatment of Breast Cancer

Burcu DENİZ GÜNEŞ^{1 A,B,C,D,E,F}, Nilüfer ACAR TEK^{2 A,B,D,F,G}

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Aydın, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZ

Meme kanseri, dünya çapında en yaygın ve ölümcül karsinomlardan biridir ve kadın sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Kötü beslenme, obezite, fiziksel aktivite eksikliği gibi yaşam tarzı faktörlerinin daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Akdeniz diyeti, temel olarak antioksidanlar ve antiinflamatuar besinler açısından zengin içeriğe sahip olması nedeniyle dünya çapında en sağlıklı beslenme modellerinden biri olarak kabul edilmektedir. Diyet bileşenlerinin kombinasyonunun; inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltmada ortak bir rol oynadığı, dolayısıyla kardiyovasküler hastalıklar ve kanser dahil olmak üzere çeşitli malignitelerin ilerlemesine engel olduğu öne sürülmüştür. Hücrelerin oksidatif ve inflamatuvar süreçlerini azaltmada ve deoksiribo nükleik asit hasarlarını, hücre proliferasyonunu ve hayatta kalmalarını, anjiyogenezleri, inflamasyonu ve metastazları önlemedeki koruyucu etkileri göz önüne alındığında, Akdeniz diyetinin meme kanserinden korunmada ve meme kanseri tedavisinde etkili bir yöntem olabileceği düşünülmektedir. Bu derleme, Akdeniz diyetinin meme kanserinden korunmadaki ve meme kanseri tedavisindeki potansiyel etkilerinin incelenmesi amacıyla yazılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Akdeniz diyeti, Biyoaktif bileşikler.

ABSTRACT

Breast cancer is one of the most common and fatal carcinomas worldwide and poses a serious threat to women's health. Lifestyle factors such as malnutrition, obesity, and lack of physical activity are known to be associated with a higher risk of breast cancer. The Mediterranean diet is considered one of the healthiest eating patterns worldwide, mainly due to its rich content of antioxidants and anti-inflammatory foods. It has been suggested that the combination of dietary components plays a common role in reducing inflammation and oxidative stress, thereby preventing the progression of various malignancies, including cardiovascular diseases and cancer. Considering its protective effects in reducing the oxidative and inflammatory processes of cells and preventing deoxyribo nucleic acid damage, cell proliferation and survival, angiogenesis, inflammation and metastases, the Mediterranean diet is thought to be an effective method in preventing breast cancer and in the treatment of breast cancer. This review is written to examine the potential effects of the Mediterranean diet on breast cancer prevention and breast cancer treatment.

Key Words: Breast cancer, Mediterranean diet, Bioactive compounds.

1.GİRİŞ

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı artan meme kanseri, büyüyen bir halk sağlığı sorunudur. Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser olup, insidans hızları dikkate alındığında, tüm kanserler içinde ikinci sırada yer almaktadır (1,2). Globocan verilerine göre ülkemizde 2018 yılında 22 345 kadın (tüm kanserlerin %10.6'sı) meme kanseri tanısı

Sorumlu Yazar: Burcu DENİZ GÜNEŞ

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Aydın, Türkiye
burcudeniz@adu.edu.tr

Geliş Tarihi: 12.02.2021 – Kabul Tarihi: 25.03.2021

Yazar Katkıları: A) Fikir/Kavram, B) Tasarım, C) Veri Toplama ve/veya İşleme, D) Analiz ve/veya Yorum, E) Literatür Taraması, F) Makale Yazımı, G) Eleştirel İnceleme

almıştır ve dünya genelinde olduğu gibi yeni kanser tanısı alan vakalar arasında meme kanseri ikinci sıradadır (1).

Meme kanseri, çeşitli nedenlerle gelişebilen ve ilerleyebilen bir hastalıktır. Artan yaş ve genotip gibi değiştirilemeyen faktörlerin yanı sıra sigara kullanımı, alkol tüketimi, fiziksel aktivite eksikliği, kötü beslenme, obezite gibi değiştirilebilir faktörler hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır (3,4).

Dengeli bir diyet, genel olarak sağlıklı yaşam tarzının önemli bir bileşenidir. Sebze, meyve, tam tahıllar, balık ve zeytinyağından zengin ve daha az kırmızı et, rafine besin, tatlı, doymuş yağ tüketiminden oluşan bir Akdeniz diyeti, azalmış meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (5). Akdeniz diyet modeli; posa, antioksidanlar, flavonoidler, vitaminler, karotenoidler ve skualen (esas olarak sızma zeytinyağından) bakımından zengin içeriğe sahiptir. Bunların tümü kanser riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmektedir (6). Sağlıklı bir diyet modeli olan Akdeniz diyetinin erken evre meme kanseri tanısı almış kadınların genel prognozunu ve sağ kalımını da iyileştirebildiği bildirilmiştir (7).

Bu derlemede, Akdeniz diyetinin meme kanserinden korunmadaki ve meme kanseri tedavisindeki potansiyel etkilerinin incelenmesi ve faydalı bir diyet modeli olabileceğinin güncel araştırmalar ile desteklenmesi amaçlanmıştır.

Akdeniz Diyetinin Genel Özellikleri

Akdeniz diyeti, ilk kez Ancel Keys ve arkadaşları tarafından yüksek tekli doymamış yağ asidi (TDYA), düşük doymuş yağ asidi ve kolesterol içeriği ile koroner kalp hastalığı ölüm oranını azaltan bir diyet olarak bahsedilmiştir (8). Sonraki yıllarda çeşitli hastalıkları önleyebilen, koruyucu özelliği yüksek besin öğeleri bakımından zengin besinlerden oluşan bir diyet modeli olarak tanımlanmıştır (9).

