

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KANSERİN BESLENME EPİDEMİYOLOJİSİNE MOLEKÜLER
BİR BAKIŞ: DİYET FİBER, MİKRO-BESİN ALIMI VE KANSER
RİSKİ: META-META ANALİZİ İLE KAPSAMLI BİR
HARİTALAMA İNCELEMESİ**

Mehmet Emin ARAYICI
ORCID: 0000-0002-0492-5129

ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
Kanser Epidemiyolojisi Doktora Programı

DOKTORA TEZİ

İZMİR
EKİM 2023

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD-2019970242

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KANSERİN BESLENME EPİDEMİYOLOJİSİNE MOLEKÜLER
BİR BAKIŞ: DİYET FİBER, MİKRO-BESİN ALIMI VE KANSER
RİSKİ: META-META ANALİZİ İLE KAPSAMLI BİR
HARİTALAMA İNCELEMESİ**

**Mehmet Emin ARAYICI
ORCID: 0000-0002-0492-5129**

**ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
Kanser Epidemiyolojisi Doktora Programı
DOKTORA TEZİ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ
ORCID: 0000-0001-8503-061X**

**Bu tez çalışması 100/2000 YÖK Doktora Burs Programı ve TÜBİTAK 2211/A
Genel Yurt İçi Doktora Burs Programı kapsamında desteklenmiştir.**

**İZMİR
EKİM 2023**

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRLÜĞÜNE

ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum “Kanserin Beslenme Epidemiyolojisine Moleküler Bir Bakış: Diyet Fiber, Mikro-Besin Alımı ve Kanser Riski: Meta-Meta Analizi ile Kapsamlı Bir Haritalama İncelemesi” başlıklı doktora tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi halde doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Öğrencinin Adı-Soyadı: Mehmet Emin ARAYICI

Tarih: 09.10.2023

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, araştırılması, yürütülmesi ve oluşumunun her aşamasında ilgisini, bilgisini, desteğini ve yardımını esirgemeyen yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle bilimsel temeller ışığında derinlemesine analiz yapma yeteneği kazanmam için emek veren, bununla beraber yalnızca akademik değil aynı zamanda kişisel gelişimim için de önderlik eden Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Prevanatif Onkoloji ile Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Sn., Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ'a en iyi dileklerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında ve veri toplama aşamalarında desteğini, bilgisini ve tecrübesini tüm samimiyetiyle benimle paylaşan DEÜ Translasyonel Onkoloji Anabilim Dalı Başkanı Sn., Prof. Dr. Yasemin BAŞBINARA'a teşekkürlerimi iletiyorum.

DEÜ Translasyonel Onkoloji Ana Bilim dalı öğretim üyelerinden Sn., Doç. Dr. Gizem ÇALIBAŞI KOÇAL ve DEÜ Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sn., Prof. Dr. Ş. Reyhan Uçku'ya etkili geri dönüşleriyle araştırmamın kalitesini artırdıkları için teşekkürlerimi sunarım.

DEÜ Tıp Fakültesi ve Onkoloji Enstitüsü'ndeki tüm öğretim üyelerine bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaştıkları için teşekkürlerimi iletiyorum.

Son ve önemli olarak bu süreçte desteklerini hep üzerimde hissettiğim aileme ve özellikle eşim Klnk. Psk. Sema GÜLTEKİN ARAYICI'ya teşekkür ediyor ve tüm kalbimle şükranlarımı sunuyorum.

Doktora eğitim sürecimi, 100/2000 YÖK Doktora Burs Programı kapsamında destekleyen Yüksek Öğretim Kurumu (YÖK) ve 2211-A Genel Yurt İçi Doktora Burs Programı kapsamında destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK) teşekkür ederim.

Mehmet Emin ARAYICI

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ	I
ŞEKİLLER DİZİNİ	II
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kanser Epidemiyolojisi.....	3
2.2. Kanserde Beslenme Epidemiyolojisi	5
2.3. Diyet Lifi.....	8
2.4. Mikro Besinler	9
2.4.1. D Vitamini.....	9
2.4.2. E Vitamini	10
2.4.3. Beta (β)-Karoten	10
2.4.4. Selenyum.....	11
2.4.5. Likopen	12
2.4.6. Kurkumin	13
2.4.7. Çinko	13
2.4.8. Omega-3	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. Araştırmanın Tipi.....	16
3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı	16
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları	16
3.4. Çalışma Materyali	17
3.5. Araştırmanın Değişkenleri	17

3.6. Veri Toplama Araçları	17
3.7. Verilerin Değerlendirilmesi	19
3.7.1. Kalite Değerlendirmesi	19
3.7.2. İstatistiksel Analiz.....	20
3.7.3. Duyarlılık Analizi.....	21
3.7.4. Kümülatif Analiz.....	21
3.7.5. Literatür Haritalaması	21
3.8. Araştırmanın Sınırlılıkları	22
3.9. Etik Kurul Onayı	22
4. BULGULAR.....	23
4.1. Tarama Sonuçları	23
4.2. Kalite Değerlendirmesi	49
4.3. Meta-Meta-Analiz Sonuçları.....	50
4.3.1. Diyet Lifi.....	50
4.3.2. D Vitamini.....	53
4.3.3. E Vitamini	59
4.3.4. Beta (β)-Karoten	61
4.3.5. Selenyum.....	64
4.3.6. Likopen	67
4.3.7. Çinko	69
4.3.8. Omega-3	71
4.4. Literatür Haritalaması	74
5. TARTIŞMA	83
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	95
7. KAYNAKLAR.....	97
8. EKLER.....	116

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Dünya çapında en çok görülen 10 kanser ile erkekler ve kadınlar için tahmini insidans ve mortalite oranları (GLOBOCAN 2020, Sung ve ark.).....	4
Tablo 2. Araştırma planı.....	16
Tablo 3. Meta-meta analize dahil edilen diyet lifi ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR), tehlike oranları (HR) ve/veya risk oranları (RR).....	25
Tablo 4. Meta-meta analize dahil edilen vitamin D ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR), tehlike oranları (HR) ve/veya risk oranları (RR).....	28
Tablo 5. Meta-meta analize dahil edilen vitamin E ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR) ve/veya risk oranları (RR)	34
Tablo 6. Meta-meta analize dahil edilen beta-karoten ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR) ve/veya risk oranları (RR)	36
Tablo 7. Meta-meta analize dahil edilen selenyum maruziyeti ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR) ve/veya risk oranları (RR)	39
Tablo 8. Meta-meta analize dahil edilen likopen ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR) ve/veya risk oranları (RR)	42
Tablo 9. Meta-meta analize dahil edilen çinko ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR) ve/veya risk oranları (RR)	44
Tablo 10. Meta-meta analize dahil edilen omega-3 ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile tehlike oranları (HR) ve/veya risk oranları (RR)	46
Tablo 11. Meta-meta analize dahil edilen D vitamini ile ilgili araştırmaların alt grup analizleri	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. 2019'da 70 yaşın altındaki bireylerde kanserden kaynaklı ölüm sıralaması. Her bir sıralama grubunda temsil edilen ülke sayısı parantez içerisinde belirtilmiştir (Dünya Sağlık Örgütü, Sung ve ark.).....	3
Şekil 2. Tüm dünyada 2020'de tahmini yaşa göre standardize edilmiş ölüm oranları, tüm kanserler, her iki cinsiyet, her yaştan (Dünya Sağlık Örgütü).....	5
Şekil 3. Dahil edilen ve hariç tutulan araştırmaların seçim sürecini gösteren PRISMA akış şeması	19
Şekil 4. (a) Diyet lifi tüketimi (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği	51
Şekil 5. (a) Diyet lifi tüketimi (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili duyarlılık analizi ile (b) kümülatif analiz sonuçları.....	52
Şekil 6. (a) Diyet lifi tüketimi (düşük ve yüksek alım) ve kanser mortalitesi ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği	52
Şekil 7. (a) D vitamini alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği	54
Şekil 8. (a) D vitamini tüketimi (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili duyarlılık analizi ile (b) kümülatif analiz sonuçları.....	55
Şekil 9. (a) 25(OH)D vitamini seviyesi (düşük ve yüksek düzey) ve kanser riski ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği	55
Şekil 10. (a) 25(OH)D vitamini seviyesi (düşük ve yüksek düzey) ve kanser riski ile ilişkili duyarlılık analizi ile (b) kümülatif analiz sonuçları.....	56
Şekil 11. (a) 25(OH)D vitamini seviyesi (düşük ve yüksek düzey) ve kanser mortalitesi ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği	56
Şekil 12. (a) D vitamini alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser mortalitesi ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği	57