Akdeniz diyeti, 2010 yılında Birleşmiş Milletler Eğitim, Bilim ve Kültür Örgütü (UNESCO) tarafından “İnsanlığın Somut Olmayan Kültürel Mirası” olarak kabul edilmiş, böylece insan sağlığına faydalı etkiler sağlayacak bir beslenme modeli teşvik edilmiştir (10). Amerika Beslenme Rehberi (The Dietary Guidelines for Americans 2015-2020) de daha fazla meyve, sebze, yağlı tohum, tam tahıl tüketimi ve daha düşük enerji, doymuş yağ, sodyum, rafine tahıl, ilave şeker ile karakterize olan Akdeniz diyetinin uygulanmasını önermektedir (11).

Akdeniz diyeti yüksek miktarda zeytinyağı, sebze, meyve, tam tahıl, kurubaklagil, yağlı tohum ve sert kabuklu meyve tüketimini; orta miktarda balık, süt ürünleri ve şarap tüketimini; düşük miktarda ise et ve ürünlerinin tüketimini kapsamaktadır (12). Genel olarak bu özellikleri kapsamakla birlikte Akdeniz diyeti tek tip bir diyet değildir. Her ülkenin kültürel, etnik, dini ve ekonomik farklılıklarına uygun olarak değişebilmektedir (13). Geleneksel Akdeniz diyetinde toplam enerji alımının yaklaşık %36-40'ı yağlardan sağlanmaktadır ve bunun %19-25'i tekli doymamış yağ asitlerinden (TDYA), %7-10'u doymuş yağ asitlerinden (DYA) ve %3-6'sı çoklu doymamış yağ asitlerinden (ÇDYA) oluşmaktadır (14). Batı beslenme alışkanlıkları ile karşılaştırıldığında Akdeniz diyeti, yerel ve mevsimlik besin üretimini daha büyük ölçüde desteklemektedir (12).

Mevcut Akdeniz diyeti piramidi, besinlerin çevresel etkisini ve sürdürülebilirliğini temsil etmek amacıyla üç boyutlu olarak yeniden şekillendirilmiştir (15). Yeni piramit (15) önceki 2011 sürümü (16) ile karşılaştırıldığında, daha az kırmızı et ve sığır süt ürünleri tüketimini ve

mümkün olduğunca daha çok kuru baklagiller ve yerel olarak yetiştirilen çevre dostu bitkisel besin tüketimini vurgulamaktadır. Basitleştirilmiş yeni piramit, Akdeniz bölgesindeki farklı ülkelerin coğrafı, sosyoekonomik ve kültürel bağlarına, beslenme ihtiyaçlarına ve yemek düzenlerine göre uyarlanarak tasarlanmıştır. Bu güncellenmiş piramitte, piramidin tabanında yer alan besinler gram/gün olarak yüksek miktarda tüketilmesi gerekenleri belirtmektedir. Hayvansal protein kaynakları, daha düşük tüketim miktarı ve tüketim sıklığı olacak şekilde haftalık tüketim olarak düzenlenmiştir. Piramidin üst kısmında; kırmızı ve işlenmiş et, hamur işleri ve tatlılar gibi daha az sıklıkla tüketilmesi gereken hem hayvansal hem de basit karbonhidrat açısından zengin besinler bulunmaktadır. Biyolojik çeşitliliği, çevre dostu ve geleneksel besinleri desteklemek için yerel, mevsimlik, taze ve asgari düzeyde işlenmiş besin tercihi vurgulanmıştır (Şekil 1) (15).



Şekil 1. Sürdürülebilir Akdeniz Diyeti için yeni piramit (15)

Akdeniz diyetinin yüksek miktarda posa, TDYA, ÇDYA, antioksidanlar, biyoaktif bileşikler içermesi ve bağırsak mikrobiyotasında yarattığı olumlu değişiklikler nedeniyle sağlık üzerinde olumlu etki sağladığı bilinmektedir (17).

Meme Kanserinden Korunmada Akdeniz Diyetinin Potansiyel Etkileri

Akdeniz diyeti geniş çaplı incelenmiş ve çalışmalar, çeşitli kronik hastalıklara ve kanserlere özellikle de meme kanserine karşı koruyucu bir etki bildirmiştir (5,18-20). Bu nedenle Akdeniz diyeti meme kanserini önlemede umut verici bir yaklaşım olarak görülmektedir (21). Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, meme kanseri vakalarının yaklaşık %25'inin tipik Batı diyeti yerine Akdeniz diyeti modelinin benimsenmesiyle önlenebileceğini göstermektedir (22,23). Yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında Batı tarzı beslenme ile meme kanseri riskinin, Akdeniz diyeti ile beslenmedeki riskten daha fazla olduğu bulunmuştur (24).

Besinlerdeki antioksidanların anti-inflamatuvar özelliklerinin meme kanseri insidansı üzerinde potansiyel rolü mevcuttur. Sağlıklı postmenopozal kadınlarda geleneksel bir Akdeniz diyetinin, endojen östrojenlerin metabolizması üzerindeki etkileri nedeniyle meme kanseri gelişme riskini azaltabileceği gösterilmiştir (25). Akdeniz diyeti ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda özellikle menopoz sonrası kadınlarda, menopoz öncesi kadınlara göre daha düşük risk ifade edilmektedir (20,26). Yakın zamanda yapılan bir prospektif kohort çalışmasında premenopozal kadınlarda Batı tarzı beslenmenin meme kanseri riskini artırdığı, Akdeniz tipi beslenmenin de meme kanseri riskini azalttığı bulunmuştur (27).

Akdeniz diyetinde yer alan meyve ve sebze tüketimi, karotenoidler ve polifenoller gibi antioksidan ve anti-inflamatuvar özelliklere sahip yüksek biyoaktif bileşen konsantrasyonları nedeniyle meme kanserinden koruyucu bir faktör olarak gösterilmektedir (28). Meyve ve sebzelerde doğal renk verici maddelerden birisi olan karotenoidler (β -karoten, lutein, zeaksantin, β -kriptoksantin), reaktif oksijen türlerini (ROS) nötralize ederek ve antioksidan yanıt elemanı transkripsiyon sistemini etkinleştirerek deoksiribo nükleik asit (DNA) hasarına karşı koruyucu olabilmektedir (29). Antioksidan etkilerine ek olarak, karotenoidler ayrıca anti-proliferatif ve pro-apoptotik etkilere sahiptir (30).

Tam tahıl tüketimi ile yüksek posa alımının daha düşük meme kanseri riski ile ilişkili olduğu ve günde her 10 g posa alımının meme kanseri riskini %5 azalttığı bildirilmiştir (31). Yüksek posa alımı ile dolaşımdaki östrojen ve androstenedion düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (32). Diyet posasının, östrojenlerin bağırsaktan yeniden emilimini inhibe edebileceği ve östrojenlerin fekal atılımını artırabileceği bilinmektedir. Ayrıca diyet posası konjuge östrojenlerin absorpsiyondan önce hidrolizi için gerekli olan intestinal β -glukuronidaz aktivitesini azaltabilmekte ve böylece östrojenler daha az geri emilmektedir. Bu durumlar dolaşımdaki östrojen seviyelerini azaltarak meme kanseri riskini azaltabilmektedir (31). Özellikle çözünür posa, bir dizi farklı kanserin patogeneğinde ve ilerlemesinde önemli bir belirleyici olan insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1)'in biyoaktivitesini azaltmaktadır. Ek olarak çözünür posa; glikoz emilimini yavaşlatarak, insülin sekresyonunu azaltarak ve IGF'nin biyoyararlanımını düzenleyerek glikoz ve insülin dengesini kontrol etmektedir (6). Farklı bir bakış açısı da yüksek diyet posası alımının, meme kanseri için bir risk faktörü olan obeziteyi önleyebileceğidir (33,34).

Akdeniz diyetinde önemli bir yere sahip olan kırmızı şarap, anti-inflamatuvar ve antioksidan etkiler gösteren ve meme kanseri gelişiminde koruyucu rol oynayan resveratrol gibi fenolik bileşikler açısından zengin içeriğe sahiptir (35). Resveratrol, kırmızı kabuklu meyvelerde bulunan doğal bir polifenoldür ve özellikle kırmızı şarapta yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır (36). Bir fitoöstrojen olarak, bir tümör baskılayıcı gen olan meme kanseri geni 1 (BRCA1) de dahil olmak üzere, meme kanserinin gelişimi ile ilişkili çok sayıda genin ekspresyonunu düzenlemektedir (37). Resveratrol, tümör nekroz faktör α (TNF- α) üretimini, nükleer faktör kappa B (NF- κ B) aktivasyonunu ve siklooksijenaz-2 (COX-2) aktivitesini azaltmaktadır (38). Kırmızı şarabın resveratrol dahil olmak üzere faydalı polifenoller içermesine rağmen, alkol tüketiminin meme kanseri riskini artırdığını kanıtlayan birçok çalışma mevcuttur (39,40). Her gün tüketilen her 10 g (yaklaşık bir birim alkollü içecek) alkol için meme kanseri riskinde %7-10 artış olduğu bulunmuştur (41). Östrojenler ve androjenler, artmış meme kanseri riski ile ilişkili olan, hücrel proliferasyonun iyi bilinen aktivatörleridir. Kadınlarda alkollü içecek tüketimi endojen östrojen düzeylerinde artışa neden olmakta ve bu

durumun meme kanserinin gelişimine neden olduğu öne sürülmektedir (42). Alkol tüketimi, östrojen konsantrasyonlarını birçok yoldan artırabilmektedir. Bunlar; testosteronun östrojenlere dönüşmesine yol açan aromataz aktivitesinin artması, östrojen bozulmasında önemli iki enzimin aktivitesinin inhibisyonu, östrojen üretimini engelleyen azalmış melatonin salgısı ve steroid metabolizmasının azalmasına neden olan hepatik redoks durumunda artıştır (43). Ayrıca asetaldehit ve serbest radikaller gibi alkol metabolizması ürünleri, DNA hasarlarına neden oldukları için karsinojenik etki göstermektedirler (41). Son olarak alkol tüketimi ile artan meme kanseri riski, alkolün folat emilimini engellemesi ile de ilişkilendirilmiştir. Alkol, bilinen bir folat antagonistidir. Folat, tek karbon metabolizmasında görev alarak DNA sentezinde ve onarımında rol oynamaktadır. Folat seviyelerindeki azalma karsinogeneze önemli olan DNA metilasyonunu ve DNA sentezini bozmaktadır (43,44).

Epidemiyolojik çalışmalar zeytinyağı tüketiminin meme kanseri riskini azalttığını bildirmiştir (26,45). Zeytinyağının sağlık üzerindeki etkileri yüksek oleik asit içeriğine atfedilse de günümüzde çok sayıda bilimsel çalışma, bu etkilerin özellikle zeytinyağında bulunan oleuropein, hidroksitirozol, skualen, triterpen asitler, sekoroidler gibi bazı bileşiklerine de atfedilmesi gerektiğini göstermiştir (5,6,46). Oleik asidin meme kanseri hücrelerinde insan epidermal büyüme faktörü-2 (HER-2) onkojeninin ekspresyonunu antagonize ettiği gösterilmiştir. Ayrıca zeytinyağındaki diğer fenolik bileşikler oksidatif strese karşı koruma sağlamaktadır (47). Yapılan bir çalışmada antioksidan polifenollerin (oleuropein ve hidroksitirozol), uyarılmış hücre içi ROS seviyelerinde ve redoksa duyarlı NF- κ B'nin aktivasyonunda önemli bir azalma ile birlikte matris metalopeptidaz-9 (MM-9) ve COX-2'nin inhibisyonu yoluyla anjiyogenezini azalttığı ve kansere karşı potansiyel koruyucu rolünün olduğu desteklenmiştir (48).