Şekil 13. (a) E vitamini alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği	59
Şekil 14. (a) E vitamini tüketimi (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili duyarlılık analizi ile (b) kümülatif analiz sonuçları	60
Şekil 15. (a) E vitamini alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser mortalitesi ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği	60
Şekil 16. (a) β -karoten alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği	62
Şekil 17. (a) β -karoten alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili duyarlılık analizi ile (b) kümülatif analiz sonuçları	63
Şekil 18. (a) β -karoten alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser mortalitesi ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği	63
Şekil 19. (a) Selenyum maruziyeti (düşük ve yüksek maruziyet) ve kanser riski ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği	65
Şekil 20. (a) Selenyum maruziyeti (düşük ve yüksek maruziyet) ve kanser riski ile ilişkili duyarlılık analizi ile (b) kümülatif analiz sonuçları	65
Şekil 21. (a) Selenyum maruziyeti (düşük ve yüksek maruziyet) ve kanser mortalitesi ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği	66
Şekil 22. (a) Likopen alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği	68
Şekil 23. (a) Likopen alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili duyarlılık analizi ile (b) kümülatif analiz sonuçları	68
Şekil 24. (a) Likopen alımı (düşük ve yüksek alım) ve prostat kanseri riski ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği	69
Şekil 25. (a) Çinko alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği	70
Şekil 26. (a) Çinko alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili duyarlılık analizi ile (b) kümülatif analiz sonuçları	70

Şekil 27. (a) Omega-3 alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği	72
Şekil 28. (a) Omega-3 alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili duyarlılık analizi ile (b) kümülatif analiz sonuçları	72
Şekil 29. (a) Omega-3 alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser mortalitesi ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği	73
Şekil 30. Diyet lifi ile ilişkili çalışmaların yayın yılları, dahil edilen çalışma sayıları ve örneklem büyüklüklerini gösteren balon grafiği (balon boyutu örneklem büyüklüğünü göstermektedir)	75
Şekil 31. D vitamini ile ilişkili çalışmaların yayın yılları, dahil edilen çalışma sayıları ve örneklem büyüklüklerini gösteren balon grafiği (balon boyutu örneklem büyüklüğünü göstermektedir)	76
Şekil 32. E vitamini ile ilişkili çalışmaların yayın yılları, dahil edilen çalışma sayıları ve örneklem büyüklüklerini gösteren balon grafiği (balon boyutu örneklem büyüklüğünü göstermektedir)	77
Şekil 33. β -karoten ile ilişkili çalışmaların yayın yılları, dahil edilen çalışma sayıları ve örneklem büyüklüklerini gösteren balon grafiği (balon boyutu örneklem büyüklüğünü göstermektedir)	78
Şekil 34. Selenyum maruziyeti ile ilişkili çalışmaların yayın yılları, dahil edilen çalışma sayıları ve örneklem büyüklüklerini gösteren balon grafiği (balon boyutu örneklem büyüklüğünü göstermektedir, *en az örneklem büyüklüğü).....	79
Şekil 35. Likopen ile ilişkili çalışmaların yayın yılları, dahil edilen çalışma sayıları ve örneklem büyüklüklerini gösteren balon grafiği (balon boyutu örneklem büyüklüğünü göstermektedir)	80
Şekil 36. Çinko ile ilişkili çalışmaların yayın yılları, dahil edilen çalışma sayıları ve örneklem büyüklüklerini gösteren balon grafiği (balon boyutu örneklem büyüklüğünü göstermektedir)	81

Şekil 37. Omega-3 ile ilişkili çalışmaların yayın yılları, dahil edilen çalışma sayıları ve örneklem büyüklüklerini gösteren balon grafiği (balon boyutu örneklem büyüklüğünü göstermektedir) 82



KISALTMALAR

%: Yüzde

ω -3: Omega-3

ω -6: Omega-6

25(OH)D: 25-hidroksivitamin D

AACC: American Association of Cereal Chemists (Amerikan Tahıl Kimyagerleri Derneği)

ALA: Alfa (α) -linolenik asit

AMSTAR: A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews (SistematiK İncelemeleri Değerlendirmek İçin Bir Ölçüm Aracı)

ATBC: The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study (Alfa-Tokoferol, Beta-Karoten Kanseri Önleme Çalışması)

CI: Confidence interval (güven aralığı)

DHA: Dokosaheksaenoik asit

DPA: Dokosapentaenoik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EPA: Eikosapentaenoik asit

EPIC: Avrupa Kanseri ve Beslenme Prospektif Araştırması

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GLOBOCAN: Global Cancer Observatory (Küresel Kanseri Gözlemevi)

HR: Tehlike oranı

IARC: Uluslararası Kanseri Araştırmaları Ajansı

MOOSE Metaanalysis of Observational Studies in Epidemiology

NAYKH: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

OR: Olasılık oranı

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PUFA: Çoklu doymamış yağ asitleri

RCT: Randomize kontrollü çalışmalar

RR: Risk oranı

TNF- α : Tümör nekroz faktörü alfa

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

VKİ: Vücut kütle indeksi

KANSERİN BESLENME EPİDEMİYOLOJİSİNE MOLEKÜLER BİR BAKIŞ: DİYET FİBER, MİKRO-BESİN ALIMI VE KANSER RİSKİ: META- META ANALİZİ İLE KAPSAMLI BİR HARİTALAMA İNCELEMESİ

Doktora Tezi

Mehmet Emin ARAYICI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Onkoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Gözlemsel ve randomize kontrollü çalışmaların (RCT) meta-analizlerinde diyet lifi ve mikro besinler ile kanser riski / mortalitesi arasındaki ilişkiler değerlendirilmiş ve tutarsız sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmada, diyet lifi ve bazı temel mikro besin bileşenlerinin kanser riski üzerine etkilerinin, bu alandaki mevcut kanıtların ve bu kanıtların yanlışlıklarının meta-meta-analiz ve haritalama yöntemiyle değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu sistematik meta-meta-analizin tasarımı, analizi ve raporlanması sırasında PRISMA ve MOOSE yönergeleri yakından takip edilmiştir. Havuzlanmış etki büyüklükleri (ES), olasılık oranları (OR) ve / veya risk oranları (RR) %95 güven aralığında (CI) hesaplanmıştır. Olası yayın yanlışlığı, Egger'in lineer regresyon testi, huni grafiğinin şematik değerlendirmesi ile Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon testleri kullanılarak incelenmiştir.

Dahil edilme / hariç tutma kriterlerini karşılayan toplam 120 meta-analizden 189 rapor bu çalışmaya dahil edilmiştir. Meta-meta-analiz sonuçlarına göre daha yüksek diyet lifi tüketimi (OR = 0.77, %95 CI: 0.72-0.82, $p < 0.001$), daha yüksek 25(OH)D düzeyleri (OR = 0.80, %95 CI: 0.72-0.89, $p < 0.001$), daha yüksek selenyum maruziyeti (OR = 0.78, %95 CI: 0.72-0.85, $p < 0.001$), daha yüksek likopen alımı (OR = 0.92, %95 CI: 0.89-0.94, $p < 0.001$) ve daha yüksek çinko alımı (OR = 0.92, %95 CI: 0.87-0.98, $p = 0.005$) daha düşük kanser riski; daha yüksek diyet lifi tüketimi (RR = 0.83, %95 CI: 0.78-0.90, $p < 0.001$), daha yüksek 25(OH)D düzeyleri (RR = 0.67, %95 CI: 0.58-0.78, $p < 0.001$) ve daha yüksek selenyum maruziyeti (RR = 0.88, %95 CI: 0.83-0.94, $p < 0.001$) daha düşük mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Daha yüksek beta-karoten alımı (OR = 1.02, %95 CI: 0.92-1.12, $p = 0.733$) ve daha yüksek omega-3 alımı ile kanser riski (OR = 0.98, %95 CI: 0.96-1.01, $p = 0.178$) arasında dikkate değer bir ilişki gözlemlenmemiştir.

Tüm bulgular birlikte ele alındığında, diyet lifi ve mikro besinler kanser riski ve mortalitesi açısından önemli faydalar sağlayabilir. Ancak bu bileşenlerin kanser türleri ve mikro besin tipleri açısından dikkatli değerlendirilmesi kritiktir.

Anahtar Sözcükler: kanser, diyet lifi, mikro besinler, meta-meta-analiz

Tezin sayfa adedi: 144

Danışman: Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ

A MOLECULAR OVERVIEW OF THE NUTRITIONAL EPIDEMIOLOGY OF CANCER: DIETARY FIBER, MICRONUTRIENT INTAKE, AND CANCER RISK: A COMPREHENSIVE MAPPING REVIEW WITH META-META ANALYSIS

PhD Thesis

Mehmet Emin ARAYICI

DOKUZ EYLÜL UNIVERSITY INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

Department of Oncology

ABSTRACT

Meta-analyses of observational and randomized controlled trials (RCTs) evaluated associations between dietary fiber and micronutrients and cancer risk / mortality. Inconsistent results have been reported in these studies. In this paper, it was aimed to evaluate the effects of dietary fiber and some essential micronutrient components on cancer risk, as well as the existing evidence in this area and the biases of this evidence by meta-meta-analysis and mapping method.