Akdeniz diyetinde önemli bir yeri olan balık tüketimi ile meme kanseri riski arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (49). Bu ilişki, balık yağında bulunan n-3 yağ asitlerinden eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asitten (DHA) kaynaklanmaktadır (49). Olası mekanizmalar arasında proinflamatuvar lipid türevlerinde azalma, NF- κ B ile indüklenen sitokin üretiminin inhibisyonu ve membran lipid yapısındaki değişikliğin bir sonucu olarak büyüme faktörü reseptör sinyalinin azalması bulunmaktadır (14,49,50). Diyetle alınan günlük 0,1 g/gün n-3 yağ asidinin meme kanseri riskini %5 oranında azalttığı bildirilmiştir (51).

Akdeniz diyetinde günde 1-2 porsiyon tüketimi önerilen yağlı tohumlar ve sert kabuklu meyveler; protein, posa, ÇDYA, vitaminler, mineraller, antioksidanlar, fenolik bileşikler ve fitosteroller içeren zengin bir besin kaynağıdır (15,52). Bu bileşenlerin anti-tümoral etkisi; antioksidan aktiviteleri, hücre farklılaşmasının ve proliferasyonunun düzenlenmesi, tümörün oluşumunun veya ilerlemesinin azaltılması, DNA hasarının onarımı, immün düzenleyici anti-inflamatuvar etkileri, metabolik enzimlerin ve hormonal mekanizmaların indüksiyonu veya inhibisyonu gibi çoklu mekanizmalarla açıklanmaktadır (53). Kronik hastalıkların önlenmesi için yağlı tohumların ve sert kabuklu meyvelerin önerilen alım miktarının 15-20 g/gün olması gerektiği bildirilmiştir (54).

Akdeniz diyeti, düşük miktarda kırmızı et ve özellikle işlenmiş et ürünleri tüketimini içermektedir (12). İnsanlarda meme kanseri riskinin artmasından sorumlu olan, yüksek sıcaklıkta pişirme sırasında oluşan heterosiklik aminler (HA), N-nitrozo bileşikleri ve polisiklik aromatik hidrokarbonların (PAH) oluşumu nedeniyle işlenmiş veya yüksek sıcaklıklarda ve bazı özel yakıt kaynakları kullanılarak pişirilmiş kırmızı etin bir kanserojen kaynağı olduğu

bilinmektedir (55). Özellikle HA, östrojenik aktivite ve meme dokusuna özgü kanserojen aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (56). Başka bir mekanizma olarak kırmızı ve işlenmiş etlerde bulunan doymuş yağın, serbest radikallerin aracılık ettiği lipid peroksidasyonunu indükleyerek karsinogeneze neden olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca kırmızı et, vücutta depolanan önemli bir demir kaynağı olan hem demir (Fe^{+2}) içermektedir. İnsanlarda, vücutta yüksek demir depolanmasının meme kanseri de dahil olmak üzere birçok kanser riskini artırdığı gösterilmiştir (57). Ek olarak Fe^{+2} , fenton reaksiyonunda rol oynamakta, bu reaksiyon sonucu en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikalleri ($OH\cdot$) oluşmaktadır (6).

Akdeniz diyeti ve meme kanseri riski arasındaki ilişki Şekil 2’de özetlenmiştir. Akdeniz diyetinin meme kanseri riski üzerindeki potansiyel yararlı etkileri; endojen östrojeni azaltması, seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) seviyelerini artırması, oksidatif stresi azaltması, serbest radikalleri nötralize etmesi, DNA hasarını önlemesi, hücre proliferasyonunu düzenlemesi ve apoptozu indüklemesi olarak açıklanmaktadır (58-61).



Şekil 2. Meme kanserinden korunmada Akdeniz diyetinin olası mekanizmaları

Meme Kanseri Tedavisinde Akdeniz Diyetinin Potansiyel Etkileri

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda bazı besinlerin tüketiminin, meme kanseri nüksetmesini azaltabileceği, hastaların hayatta kalma oranını ve yaşam kalitesini artırabileceği ileri sürülmüştür (62,63). Akdeniz diyetinin meme kanseri üzerindeki yararlı etkilerinin tek bir bileşenden kaynaklanmadığı, birçok biyoaktif bileşenin sinerjik etkisiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (62).

Yüksek miktarda meyve ve sebze tüketimini içeren Akdeniz diyeti, bu besinlerin bileşiminde bulunan antioksidanlar açısından zengin içeriğe sahiptir. Akdeniz diyetinin kadınlarda meme kanserinin ilerlemesini yavaşlatması olgusunu açıklayan olası mekanizma, bitkisel besinlerdeki yüksek antioksidan içeriği olarak ifade edilmiştir (28). İncelenen vakalarda antioksidanların varsayılan etkisinin; kanserojenlerin aktivasyonundan hücre döngüsünü düzenleyerek, anjiyogenez sürecine ve lokal inflamatuvar tepkinin teşvik edilmesine kadar kanser hücrelerinin gelişimini teşvik eden büyüme faktörlerinin sentezinin ve aktivitesinin inhibisyonu olduğu gösterilmiştir (64). Ayrıca meyve ve sebzeler çok miktarda polifenol içermektedir. Polifenoller, karsinogenezi inhibe ederek kanserle savaşabilmektedir. Örneğin üzüm çekirdeğinde bulunan resveratrolün çeşitli kanser hücrelerinin büyümesini engellediği gösterilmiştir. Altta yatan mekanizmalar; esas olarak östrojen reseptörü α 'nın (ER- α) down regülasyonu ve ER sinyalinin baskılanması, apoptoz ve hücre döngüsü durmasının indüklemesi ve meme kanseri hücrelerinin metastazını inhibe etmesi olarak açıklanmaktadır (65).