The PRISMA and MOOSE guidelines were closely followed during the design, analysis, and reporting of this meta-meta-analysis. Pooled effect sizes (ES), odds ratios (ORs), and/or risk ratios (RRs) were calculated at a 95% confidence interval (CI). Egger's linear regression test, schematic illustrations of funnel plots, and Begg and Mazumdar's rank correlation tests were used to quantify the possibility of publication bias.

A total of 189 reports from 120 meta-analyses fulfilling the inclusion / exclusion criteria were included in this paper. According to meta-meta-analysis results, higher dietary fiber consumption (OR = 0.77, 95% CI: 0.72-0.82, $p < 0.001$), higher 25(OH)D levels (OR = 0.80, 95% CI: 0.72-0.89), $p < 0.001$), higher selenium exposure (OR = 0.78, 95% CI: 0.72-0.85, $p < 0.001$), higher lycopene intake (OR = 0.92, 95% CI: 0.89-0.94, $p < 0.001$) and higher zinc intake (OR = 0.92, 95% CI: 0.87-0.98, $p = 0.005$) lower cancer risk; higher dietary fiber consumption (RR = 0.83, 95% CI: 0.78-0.90, $p < 0.001$), higher 25(OH)D levels (RR = 0.67, 95% CI: 0.58-0.78, $p < 0.001$), and higher selenium exposure (RR = 0.88, 95% CI: 0.83-0.94, $p < 0.001$) were associated with lower mortality. No significant association was observed between higher beta-carotene intake and cancer risk (OR = 1.02, 95% CI: 0.92-1.12, $p = 0.733$), and higher omega-3 intake and cancer risk (OR = 0.98, 95% CI: 0.96-1.01, $p = 0.178$).

Taken together, dietary fiber and micronutrients may provide significant benefits in terms of cancer risk and mortality. However, careful evaluation of these components regarding cancer and micronutrient types is crucial.

Keywords: cancer, dietary fiber, micronutrients, meta-meta-analysis

Number of pages: 144

Advisor: Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Düzensiz hücre büyümesi ve kontrolsüz hücre döngüsü gibi bir dizi bozukluğu bir arada içeren kanser, ülkelerin insani gelişme seviyesinden bağımsız olarak dünya çapında hala önde gelen ölüm nedenlerinden biridir (1-3). GLOBOCAN (Global Cancer Observatory-Küresel Kanser Gözlemevi) verilerine göre 2020 yılında dünya çapında yaklaşık 19,3 milyon yeni kanser vakası bildirilmiş ve 10 milyon kanser kaynaklı ölüm raporlanmıştır (2, 3). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2019 yılı verilerine göre, kanser dünya çapındaki ülkelerin yarısından fazlasında (183 ülkenin 112'sinde) 70 yaş altı bireylerde birinci veya ikinci ölüm nedeni, diğer ülkelerde ise üçüncü veya dördüncü ölüm nedeni olarak yer almaktadır (2, 4).

Kanser, etiyolojisinde hem genetik hem de çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşimi olan çok faktörlü bir hastalık olarak ele alınırsa, kanserin yatkınlığı, gelişimi ve prognozu açısından bir dizi yönün araştırılması ve analiz edilmesi gerekir. Kanser risk değerlendirmesindeki açık olmayan rolü nedeniyle onkolojik alanda artan ilgi gören bu çok boyutlu faktörlerden biri beslenme ve diyet (5-8). Dahası, çalışmalar ilerledikçe, beslenme ve hastalıkların altında yatan moleküler değişimler arasında daha net bir bağlantı belirlenebilir ve ölçülebilir hale gelmektedir (5-12).

Bilimsel literatürdeki kanıtlarla birlikte kanser gelişimi üzerinde inhibe edici etkisi olabilecek besinlerin listesi oldukça geniştir (13-30). Bu besinlerin başında kanserden koruyucu etkileri üzerine yapılmış birçok araştırmanın ve meta-analizin olduğu diyet lifi (12, 29, 30) ve mikro besinler (D vitamini, E vitamini, beta (β)-karoten, selenyum, likopen, kurkumin, çinko ve omega 3) gelmektedir (13-28). Yetersiz diyet lifi alımı ve mikro besin eksiklikleri, temel olarak, başta kanser olmak üzere kötü huylu hastalıkların oluşması ve seyri üzerinde olumsuz etkilere sahiptir, çünkü bağışıklık yeterliliğini bozar, komplikasyon riskini artırır ve bireylerin fiziksel ve zihinsel yaşam kalitesini etkiler (12-33). Yapılan araştırmalarda hem kanserin önlenmesinde hem de kanserli hastaların yaşam kalitesinin ve prognozunun iyileştirilmesinde diyet lifi ve mikro besinlerin öneminin altı çizilmiştir (12-33).

Diyet lifi ve temel mikro besinlerin kanser inhibisyonu üzerine etkisi ile ilişkili olarak bir dizi meta-analiz yayımlanmıştır (8, 10, 12, 17, 20, 22, 29, 30). Diyet lifi ve mikro besinler ile ilgili gerçekleştirilmiş olan meta-analizler kanıt düzeyi açısından

oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu anlamda, yapılan bu çalışmaların bir sonucu olarak tekli meta-analizden çoklu meta-analizlere geçiş süreci ortaya çıkmıştır (34). Çünkü yayımlanmış meta-analizlerin sayısında dikkate değer bir artış söz konusudur. Dolayısıyla yayımlanmış ve literatürde yer alan meta-analizlerin kanıt düzeylerinin tekrar incelenmesi, artırılmış güç ve örneklem büyüklüğü açısından meta-meta-analiz yöntemiyle tekrar değerlendirilmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır.

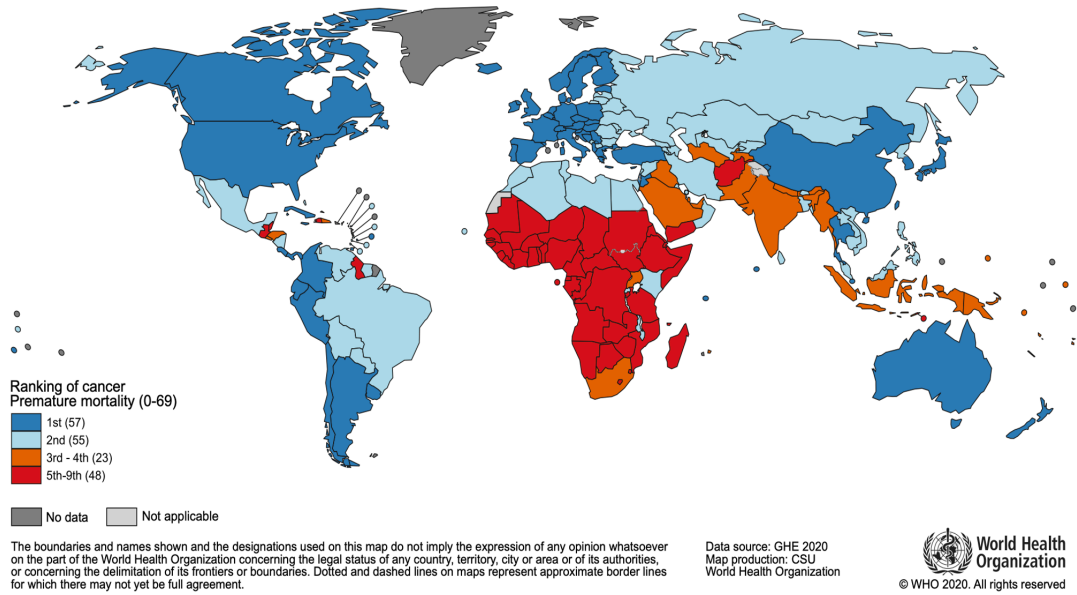
Bir meta-meta-analiz, çoklu meta-analizlerin bir meta-analizidir. Orijinal meta-analizlerin sonuçları artırılmış güç ve örneklem büyüklüğüyle yeniden değerlendirilmek amacıyla birleştirilir. Dolayısıyla bu yeni çalışma türü meta-epidemiolojik çalışma olarak adlandırılır (35). Birincil olarak, orijinal meta-analizlerin sonuçları zaman zaman artırılmış güçle yeniden değerlendirilmesi amacıyla birleştirilir. İkincil olarak, meta-analizlerin meta-analizleri bazen meta-öğrenme amacıyla gerçekleştirilir. Meta-analitik düşünme ve meta-öğrenme yeni alanlardır (34, 35).