Tam tahıllar; fenolik asitler, karotenoidler, alkilresorsinoller, fitosteroller, lignanlar, antosiyaninler ve polisakkaritler gibi biyoaktif bileşenler içeren zengin bir fitokimyasal kaynağıdır. Tam tahılların biyoaktif bileşenlerinin; proliferasyonu inhibe ederek, bağışıklık sistemini modüle ederek ve meme tümör hücrelerinin metastazını inhibe ederek anti-meme kanseri aktivitesi sergilediği açıklanmıştır (66). Başka bir çalışmada arpa, buğday ve sorgum gibi tahılların; esas olarak apoptoz ve hücre döngüsü durmasını indükleyerek ve metastazı inhibe ederek meme kanseri hücrelerinin büyümesini engelleyici potansiyel etkileri olduğu gösterilmiştir (67). Ayrıca bazı tam tahıllı besinlerin ekstraktlarının, ya tümör hücrelerini hassaslaştırarak ya da yan etkilerini azaltarak kemoterapi ile sinerjik etkiler gösterdiği bildirilmiştir (66).

Zeytinyağının anti kanser özellikleri, içerisinde bulunan polifenolik bileşikler ile ilişkili görünmektedir. Oleuropein, hidroksitirosol ve bunların türevleri, zeytinyağında bol miktarda bulunan polifenolik bileşiklerdir. Antikanser, anti-anjiyojenik ve antiinflamatuvar özellikler gösteren güçlü antioksidanlardır. Bu bileşenlerin anti-kanser etkileri; apoptoz indüksiyonu, azaltılmış hücre proliferasyonu ve yaşayabilirliği, azaltılmış anjiyogenez, hücre döngüsü gecikmesi, hücrel stres benzeri genlerin aktivasyonu, metastazın önlenmesi, kemoterapötiklere karşı iyileştirilmiş duyarlılık, epitelden mezenkime geçişin inhibisyonu olarak belirtilmiştir (68).

Omega-3 yağ asitleri meme kanseri hücre göçü, istilasası, enerji üretimi ve metastazı üzerinde baskılayıcı; apoptoz ve piroptoz üzerinde uyarıcı etki göstermektedir (68). EPA ve DHA; anti-inflamatuvar ve anti-tümörijenik etkilere sahip prostaglandinlerin, tromboksanların ve lökotrienlerin sentezi için COX'lerin ve lipoksigenazların (LOX) substratıdır, böylece tümör hücresi büyümesini ve yayılmasını inhibe etmektedir (69). EPA ve DHA alımının, kalp ve bilişsel işlev bozukluğu ve kemoterapinin neden olduğu periferik nöropati dahil olmak üzere

meme kanseri teşhisi sonrasında yaygın sorunları önlemeye veya hafifletmeye yardımcı olduğu ifade edilmektedir (68). Ortalama 7 yıl boyunca takip edilen yaklaşık 3000 erken evre meme kanseri kadından oluşan geniş bir kohort çalışmasında; diyet kaynaklarından alınan EPA ve DHA yağ asitlerinin, meme kanserinin nüksetmesini %25 oranında azalttığı ve genel mortalitede iyileşme sağladığı bildirilmiştir (70). Bu etkinin DHA'nın antrasiklinlerle birlikte uygulanması için bildirilen en azından bazı kemoterapötik sitotoksikite tiplerinin güçlendirilmesi olabileceği ifade edilmiştir. Bu artmış sitotoksikite, muhtemelen EPA, DHA ve doksorubisin ile tedavi edilen meme kanseri hücre hatlarında yüzey ekspresyonunu ve farklılaşma kümesi 95 (Fas reseptörü-CD95)'i artıran membran lipid sallarındaki değişiklikten kaynaklanmaktadır (71).

Yağlı tohumlar ve sert kabuklu meyveler; yüksek kaliteli bitkisel protein, posa, mineraller, tokoferoller, fitosteroller ve fenolik bileşikler gibi zengin biyoaktif içeriğe sahip olması nedeniyle meme kanseri hastalarının beslenmesinde yer alması gereken besinlerdendir. Yapılan klinik bir çalışmada cevizin; meme kanseri olan kadınlarda tümör gen ekspresyonunu, metastazı ve kanser hücrelerinin büyümesini azalttığı, proliferasyonu geciktirdiği ve kanser hücresi ölümünü artırdığı bulunmuştur (72). Bu çalışmanın sonuçlarına göre yaklaşık 2 hafta boyunca günde 56 g ceviz tüketiminin, tümördeki gen ekspresyonunu yavaşlattığı böylece kanserin nüksetme riskinin azalacağı ifade edilmiştir (72).

Bağırsak mikrobiyomu, meme kanserini modüle eden biyoaktif metabolitler (yeniden aktive olmuş östrojenler, kısa zincirli yağ asitleri, amino asit metabolitleri veya ikincil safra asitleri) salgılamaktadır. Mikrobiyota ve antikanser tedavisi arasındaki etkileşimler birkaç mekanizmayla açıklanabilmektedir. Bunlar; mikrobiyotanın kemoterapötik ilaçları metabolize edebilmesi, bunları inaktif veya aktif edebilmesi, bağışıklık sistemini modüle edebilmesi ve tedavinin yan etkilerine müdahale edebilmesidir (73). Farklı diyet modellerinin bağırsak mikrobiyotası üzerine olası etkilerinin irdelendiği bir derlemede, Akdeniz diyetinin bağırsak mikrobiyotası üzerinde birçok olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir. Akdeniz diyetiyle mikrobiyom çeşitliliğinin ve *Bacteroidetes*, *Lactobacilli*, *Bifidobacteria* sayılarının arttığı, *Firmicutes* ve *Proteobacteria* sayılarının ise azaldığı ve bu durumun kısa zincirli yağ asitleri ve bağırsak homeostazında artış, bağırsak disbiyozisi, patojenler ve bağırsak geçirgenliğinde ise azalmayla sonuçlandığı açıklanmıştır (17).

Akdeniz diyetinin meme kanseri tedavisindeki potansiyel etkileri; ER ekspresyonunu ve aktivitesini azaltması, meme tümör hücrelerinin proliferasyonunu, metastazını ve anjiyogenezini inhibe etmesi, apoptozu ve hücre döngüsü durmasını indüklemesi ve meme tümör hücrelerini radyoterapi ve kemoterapiye duyarlı hale getirmesi gibi çeşitli etki mekanizmalarıyla açıklanmaktadır (65).

2. SONUÇ

Akdeniz diyeti, kanser hücrelerinin gelişimini destekleyen büyüme faktörlerinin yanı sıra sentezini de engelleyen antioksidanlar açısından zengindir. Bu diyetin olağanüstü özelliğinin, içerdiği yüksek antioksidanlar nedeniyle meme kanseri süreçlerinin engellenmesi olduğu düşünülmektedir. Akdeniz diyetinin uygulanmasının genel olarak sağlığa faydalı olabileceği ve özellikle meme kanseri riski ve nüksüne karşı korunmaya yardımcı olabileceği açıkça görülmektedir. Akdeniz diyetinin meme kanseri riski taşıyan kadınlarda ve hastalığın

ilerlemesini yavaşlatmak için meme kanseri olan kadınlarda önerilmesi, meme kanseriyle mücadele açısından önemli bir adım olacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. The Global Cancer Observatory (GCO). <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>. (Erişim tarihi: 01.10.2020)
2. Yazıcı, O., Özdemir, N. (2018). Meme Kanserinde Epidemiyolojik Veriler, Risk Faktörleri, Risk Azaltıcı Yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri Tıbbi Onkoloji-Özel Konular*, 11(1),1-7.
3. Totur Dikmen, B., Bayraktar, N. (2019). Meme kanserinde risk faktörleri, erken tanı ve tarama programları. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği-Özel Konular*, 5(1),1-7.
4. Gershuni, V.M., Ahima, R.S., & Tchou, J. (2016). Obesity and breast cancer: a complex relationship. *Curr Surg Rep*, 4(4),14.
5. Turati, F., Carioli, G., Bravi, F., Ferraroni, M., Serraino, D., Montella, M., et al. (2018). Mediterranean diet and breast cancer risk. *Nutrients*, 10(3), 326.
6. Laudisio, D., Barrea, L., Muscogiuri, G., Annunziata, G., Colao, A., & Savastano, S. (2019). Breast cancer prevention in premenopausal women: Role of the Mediterranean diet and its components. *Nutr Res Rev*, 1, 1-14.
7. Kwan, M. L., Weltzien, E., Kushi, L. H., Castillo, A., Slattery, M. L., & Caan, B. J. (2009). Dietary patterns and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 27(6), 919.
8. Keys, A., Mienotti, A., Karvonen, M. J., Aravanis, C., Blackburn, H., Buzina, R., et al. (1986). The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol*, 124(6), 903-915.
9. Martinez-Gonzalez, M. A., Bes-Rastrollo, M., Serra-Majem, L., Lairon, D., Estruch, R., & Trichopoulou, A. (2009). Mediterranean food pattern and the primary prevention of chronic disease: recent developments. *Nutr Rev*, 67(suppl_1), S111-S116.
10. UNESCO. Mediterranean diet 2013. <https://ich.unesco.org/en/RL/mediterranean-diet-00884>. (Erişim tarihi: 01.12.2020)
11. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans 2015. <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>. (Erişim tarihi: 01.12.2020)
12. Dernini, S., & Berry, E. M. (2015). Mediterranean diet: from a healthy diet to a sustainable dietary pattern. *Front Nutr*, 2, 15.
13. Romagnolo, D. F., & Selmin, O. I. (Eds.). (2016). *Mediterranean Diet: Dietary Guidelines and Impact on Health and Disease*. Humana Press.
14. Romagnolo, D. F., & Selmin, O. I. (2017). Mediterranean diet and prevention of chronic diseases. *Nutr Today*, 52(5), 208.
15. Serra-Majem, L., Tomaino, L., Dernini, S., Berry, E. M., Lairon, D., Ngo de la Cruz, J., et al. (2020). Updating the mediterranean diet pyramid towards sustainability: Focus on environmental concerns. *Int J Environ Res Public Health*, 17(23), 8758.

16. Bach-Faig, A., Berry, E. M., Lairon, D., Reguant, J., Trichopoulou, A., Dernini, S., et al. (2011). Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*, 14(12A), 2274-2284.
17. Ayyıldız, F., & Yıldırım, H. (2019). Farklı diyet modellerinin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi. *Bes Diy Derg*, 47(2), 77-86.
18. Hoevenaar-Blom, M. P., Nooyens, A. C., Kromhout, D., Spijkerman, A. M., Beulens, J. W., Van Der Schouw, Y. T., et al. (2012). Mediterranean style diet and 12-year incidence of cardiovascular diseases: the EPIC-NL cohort study. *PLoS One*, 7(9), e45458.
19. Tektonidis, T. G., Åkesson, A., Gigante, B., Wolk, A., & Larsson, S. C. (2015). A Mediterranean diet and risk of myocardial infarction, heart failure and stroke: a population-based cohort study. *Atherosclerosis*, 243(1), 93-98.
20. van den Brandt, P. A., & Schulpel, M. (2017). Mediterranean diet adherence and risk of postmenopausal breast cancer: results of a cohort study and meta-analysis. *Int J Cancer*, 140(10), 2220-2231.
21. Trichopoulou, A., Bamia, C., Lagiou, P., & Trichopoulos, D. (2010). Conformity to traditional Mediterranean diet and breast cancer risk in the Greek EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) cohort. *Am J Clin Nutr*, 92(3), 620-625.
22. Trichopoulou, A., Lagiou, P., Kuper, H., & Trichopoulos, D. (2000). Cancer and Mediterranean dietary traditions. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 9(9), 869-873.
23. Wu, A. H., Yu, M. C., Tseng, C. C., Stanczyk, F. Z., & Pike, M. C. (2009). Dietary patterns and breast cancer risk in Asian American women. *Am J Clin Nutr*, 89(4), 1145-1154.
24. Castello, A., Pollán, M., Buijsse, B., Ruiz, A., Casas, A. M., Baena-Cañada, J. M., et al. (2014). Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer*, 111(7), 1454-1462.
25. Carruba, G., Cocciadiferro, L., Di Cristina, A., Granata, O. M., Dolcemascolo, C., Campisi, I., et al. (2016). Nutrition, aging and cancer: lessons from dietary intervention studies. *Immunity & Ageing*, 13(1), 1-9.
26. Buckland, G., Travier, N., Cottet, V., Gonzalez, C. A., Luján-Barroso, L., Agudo, A., et al. (2013). Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. *Int J Cancer*, 132(12), 2918-2927.
27. Gardeazabal, I., Romanos-Nanclares, A., Martínez-González, M. Á., Castello, A., Sánchez-Bayona, R., Perez-Gomez, B., et al. (2020). Mediterranean dietary pattern is associated with lower incidence of premenopausal breast cancer in the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Project. *Public Health Nutr*, 24, 1-12.
28. Turati, F., Rossi, M., Pelucchi, C., Levi, F., & La Vecchia, C. (2015). Fruit and vegetables and cancer risk: a review of southern European studies. *Br J Nutr*, 113(S2), S102-S110.
29. Moran, N. E., Mohn, E. S., Hason, N., Erdman Jr, J. W., & Johnson, E. J. (2018). Intrinsic and extrinsic factors impacting absorption, metabolism, and health effects of dietary carotenoids. *Adv Nutr*, 9(4), 465-492.
30. Gloria, N. F., Soares, N., Brand, C., Oliveira, F. L., Borojevic, R., & Teodoro, A. J. (2014). Lycopene and beta-carotene induce cell-cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cell lines. *Anticancer Res*, 34(3), 1377-1386.