Bu araştırmanın amacı, diyet lifi ile vitamin D, vitamin E, çinko, selenyum, omega-3, beta-karoten ve likopen gibi bazı temel mikro besin bileşenlerinin kanser riski ve mortalitesi üzerindeki etkilerini, bu alandaki mevcut kanıtları ve bu kanıtların yanlılıklarını meta-meta analiz ve haritalama yöntemiyle değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser Epidemiyolojisi

DSÖ verilerine göre 2020'de dünya çapında yaklaşık 19,3 milyon yeni kanser vakası ve tahmini 10 milyon kanserden kaynaklı ölüm raporlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2019 yılı verileri değerlendirildiğinde, kanser dünya çapındaki ülkelerin yarısından fazlasında (183 ülkenin 112'sinde) 70 yaş altı bireylerde birinci veya ikinci ölüm nedeni, diğer ülkelerde ise üçüncü veya dördüncü ölüm nedeni olarak yer almaktadır (Şekil 1) (2, 4). Tüm cinsiyetler bir arada değerlendirildiğinde 2020 yılı itibarıyla toplam vakaların yaklaşık %60'ının küresel nüfusun %59,5'inin ikamet ettiği Asya'da meydana geleceği tahmin edilmektedir. Avrupa ise küresel nüfusun %9,7'sini temsil etmesine karşın, toplam kanser vakalarının yaklaşık dörtte birini (%22,8) ve kanserden kaynaklı ölümlerin ise yaklaşık beşte birini (%19,6) oluşturmaktadır (2, 3).



Şekil 1. 2019'da 70 yaşın altındaki bireylerde kanserden kaynaklı ölüm sıralaması. Her bir sıralama grubunda temsil edilen ülke sayısı parantez içerisinde belirtilmiştir (Dünya Sağlık Örgütü, Sung ve ark.)

GLOBOCAN'a göre dünya çapında erkekler ve kadınlarda ilk 10 kanser türü için tahmini insidans oranları ve ölümler Tablo 1'e dahil edilmiştir. Her iki cinsiyet

için bir arada, ilk 10 kanser türü, yeni teşhis edilen kanser olgularının yaklaşık %60'ından ve kanser kaynaklı ölümlerin yaklaşık %65'inden sorumludur. Kadın meme kanseri toplam vakaların %11,7'si (yaklaşık 2.3 milyon olgu) ile en sık teşhis edilen kanserdir. Bunu akciğer (%11,4), kolorektal (%9,8), prostat (%7,3) ve mide (%5,6) kanserleri izlemektedir. Mortalite oranları incelendiğinde ise akciğer kanserinin kanser kaynaklı ölümlerinin önde gelen nedeni olduğu görülmektedir (kansere kaynaklı ölümlerin yaklaşık %18,0'i). Bunu kolorektal (%9,4), karaciğer (%8,3), mide (%7,7) ve kadın meme (%6,9) kanserleri izlemektedir (2, 3).

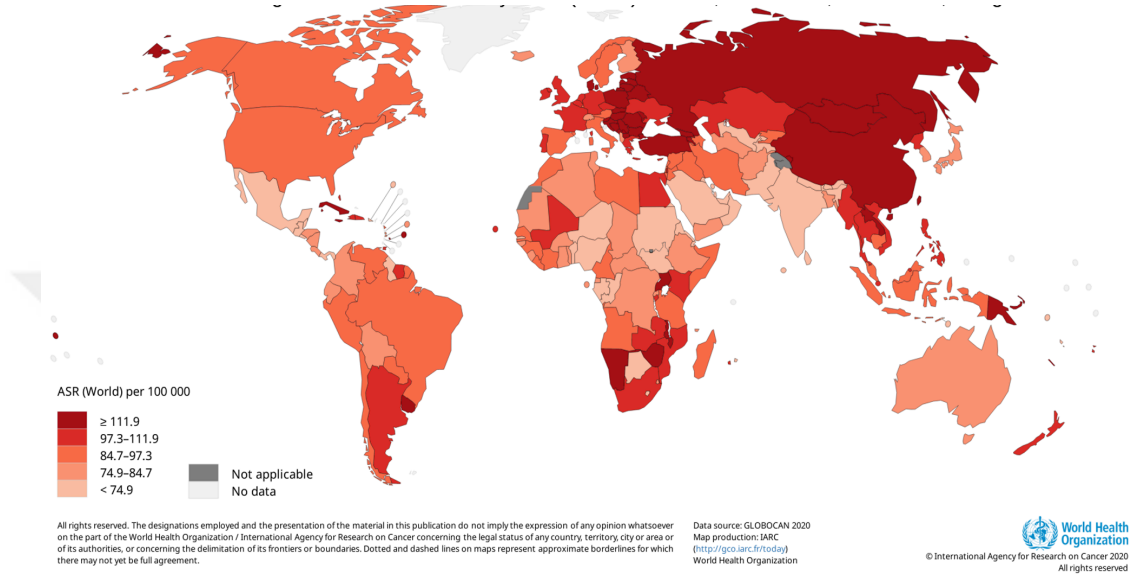
Akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türüdür ve kanserden kaynaklı ölümlerin önde gelen nedenidir, bunu insidans açısından prostat ve kolorektal kanser, mortalite açısından karaciğer ve kolorektal kanser izlemektedir (2, 3, 36). Kadınlarda ise meme kanseri en sık teşhis edilen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen sebebidir. İnsidans açısından kolorektal ve akciğer kanseri hemen ardından gelirken, ölüm oranı açısından ise akciğer ve kolorektal kanser bunu takip etmektedir (2, 3, 36).

Tablo 1. Dünya çapında en çok görülen 10 kanser ile erkekler ve kadınlar için tahmini insidans ve mortalite oranları (GLOBOCAN 2020, Sung ve ark.)

Kanser türü	Yeni vakalar (%)	Yeni ölümler (%)
Kadın meme kanseri	2.261.419 (11,7)	684.996 (6,9)
Akciğer kanseri	2.206.771 (11,4)	1.796.144 (18,0)
Prostat kanseri	1.414.259 (7,3)	375.304 (3,8)
Melanom dışı deri kanseri*	1.198.073 (6,2)	63.731 (0,6)
Kolon kanseri	1.148.515 (6,0)	576.858 (5,8)
Mide kanseri	1.089.103 (5,6)	768.793 (7,7)
Karaciğer kanseri	905.677 (4,7)	830.180 (8,3)
Rektum kanseri	732.210 (3,8)	339.022 (3,4)
Rahim ağzı (serviks) kanseri	604.127 (3,1)	341.831 (3,4)
Özafagus kanseri	604.100 (3,1)	544.076 (5,5)
Diğer kanserler	7.128.535 (40,1)	3.637.198 (36,6)

*Yeni vakalar bazal hücreli karsinomu hariç tutarken, ölümler tüm melanom dışı cilt kanseri türlerini içermektedir.

Ülkemizde TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu) verilerine göre kanser kaynaklı ölümler dolaşım sistemi hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almıştır. Yaklaşık her beş ölümden biri (%18.4) kanserden kaynaklanmaktadır (37, 38). GLOBOCAN 2020 verilerine göre Türkiye’de yaşa göre standardize edilmiş tahmini mortalite oranı 100.000’de 120.4’tür (Şekil 2).



Şekil 2. Tüm dünyada 2020'de tahmini yaşa göre standardize edilmiş ölüm oranları, tüm kanserler, her iki cinsiyet, her yaştan (Dünya Sağlık Örgütü)

2017 yılı Türkiye kanser istatistiklerine göre erkeklerde en sık görülen kanserlerin başında trakea, bronş, akciğer kanserleri gelirken ikinci ve üçüncü sırada ise sırasıyla prostat ve kolorektal kanserleri gelmektedir (37). Kadınlarda ise en sık görülen kanser meme kanseri olup, bunu sırasıyla tiroid ve kolorektal kanserleri izlemektedir (37).

2.2. Kanserde Beslenme Epidemiyolojisi

Beslenme ile hastalıklar arasında kesin bir ilişki kurmak için çeşitli çalışma tasarımlarından elde edilen kanıtlar son derece önemli ve gereklidir. Temel biyokimya ve fizyoloji, in-vitro (hücre kültürü) deneyler, in-vivo (hayvan çalışmaları) araştırmalar ve insan metabolik çalışmaları karsinogenezde belirli diyet faktörlerinin rolünü belirlemek amacıyla uygun veri ve bilgi sağlar. Bununla birlikte, bu çalışmalar, belirli bir diyet faktörünün insanlarda kansere neden olacağını ya da kanseri

önleyeceğini kanıtlamak açısından yetersizdir. Kanıt, yalnızca insan çalışmaları, gözlemsel çalışmalar, tercihen randomize kontrollü araştırmalar (RCT) ve bu çalışmaların birleştirilmesiyle oluşan meta-analizler aracılığı ile oluşturulabilir. Ancak, bu tür denemeler her zaman mümkün olmayabilir ve bu alandaki en büyük zorlukların başında uzun vadeli çalışmaların getirdiği yüksek maliyet gelmektedir. Dolayısıyla belirli beslenme ve diyet faktörleri ile kanser arasındaki ilişki için mevcut kanıtların çoğunluğu, gözlemsel beslenmeye dayalı epidemiyolojik araştırmalardan toplanmıştır (39-41).

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik araştırmalar, kanser oranlarının popülasyonlar arasında büyük farklılıklar gösterdiğini doğrulamıştır (42). Yürütülen bu çalışmalarda birçok kanser türü ile diyet faktörleri arasındaki güçlü ilişkilerin varlığına dikkat çekilmiştir (42-46). Örneğin aşırı kırmızı et ve işlenmiş et tüketimine sahip ve sağlıklı beslenmenin saptandığı bölgelerde kolorektal kanser oranlarında kayda değer bir artış gözlemlenmiştir (42). Ayrıca yapılan çalışmalar diyetin manipüle edilmesiyle kanser insidans ve mortalite oranlarının değiştirilebileceğine yönelik önemli kanıtlar sağlamıştır (43-46).

Çeşitli coğrafyalarda yürütülen çalışmalarda tuzlanmış balık ve salamura yiyecekler gibi aşırı tuzlu besinler tüketmenin artmış mide kanseri riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (47). Mide kanseri riskinin azaltılması amacıyla meyve ve sebzelerden zengin besinler tüketilmesi önerilmektedir (42, 48). Yapılan araştırmalarda, β karoten, selenyum ve α -tokoferol takviyesi ile mide kanseri ölümlerinde dikkate değer bir azalma olduğu raporlanırken, C vitamini, β karoten takviyelerinin kullanılmasıyla prekanseröz lezyonlarda da gerileme olduğu bildirilmiştir (49, 50).

Birincil çalışmaların raporları, işlenmiş et tüketiminin kolorektal kanser riskini artırdığına yönelik kanıt sağlamıştır (51, 52). Bir meta-analizde ise yüksek miktarda tam tahıl, sebze, meyve ve süt ürünleri ve düşük miktarda kırmızı et ve işlenmiş et alımı ile karakterize edilen bir diyetin, daha düşük kolorektal kanser riski ile ilişkili olduğunun altı çizilmiştir (53). Arayıcı ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir meta-analizde ise hem çözünebilir hem de çözünemeyen diyet lifi tüketiminin azalmış kolorektal kanser riski ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (12). Başka bir çalışmada ise

dolaşımdaki daha yüksek D vitamini konsantrasyonlarının daha düşük bir riskle ilişkili olduğu doğrulanmıştır (54).

Epidemiyolojik araştırmaların sonuçları, beslenme alışkanlıkları ile karaciğer kanseri arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (55, 56). Zhao ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada daha yüksek toplam sebze tüketimi doğrudan doğruya daha düşük karaciğer kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (HR = 0.72, %95 CI: 0.59-0.89; $p < 0.001$). Botanik gruplar daha alt sınıflara ayrıldığında ise gözlemlenen bu ters ilişkinin esas olarak yüksek oranda anti-oksidan ve mikro besinler içeren marul ve turpgiller familyası (brokoli, karnabahar, lahana, vb.) tarafından yönlendirildiği sonucuna ulaşılmıştır (55). Geniş bir katılımcıyı içeren UK (Birleşik Krallık) Biobank veri tabanından alınan verilerin analiz edildiği ve toplam 372.492 kişinin dahil edildiği başka bir çalışmada ise gıda sıklığı anketindeki veriler kullanılmıştır (56). Bu araştırmada daha yüksek kırmızı et tüketimi ve daha az meyve, tahıl, çay ve diyet lifi tüketiminin, daha yüksek NAYKH (Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı), siroz ve karaciğer kanseri riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu raporlanmıştır (56).

Akciğer kanseri ve beslenme üzerine yapılan prospektif araştırmalarda meyve ve sebzelerden daha yüksek diyetlerin sigara içenlerde biraz daha düşük akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğu öne sürülmüş, tütün tüketimi olmayanlarda ise böyle ilişkinin söz konusu olmadığı bildirilmiştir (57, 58). Akciğer kanserini önlemek için β karoten veya retinol takviyelerini değerlendiren araştırmalarda ise müdahale grubundaki katılımcılarda beklenmedik bir şekilde daha yüksek bir akciğer kanseri riskinin altı çizilmiştir (59, 60).

Bir olgu-kontrol çalışması meme kanserli hastalarda sağlıklı kadınlara oranla daha düşük ω -3/ ω -6 (omega-3/omega-6) oranı ve daha yüksek toplam diyet yağ alımı bildirmiştir. Toplam diyet yağ alımının da doğrudan meme kanseri riski ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (61). Tanıdan sonra ortalama 8,6 yıl takip edilen 13.270 meme kanseri vakasının dahil edildiği bir kohort çalışmasında, diyabet riskini azaltan diyet skoruna daha yüksek bağlılık, daha düşük genel mortalite ile ilişkilendirilmiştir (HR = 0.92, %95 CI: 0.87-0.96). Pro-inflamatuar diyetlere daha fazla bağlılık ise %6 daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir (62). Yakın zamanda yayımlanmış olan ve arama kriterlerini karşılayan 15 kohort çalışması ve 34 olgu-kontrol çalışmasından verilerin toplandığı bir meta-analizde ise yüksek miktarda meyve, sebze, soya proteini

ve soya izoflavon alımının meme kanseri riskini önemli ölçüde azalttığı, yüksek alkol alımının ise riski önemli ölçüde artırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Çalışma sağlıklı beslenme kalıplarına bağlılığın meme kanseri riskini artırabileceğine yönelik kanıt sağlamıştır (63).

Prostat kanseri ile ilişkili olarak domateslerden elde edilen likopen tüketimi daha düşük kanser riskiyle ilişkilendirilmiştir. Ancak bu alandaki veriler çelişkilidir (64). Bazı çalışmalar, β karoten, D vitamini, E vitamini ve selenyum gibi diğer mikro besinlerin daha yüksek seviyeleri ile riskin azaltılabileceğini göstermiştir. Buna rağmen denemelerden ve mendel randomizasyon analizlerini içeren çalışmalardan elde edilen bulguların genel olarak geçersiz veya sonuçsuz olduğu gözlemlenmiştir (42, 64, 65). Bununla birlikte yapılan deneysel ve gözlemsel çalışmalarda doymuş ve trans yağ asitleri içeren bazı besinlerin ve gıda ürünlerinin tüketimi, prostat hormon regülasyonunun bozulmasına, oksidatif stres ve inflamasyonun indüklenmesine ve büyüme faktörü sinyalinin ve lipid metabolizmasının değişmesine yol açabileceği ve bunların tümünün prostat karsinogenezine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Öte yandan sağlıklı sebzeler, meyveler, balık ve tam tahıllı ürünlerin yüksek tüketiminin koruyucu ve/veya tedavi edici etkiler gösterebileceği raporlanmıştır. Bu çalışmalarda, flavonoidler, stilbenler ve likopen gibi fonksiyonel özellikleri olan belirli bileşenlerin kendilerine özel biyoaktif fonksiyonları sayesinde prostat kanserine karşı koruyucu bir rol oynayabileceği vurgulanmıştır (66, 67).

2.3. Diyet Lifi

Günlük beslenmede diyet lifi sağlıklı bir diyet için temel bileşenlerden birisi olarak sınıflandırılmaktadır (30). Diyet lifinin insan vücudu için faydaları metabolik sağlık açısından son derece önemlidir (68).

AACC'ye (American Association of Cereal Chemists-Amerikan Tahıl Kimyagerleri Derneği) göre diyet lifi, “insan ince bağırsağında sindirim ve emilimin yanı sıra kalın bağırsakta tam veya kısmi fermentasyona dirençli yenilebilir bitki parçaları veya karbonhidrat analogları” olarak tanımlanmıştır (69). Diyet lifi intestinal sistemdeki özellikleri ve suda çözünürlüğüne göre çözünür diyet lifi ve çözünmez diyet lifi olarak iki ayrı grupta sınıflandırılmaktadır (12, 69, 70). Çoğunluğu meyve ve sebzelerden oluşan besin grupları çözünür diyet lifi için kaynak sağlarken, tam tahıllar

ve tahıl kaynaklı ürünler çözünmez diyet lifi için besinsel kaynak oluşturmaktadır (12, 68, 71).

Yapılan çalışmalar ve meta-analizlerde, daha yüksek diyet lifi tüketimi, özellikle gastrointestinal tümörlerde (kolon kanseri, rektal kanserler ve kolorektal karsinoma) ve pankreatik karsinomda daha düşük neoplazm gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir (12, 30, 72, 73). Batı beslenme tarzında çoğu diyet örüntüsü lif açısından fakirdir. Hem çözünebilir hem de çözünemeyen diyet lifi tüketimi bağırsak mikrobiyotası, iştahın düzenlenmesi, metabolik süreçler, kronik inflamatuvar yollar, intestinal sistem sağlığı ve bağırsak hareketliliği açısından son derece önemlidir. Kolorektal ve pankreatik kanser riskinin de dahil olduğu çeşitli malign lezyonların oluşma riski ve mortalite ile de doğrudan ilişkilidir. Diyet lifinin sağlık yararları metabolizmanın her adımında elzem işlevleri dolayısıyla dikkate değerdir (68-73).