31. Aune, D., Chan, D. S. M., Greenwood, D. C., Vieira, A. R., Rosenblatt, D. N., Vieira, R., & Norat, T. (2012). Dietary fiber and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*, *23*(6), 1394-1402.
32. Monroe, K. R., Murphy, S. P., Henderson, B. E., Kolonel, L. N., Stanczyk, F. Z., Adlercreutz, H., & Pike, M. C. (2007). Dietary fiber intake and endogenous serum hormone levels in naturally postmenopausal Mexican American women: the Multiethnic Cohort Study. *HNUC*, *58*(2), 127-135.
33. Du, H., van der A, D. L., Boshuizen, H. C., Forouhi, N. G., Wareham, N. J., Halkjær, J., et al. (2010). Dietary fiber and subsequent changes in body weight and waist circumference in European men and women. *Am J Clin Nutr*, *91*(2), 329-336.
34. Chan, D. S. M., Vieira, A. R., Aune, D., Bandera, E. V., Greenwood, D. C., McTiernan, A., et al. (2014). Body mass index and survival in women with breast cancer—systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol*, *25*(10), 1901-1914.
35. Zhu, W., Qin, W., Zhang, K., Rottinghaus, G. E., Chen, Y. C., Kliethermes, B., & Sauter, E. R. (2012). Trans-resveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer. *Nutr Cancer*, *64*(3), 393-400.
36. Chachay, V. S., Kirkpatrick, C. M., Hickman, I. J., Ferguson, M., Prins, J. B., & Martin, J. H. (2011). Resveratrol—pills to replace a healthy diet?. *Br J Clin Pharmacol*, *72*(1), 27-38.
37. Mocanu, M. M., Nagy, P., & Szöllösi, J. (2015). Chemoprevention of breast cancer by dietary polyphenols. *Molecules*, *20*(12), 22578-22620.
38. Rossi, E. L., Khatib, S. A., Doerstling, S. S., Bowers, L. W., Pruski, M., Ford, N. A., et al. (2018). Resveratrol inhibits obesity-associated adipose tissue dysfunction and tumor growth in a mouse model of postmenopausal claudin-low breast cancer. *Mol Carcinog*, *57*(3), 393-407.
39. Kim, H. J., Jung, S., Eliassen, A. H., Chen, W. Y., Willett, W. C., & Cho, E. (2017). Alcohol consumption and breast cancer risk in younger women according to family history of breast cancer and folate intake. *Am J Epidemiol*, *186*(5), 524-531.
40. Choi, Y. J., Myung, S. K., & Lee, J. H. (2018). Light alcohol drinking and risk of cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Cancer Res Treat*, *50*(2), 474.
41. Chen, W. Y., Rosner, B., Hankinson, S. E., Colditz, G. A., & Willett, W. C. (2011). Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *Jama*, *306*(17), 1884-1890.
42. Scoccianti, C., Lauby-Secretan, B., Bello, P. Y., Chajes, V., & Romieu, I. (2014). Female breast cancer and alcohol consumption: a review of the literature. *Am J Prev Med*, *46*(3), S16-S25.
43. Seitz, H. K., Pelucchi, C., Bagnardi, V., & Vecchia, C. L. (2012). Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol*, *47*(3), 204-212.
44. Gong, Z., Yao, S., Zirpoli, G., David Cheng, T. Y., Roberts, M., Khoury, T., et al. (2015). Genetic variants in one-carbon metabolism genes and breast cancer risk in European American and African American women. *Int J Cancer*, *137*(3), 666-677.
45. Toledo, E., Salas-Salvadó, J., Donat-Vargas, C., Buil-Cosiales, P., Estruch, R., Ros, E., et al. (2015). Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the PREDIMED trial: a randomized clinical trial. *JAMA Internal medicine*, *175*(11), 1752-1760.
46. Martín-Peláez, S., Covas, M. I., Fitó, M., Kušar, A., & Pravst, I. (2013). Health effects of olive oil polyphenols: recent advances and possibilities for the use of health claims. *Mol Nutr Food Res*, *57*(5), 760-771.