2.4. Mikro Besinler

Kansere ilişkin yürütülmüş olan epidemiyolojik araştırmalarda, mikro besinlerin kanser gelişiminin çeşitli aşamalarıyla ilişkili moleküler olayları ve sinyal yollarını engellediği bildirilmiş ve çeşitli kanser türlerinin riskinde ve/veya ilerlemesinde koruyucu rollerine yönelik sonuçlar rapor edilmiştir (74-76). D vitamini, E vitamini ve β -karoten gibi vitamin ve bileşenlerin yanı sıra selenyum, likopen, çinko ve omega-3 gibi diyet mikro besinlerinin kanser inhibisyonuna ve kemoprevansiyonu açısından antitümöral, antienflamatuvar ve antioksidan aktivite gösterdiğine dair literatürde yeterli kanıt vardır (23-26, 74-77).

2.4.1. D Vitamini

D vitamini, insan metabolizmasındaki biyolojik süreçlerde önemli görevler üstlenen bir vitamin olarak tanımlanırken aynı zamanda katalitik aktiviteye sahip bir bileşen olarak karakterize edilir. Ancak metabolizmada üstlendiği kritik roller ve etki mekanizmaları dolayısıyla bir pro-hormon olarak da nitelendirilmektedir (75, 78, 79).

D vitamini ile ilgili yapılmış olan gözlemsel epidemiyolojik bazı çalışmalarda, D vitamini ile kanser riski ve mortalitesi arasındaki ters ilişkiler bildirilmiş ve kanser oluşumuna yönelik önleyici bir rol üstlendiği vurgulanmıştır. Özellikle dolaşımdaki 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) seviyesi daha yüksek olan kanser hastalarının daha

olumlu sonuçlara sahip olduğunun altı çizilmiştir (80, 81, 84). RCT temelinde gerçekleştirilen ve D vitamini takviyelerinin kanser üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçlayan bazı meta-analizlerde (82, 83) ise D vitaminin kanser mortalitesi üzerinde önemli ölçüde faydalar sağladığı buna rağmen kanser riski açısından bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (81).

D vitamini takviyesi ve 25(OH)D konsantrasyonlarının kanserden önleyici etkilerine yönelik yaş, beden kütle indeksi (BMI), diyet, etnik köken, coğrafi konum gibi çevresel ve değiştirilebilir unsurların da incelenmesi ve değerlendirilmesi kritik ve önemlidir (84).

2.4.2. E Vitamini

E vitamini, önemli mekanizmalardan birisi olan malign hücrelerin tümör dormansisinden kurtulmasını sağlayan ve hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilen anti-kanser özelliklere sahip bir mikro besin maddesi olarak nitelendirilmektedir (85-87). Kemoterapi ve radyoterapi de dahil olmak çeşitli tedavi yöntemleri ile birlikte ya da tek başına verilen E (α - tokoferol süksinat) vitamininin antitümör bir ajan olarak hareket ettiği ve malign hücrelerde büyüme açısından inhibe edici özellikler gösterdiği bildirilmiştir (87).

Akciğer kanseri özelinde ise E vitamini, β -karoten ve A vitamini gibi unsurların yanı sıra çeşitli kaynaklardan daha yüksek miktarlarda antioksidan alımının akciğer kanseri riskini azalttığına yönelik sonuçlar raporlanmıştır (88). Öte yandan diğer vitaminler ve fitokimyasallar ile birlikte E vitamini gibi antioksidan ve antitümör özelliklere sahip bileşenler, serbest radikallerle savaşma ve oksidasyonu önleme marifetiyle kanser riskinde önemli düzeyde bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (88, 89).

2.4.3. Beta (β)-Karoten

Çoğu meyve ve sebzeden elde edilen ve A vitamini prekürsörü olan β -karoten iyi bilinen ve güçlü bir biyolojik antioksidandır. Mevcut çalışmalar, β -karotenin çeşitli moleküler mekanizmalar aracılığı ile antikanser etkileri ve olumlu sağlık sonuçları olduğunu göstermiştir. Birincil çalışmalarda β -karoteninin hormon ve büyüme faktörü sinyalizasyonunun modülasyonunda etkili olabileceği, hücre döngüsünün

düzenlenmesine katkıda bulunabileceği ve apoptoz ile otofajiye bağlı hücre ölümünü indükleyebileceği bildirilmektedir (90-92).

Bazı çalışmalarda ise β -karotenin kanser üzerindeki etkilerine ilişkin sonuçların tutarsız olduğu bildirilmiştir. Finlandiya'da yürütülen randomize, çift-kör bir deneme olan ve 50-69 yaş arası 29.133 sigara içen erkeğin dahil edildiği ATBC (The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention) çalışmasında araştırmacılar, β -karoten takviyesinin sigara içenlerde akciğer kanseri riskini artırdığını bildirmişlerdir (93). Sekiz farklı RKÇ'nin sonuçlarını raporlayan ve 391 ile 39.876 katılımcı arasında değişen örneklem büyüklüklerini içeren toplam 18 uygun çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde ise β -karoten alımı ile kanser riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (RR = 1.02, %95 CI: 0.99-1.05, $p > 0.05$) (94). Zhang ve ark. (94) tarafından gerçekleştirilen yakın tarihli bu meta-analizde de ATBC çalışmasına (93) benzer şekilde özellikle sigara içen kişiler için ek β -karoten takviyesinin akciğer kanseri üzerinde potansiyel olarak zararlı etkileri olabileceği raporlanmıştır (94).

2.4.4. Selenyum

Selenyum ondokuzuncu yüzyılın ilk çeyreğinde Jöns Jacob Berzelius tarafından keşfedilmiş ve oksijen, kükürt, tellür ve polonyum ile birlikte 16. gruba ait bir kalkojen olarak tanımlanmıştır (95-97). Vücutta antioksidan enzimlerin aktivasyonunda yer alır ve hücre hasarını azaltarak oksidatif stresi önler. Selenyumun antioksidan özelliklerinden en önemlileri DNA hasarını azaltma, hücre büyümesini düzenleme ve bağışıklık sistemini desteklemedir. Dolayısıyla bu mekanizmalar aracılığı ile kanser riskini azaltıcı etkileri olabileceği düşünülmektedir (95-100). Çeşitli gözlemsel ve deneysel epidemiyolojik çalışmalarda düşük ve/veya yetersiz selenyum düzeylerinin kanser riskinde artışa yol açabileceğine yönelik sonuçlar raporlanmıştır (98-100). Bununla birlikte selenyum ve kanser riskini değerlendiren bazı RKÇ'lerde, selenyum takviyesinin kanser riskinin azalmasıyla ilişkili olmadığı raporlanmış hatta bazı kanser türlerinde kanser riskinde artışa yol açabileceği vurgulanmıştır (101).

Toplam 406 over kanseri ve 632 kontrol grubunun dahil edildiği Afrikan-Amerikan kadınlar üzerinde yürütülmüş olan bir olgu-kontrol çalışmasında, yüksek düzey selenyum takviyesinin takviye almayan gruba göre daha düşük over kanseri riskiyle ilişkili olduğu raporlanmıştır (OR = 0.67, 95% CI: 0.46-0.97, $p = 0.035$) (102).

Aynı çalışmada (102), sigara içen grupta bu ilişkinin istatistiksel olarak daha güçlü olduğunun altı çizilmiştir (OR = 0.13, 95% CI: 0.04-0.46, $p = 0.001$). Graff ve ark. (103) tarafından gerçekleştirilen ve dolaşımdaki antioksidan seviyeleri ile prostat kanseri riskini değerlendiren bir olgu-kontrol çalışmasında ise selenyumun da dahil olduğu çeşitli antioksidan bileşenlerin prostat kanseri riski ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (103). Diyet antioksidanları ve pankreatik kanser etiyolojisinin değerlendirildiği geniş kapsamlı bir kohort çalışması ise yüksek düzeyde C ve E vitamini ile selenyumun bir kombinasyonunu tüketen bireylerde pankreatik kanser riskinde bir azalma olduğuna yönelik kanıt sağlamıştır (HR = 0.33, %95 CI: 0.13-0.84, $p < 0.05$).

2.4.5. Likopen

Likopen kırmızı renkli ve yağda çözünebilen bir karotenoid olarak tanımlanmıştır (104). Özellikle domates ile kırmızı renkli meyve ve sebzelerde bol miktarda bulunur (104, 105). Çeşitli epidemiyolojik, gözlemsel ve klinik çalışmalarda kanseri inhibe edici etkileri bildirilmiştir. Diyetle alınan likopen ile farklı kanser türlerinin insidansı arasında ters korelasyonlar raporlanmış ve yüksek miktarda domates ve likopen tüketimi, popülasyonlarda daha düşük kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir (104-106).

Likopen tüketimi ile akciğer kanseri arasındaki ilişki ise çelişkilidir. Örneğin, diyetle likopen alımının değerlendirildiği geniş kapsamlı bir kohort çalışmasında, likopen alımı özellikle daha önce sigara içenler arasında artmış akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (HR = 1.50, %95 CI: 1.04-2.17; $p = 0.03$) (107). Männistö ve ark. tarafından Kuzey Amerika ve Avrupa'da yürütülmüş olan bir çalışmada ise yaşa göre ayarlanmış modelde α -karoten, β -karoten, β -kriptoksantin, likopen ve lutein/zeaksantin alımları ile akciğer kanseri riski arasında önemli düzeyde ters ilişkiler gözlemlenmiştir (108).

Dhillon ve ark. tarafından yürütülen ve 106 prostat kanseri ile 132 kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada ise düşük selenyum ve likopen seviyelerinin radyasyona bağlı DNA hasarına duyarlılığı artırdığının altı çizilmiştir (109). Bu çalışmada radyoterapi alan prostat kanseri hastalarında DNA'ya zarar veren etkileri en aza indirmek için beslenmeye dayalı tedavi stratejilerinin önemli olduğu öne

sürülmüştür (109). Yakın zamanda yapılmış olan insan ve hayvan çalışmalarının değerlendirildiği geniş kapsamlı bir derlemede (110) ise, insan ve hayvan çalışmalarının çoğunda özellikle prostat kanseri olmak üzere likopenin anti-kanser aktivitelerinin doğrulandığı bildirilmiştir. Ancak yazarlar, likopenin belirli mekanizmalara katkılarının tümör organının lokalizasyonuna bağlı olarak değişebileceğini de vurgulamışlardır (110).

2.4.6. Kurkumin

Curcuma longa'nın rizomlarından elde edilen doğal bir organik bileşen ve güçlü bir bitkisel polifenol olan kurkuminin antienflamatuar, antioksidan ve antitümör aktiviteleri marifetiyle çeşitli kanserlere karşı terapötik faydalar sağladığına yönelik literatürde yeterli kanıt vardır (24, 25, 111-113). Kurkuminin farklı moleküler hedeflerle etkileşim yoluyla kanser hücresi çoğalması, metastaz, apoptoz, anjiyogenez ve otofajide yer alan PI3K/Akt, Wnt/ β -katenin, JAK/STAT, p53, MAPK'ler ve NF- κ B gibi çoklu sinyal yollarını sinerjistik etkiler aracılığı ile düzenleyebileceği ve metabolizmada kanser inhibisyonu açısından önemli roller üstlenebileceği bildirilmiştir (111-113).

Hastalarda 3 aylık bir süre boyunca günde 12 gram kurkumin uygulamasının kolorektal, prostat, böbrek, meme ve pankreas kanserinin de dahil olduğu çeşitli kanserlere karşı antiproliferatif ve apoptosis yanıtları indükleyebildiği raporlanmıştır (24, 114, 115). Çok sayıda epidemiyolojik, pre-klinik ve klinik çalışmada, kurkuminin obezite, diyabet ve kardiyovasküler bozuklukların tedavisinde olumlu etkilerinin yanı sıra önemli düzeyde antikanser yeteneklere sahip olduğu raporlanmış ve çeşitli hücresel sinyal yollarını modüle ederek metabolizmada kanserin önlenmesine ve inhibisyonuna katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (24, 116, 117).

2.4.7. Çinko

İnsan metabolizması için çinko gereksinimi ve/veya eksikliği ilk olarak 1900'lü yılların üçüncü çeyreğinde fark edilmiştir (118). Büyüme geriliği, bağışıklık disfonksiyonu, bilişsel bozulma gibi semptomlar çinko eksikliğinin birincil sonuçları arasında yer almaktadır. Çinko eksikliğinin malabsorpsiyon sendromu, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları, orak hücre hastalığı, aşırı alkol alımı, maligniteler ve

diğer bağışıklık zayıflatıcı durumlar gibi birçok hastalıkla ilişkili olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (118-119).

Çinko, insan metabolizmasında birçok enzimatik ve metabolik fonksiyonda aktif rol almaktadır ve 300'den fazla enzimin aktivitesi için elzemdir. Bununla ilişkili olarak 1500'den fazla transkripsiyon faktörü yapısal bütünlüklerini korumak ve DNA'ya bağlanmak için çinkoya ihtiyaç duyar (120). Çinko, neoplastik hücrelerin büyümesi de dahil olmak üzere bir hücresel büyüme koruyucusu görevi görür ve eksikliğinin, malign transformasyonun çeşitli aşamalarında yer aldığı gösterilmiştir (118-120).

Akciğer, meme, gastrointestinal sistem ve jinekolojik malignitelerin değerlendirildiği bir çalışmada kanserli hastalarda kontrol grubuna göre serum bakır/çinko oranlarında önemli düzeyde bir artış raporlanmıştır (121). Bir başka çalışmada ise çinko takviyesinin, özofagus epitel hücrelerinde hızla apoptozu indüklediği ve bu sayede özofagus kanseri gelişimini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (122). İki prospektif kohort çalışması ve beş vaka kontrol çalışmasının dahil edildiği ve 1.659 vakayı içeren bir meta-analizde ise diyet çinko alımının pankreas kanseri riskini azaltabileceği öne sürülmüştür (123). Wu ve ark. (124) tarafından yürütülen ve meme kanserli kadınlar ile kontrol gruplarında saç çinko düzeylerinin değerlendirildiği toplam 7 çalışmayı içeren bir meta-analizde ise meme kanserli hastalarda saç çinko düzeylerinin kontrollere kıyasla daha düşük olduğu raporlanmıştır. Bununla birlikte aynı çalışmada serum çinko düzeyleri (14 çalışma) açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (124).

2.4.8. Omega-3

Çoğunluğu balık kaynaklarından elde edilen ve önemli sağlık faydaları olan omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) (n-3, Ω 3, ω -3 olarak da bilinir) uzun zincirli eikosapentaenoik asit (EPA), dokosaheksaenoik asit (DHA) ve dokosapentaenoik asit (DPA) olarak sınıflandırılmıştır. Alfa-linolenik asit (ALA ya da α -linolenik asit) ise bitkiler ve otlarla beslenenlerde bulunan ve vücudumuzda kısmen daha uzun zincirli omega-3 yağ asitlerine dönüştürülebilen daha kısa zincirli omega-3 yağ asitleridir (125). Hücre zarlarının da dahil olduğu vücudun birçok bölgesinde bulunurlar ve antiinflamatuvar süreçlerde ve hücre zarlarının viskozitesinde önemli görevleri vardır (126). EPA ve DHA, uygun fetal gelişim ve sağlıklı yaşlanma için

elzemdir. DHA ayrıca tüm hücre zarlarının önemli bir bileşenidir ve beyin ile retinada bol miktarda bulunur (126, 127).

Radyoterapi ve kemoterapi alan akciğer kanseri hastaları üzerinde gerçekleştirilen bir meta-analizde, Omega-3 PUFA'ların beslenme durumunu iyileştirebileceği ve inflamasyon göstergelerini düzenleyebileceği bildirilmiştir (128). Wang ve ark. (129) tarafından yürütülen ve gözlemsel çalışmaların (8 vaka kontrol çalışması ve 17 kohort çalışması) dahil edildiği bir meta-analizde ise omega-3 PUFA'ların sindirim sistemi kanserlerinin önlenmesi için sağlıklı bir diyet bileşeni olduğu raporlanmıştır. Ayrıca yazarlar çoğu sindirim sistemi kanseri bölgesi için artan omega-3 PUFA alımı ile kanser riskinin azalacağını öne sürmüşlerdir (129). Sindirim sistemi kanserinin incelendiği başka bir çalışma ise, omega-3 yağ asitlerinin sindirim sistemi tümörü olan hastalarda ameliyat sonrası TNF- α yükselmesi üzerinde inhibitör bir etkiye sahip olabileceğine yönelik kanıt sağlamıştır (130). Meme kanseri hastaları üzerinde gerçekleştirilen bir meta-analizde ise daha yüksek diyet omega-3 yağ asidi alımı Asya ülkelerinde daha düşük meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışma, artan diyet alım oranı n-3/n-6 PUFA'ların meme kanseri önleme açısından fayda sağlayacağını göstermiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma meta-meta-analiz yöntemiyle meta-epidemiolojik çalışma olarak yürütülmüştür.

3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı

Bu araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışma verileri 2021-2023 yılları arasında toplanmıştır. Araştırma planı Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Araştırma planı

Doktora dönemleri	4.Dönem (Altı ay) (2021)	5.Dönem (Altı ay) (2022)	6.Dönem (Altı ay) (2022)	7.Dönem (Altı ay) (2023)	8.Dönem (Altı ay) (2023)
İş paketleri					
Literatür tarama					
Veri toplama					
Veri girişi					
Verilerin analiz edilmesi					
Verilerin yorumlanması					
Tezin yazılması					
Tezin kontrol edilmesi ve varsa hataların düzeltilmesi					

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi / Çalışma Grupları

Diyet lifi ve temel mikro besinler üzerine gerçekleştirilmiş ve Pubmed/Medline, Scopus ve WoS'ta yayımlanmış olan meta-analizler bu çalışmaya dahil edilmiştir. Kadınlarda ve erkeklerde diyet lifi ve temel mikro besinlerden D vitamini, E vitamini,

selenyum, likopen, beta-karoten, çinko ile omega-3 tüketimi ve kanser riski ile mortalitesini değerlendiren meta-analizler bu araştırmaya dahil edilmiş olup dahil edilen çalışmalar sadece İngilizce olarak yayımlanan ve tam metin erişilebilen çalışmaları kapsamıştır. Hayvan modeli deneyleri, hücre kültürü çalışmaları, orijinal olmayan yayınlar (editöre mektup, vaka takdimi), meta-analiz içermeyen sistematik incelemeler, risk olarak raporlanmayan sonuçlar [olasılık oranları (OR), risk oranları (RR) veya tehlike oranları (HR)] araştırmadan dışlanmıştır.