47. Khurana, S., Venkataraman, K., Hollingsworth, A., Piche, M., & Tai, T. C. (2013). Polyphenols: benefits to the cardiovascular system in health and in aging. *Nutrients*, 5(10), 3779-3827.
48. Scoditti, E., Calabriso, N., Massaro, M., Pellegrino, M., Storelli, C., Martines, G., et al. (2012). Mediterranean diet polyphenols reduce inflammatory angiogenesis through MMP-9 and COX-2 inhibition in human vascular endothelial cells: a potentially protective mechanism in atherosclerotic vascular disease and cancer. *Arch Biochem Biophys*, 527(2), 81-89.
49. Nindrea, R. D., Aryandono, T., Lazuardi, L., & Dwiprahasto, I. (2019). Protective effect of omega-3 fatty acids in fish consumption against breast cancer in Asian patients: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 20(2), 327.
50. Larsson, S. C., Kumlin, M., Ingelman-Sundberg, M., & Wolk, A. (2004). Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *The Am J Clin Nutr*, 79(6), 935-945.
51. Zheng, J. S., Hu, X. J., Zhao, Y. M., Yang, J., & Li, D. (2013). Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. *Bmj*, 346, f3706.
52. Xu, D. P., Li, Y., Meng, X., Zhou, T., Zhou, Y., Zheng, J., et al. (2017). Natural antioxidants in foods and medicinal plants: Extraction, assessment and resources. *Int J Mol Sci*, 18(1), 96.
53. González, C. A., & Salas-Salvadó, J. (2006). The potential of nuts in the prevention of cancer. *Br J Nutr*, 96(S2), S87-S94.
54. Aune, D. (2019). Plant Foods, antioxidant biomarkers, and the risk of cardiovascular disease, cancer, and mortality: A review of the evidence. *Adv Nutr*, 10(Supplement_4), S404-S421.
55. Bošković, M., & Baltić, M. Ž. (2016). Association between red meat consumption and cancer risk. *Meat Technology*, 57(2), 81-88.
56. Lo, J. J., Park, Y. M. M., Sinha, R., & Sandler, D. P. (2020). Association between meat consumption and risk of breast cancer: Findings from the Sister Study. *Int J Cancer*, 146(8), 2156-2165.
57. Mourouti, N., Kontogianni, M. D., Papavagelis, C., & Panagiotakos, D. B. (2015). Diet and breast cancer: a systematic review. *Int J Food Sci Nutr*, 66(1), 1-42.
58. Romaguera, D., Norat, T., Vergnaud, A. C., Mouw, T., May, A. M., Agudo, A., et al. (2010). Mediterranean dietary patterns and prospective weight change in participants of the EPIC-PANACEA project. *Am J Clin Nutr*, 92(4), 912-921.
59. Mitjavila, M. T., Fandos, M., Salas-Salvadó, J., Covas, M. I., Borrego, S., Estruch, R., et al. (2013). The Mediterranean diet improves the systemic lipid and DNA oxidative damage in metabolic syndrome individuals. A randomized, controlled, trial. *Clin Nutr*, 32(2), 172-178.
60. Verberne, L., Bach-Faig, A., Buckland, G., & Serra-Majem, L. (2010). Association between the Mediterranean diet and cancer risk: a review of observational studies. *Nutr Cancer*, 62(7), 860-870.
61. Thomson, C. A., Stendell-Hollis, N. R., Rock, C. L., Cussler, E. C., Flatt, S. W., & Pierce, J. P. (2007). Plasma and dietary carotenoids are associated with reduced oxidative stress in women previously treated for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16(10), 2008-2015.
62. Martínez-Poveda, B., Torres-Vargas, J. A., Ocaña, M. D. C., García-Caballero, M., Medina, M. Á., & Quesada, A. R. (2019). The Mediterranean diet, a rich source of angiopreventive compounds in cancer. *Nutrients*, 11(9), 2036.

63. Kim, N. H., Song, S., Jung, S. Y., Lee, E., Kim, Z., Moon, H. G., et al. (2018). Dietary pattern and health-related quality of life among breast cancer survivors. *BMC women's health*, 18(1), 1-10.
64. Grosso, G., Buscemi, S., Galvano, F., Mistretta, A., Marventano, S., La Vela, V., et al. (2013). Mediterranean diet and cancer: epidemiological evidence and mechanism of selected aspects. *BMC surgery*, 13(2), 1-9.
65. Li, Y., Li, S., Meng, X., Gan, R. Y., Zhang, J. J., & Li, H. B. (2017). Dietary natural products for prevention and treatment of breast cancer. *Nutrients*, 9(7), 728.
66. Xie, M., Liu, J., Tsao, R., Wang, Z., Sun, B., & Wang, J. (2019). Whole grain consumption for the prevention and treatment of breast cancer. *Nutrients*, 11(8), 1769.
67. Kubatka, P., Kello, M., Kajo, K., Kruzliak, P., Výbohov, D., Šmejkal, K., et al. (2016). Young barley indicates antitumor effects in experimental breast cancer in vivo and in vitro. *Nutr Cancer*, 68(4), 611-621.
68. Donovan, M. G., Selmin, O. I., Stillwater, B. J., Neumayer, L. A., & Romagnolo, D. F. (2020). Do olive and fish oils of the mediterranean diet have a role in triple negative breast cancer prevention and therapy? An exploration of evidence in cells and animal models. *Front Nutr*, 7, 197.
69. Liu, J., & Ma, D. W. (2014). The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention and treatment of breast cancer. *Nutrients*, 6(11), 5184-5223.
70. Patterson, R. E., Flatt, S. W., Newman, V. A., Natarajan, L., Rock, C. L., Thomson, C. A., et al. (2011). Marine fatty acid intake is associated with breast cancer prognosis. *J Nutr*, 141(2), 201-206.
71. Fabian, C. J., Kimler, B. F., & Hursting, S. D. (2015). Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship. *Breast Cancer Res*, 17(1), 1-11.
72. Hardman, W. E., Primerano, D. A., Legenza, M. T., Morgan, J., Fan, J., & Denvir, J. (2019). Dietary walnut altered gene expressions related to tumor growth, survival, and metastasis in breast cancer patients: A pilot clinical trial. *Nutr Res*, 66, 82-94.
73. Mik, E., Kovács, T., Seb, ., Tóth, J., Csonka, T., Ujlaki, G., et al. (2019). Microbiome—microbial metabolome—cancer cell interactions in breast cancer—familiar, but unexplored. *Cells*, 8(4), 293.