3.4. Çalışma Materyali

Araştırmada yayımlanmış olan orijinal meta-analizlerin sonuçları, verileri, raporları ve ek materyalleri kullanılmıştır.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Kanser oluşma riski, kanser kaynaklı mortalite ve kanser türleri çalışmanın bağımlı değişkenleri olarak tanımlanmıştır. Bağımsız değişkenler ise bireylerin diyet lifi ile mikro besin tüketimleri olarak belirlenmiştir. Ayrıca çalışmaların yayın yılı, çalışma popülasyonları ve meta-analize dahil edilen birincil çalışma sayıları nitel kanıtlar arasına alınmıştır.

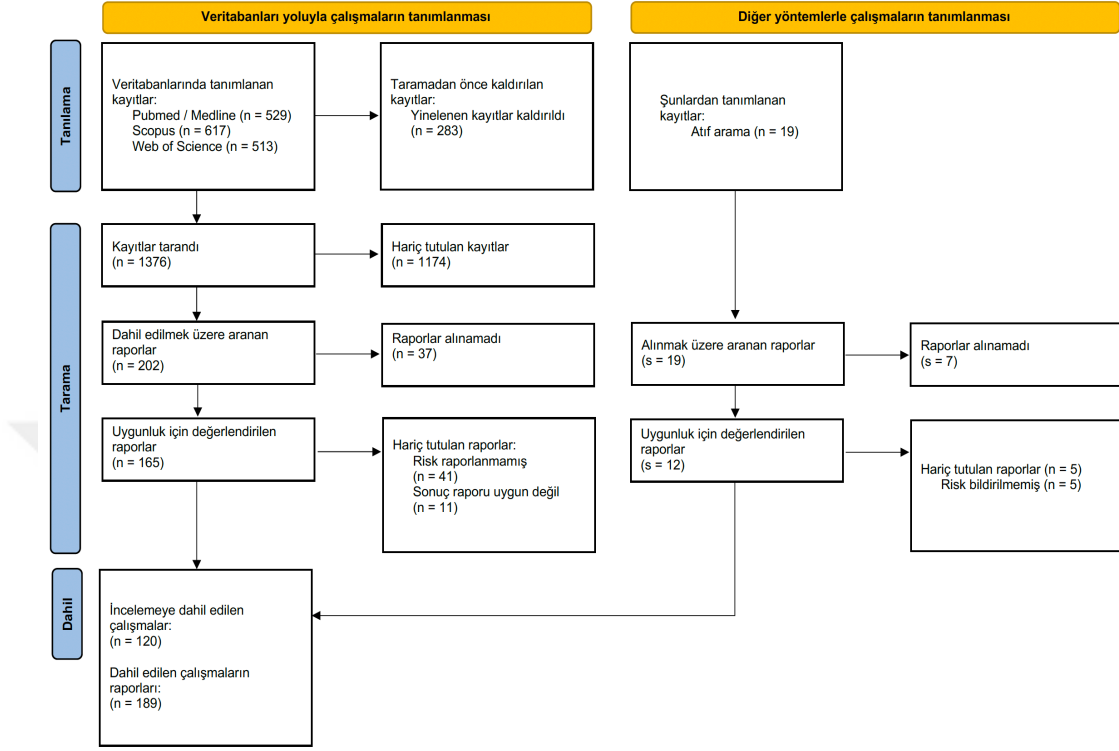
3.6. Veri Toplama Araçları

PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (132) yönergeleri ve MOOSE (Metaanalysis of Observational Studies in Epidemiology) (133) raporlama kılavuzu bu meta-meta-analizin tasarımı, analizi ve raporlanması için yakından takip edilmiştir. Araştırma süresince literatür araştırması, çalışma seçimi ve veri çıkarımı sürekli olarak gerçekleştirilmiştir. Önceden belirlenmiş bir anahtar kelime kombinasyonu kullanılarak PubMed/Medline, Web of Science ve Scopus veri tabanlarında yapılandırılmış bir literatür taraması gerçekleştirilmiştir. Anahtar kelime seçiminde dört ana faktör dikkate alınmıştır: “kanser”, “diyet lifi”, “mikro besinler (D vitamini, E vitamini, selenyum, likopen, beta-karoten, kurkumin, çinko ve omega 3)”, “meta-analiz”. Arama stratejisi Pubmed/Medline’de geliştirildikten sonra diğer veritabanlarına (WoS ve Scopus) uyarlanmıştır. Anahtar kelime kombinasyonları şu şekilde belirlenmiştir: i)

"selenium"[Title/Abstract] AND "cancer"[Title/Abstract] AND "meta-analysis"[Title]; ii) "dietary lifi"[Title/Abstract] AND "cancer"[Title/Abstract] AND "meta-analysis"[Title]; iii) "vitamin d"[Title/Abstract] OR "d vitamin"[Title/Abstract] OR "calciferol"[Title/Abstract] OR "cholecalciferol"[Title/Abstract] OR "cholecalciferol-D3"[Title/Abstract] OR "Vitamin-D3"[Title/Abstract] OR "25 hydroxy vitamin d"[Title/Abstract] OR "25 hydroxy vitamin d3"[Title/Abstract]) AND "cancer"[Title/Abstract] AND "meta-analysis"[Title]; iv) ("vitamin e"[Title/Abstract] OR "e vitamin"[Title/Abstract] OR "alpha-Tocopherol"[Title/Abstract]) AND "cancer"[Title/Abstract] AND "meta-analysis"[Title]; v) "beta-carotene"[Title/Abstract] OR "beta-carotene"[Title/Abstract]) AND "cancer"[Title/Abstract] AND "meta-analysis"[Title]; vi) "zinc"[Title/Abstract] AND "cancer"[Title/Abstract] AND "meta-analysis"[Title]; vii) "lycopene"[Title/Abstract] AND "cancer"[Title/Abstract] AND "meta-analysis"[Title]; viii) "curcumin"[Title/Abstract] AND "cancer"[Title/Abstract] AND "meta-analysis"[Title]; iv) "OMEGA-3"[Title/Abstract] OR "docosahexaenoic acid"[Title/Abstract] OR "eicosapentaenoic acid"[Title/Abstract] OR "DHA"[Title/Abstract] OR "EPA"[Title/Abstract] OR "docosapentaenoic acid"[Title/Abstract] OR "DPA"[Title/Abstract] OR "alpha linolenic acid"[Title/Abstract] OR "ALA"[Title/Abstract]) AND "cancer"[Title/Abstract] AND "meta-analysis"[Title]. Anahtar kelimeleri entegre etmek için MeSH (Medical Subject Heading) terimleri, metin terimleri ve Boolean operatörleri VE / VEYA kullanılmıştır. Kanser, diyet lifi, mikro besin teriminlerinin yanı sıra meta-analiz, gözlemsel, kesitsel, kohort veya takip denemeleri, vaka-kontrol çalışmaları, prevalans ve epidemiyoloji arama kelimeleri arasına almıştır.

Başlangıçta, çalışmaların soruları ve hedefleriyle ilgili sistematik incelemelerin (meta-analizli) uygunluğunu değerlendiren bir ön veri değerlendirmesi gerçekleştirilmiştir. İlk değerlendirmede, her çalışmanın başlık bilgisi, özeti ve anahtar kelimeleri incelenmiştir. Özetler yetersiz bilgi içeriyorsa tam metin gözden geçirilmiştir. İkinci değerlendirme aşamasında, çalışmaların tüm dahil etme kriterlerini karşılayıp karşılamadığı konusunda tam metinler detaylı olarak incelenmiştir. Sonuçlar bölümünde açıklanmış olan veriler, her çalışmadan en alakalı bilgilerin elde edilmesini sağlayan yapılandırılmış bir protokol aracılığıyla

çıkarılmıştır (134). Çalışmaların seçim sürecini gösteren akış şeması Şekil 3'te özetlenmiştir.



Şekil 3. Dahil edilen ve hariç tutulan araştırmaların seçim sürecini gösteren PRISMA akış şeması

3.7. Verilerin Değerlendirilmesi

3.7.1. Kalite Değerlendirmesi

Meta-analizlerin kalitesi, 16 maddelik AMSTAR-2 (A Measurement Tool to Assess systematic Reviews) aracı (135) kullanılarak değerlendirilmiştir. AMSTAR-2'de 16 maddenin yedisi kritik madde (madde 2, 4, 7, 9, 11, 13, 15) olarak sınıflandırılmıştır. Her madde standarda göre “evet”, “kısmen evet” veya “hayır” olarak değerlendirilir. Çalışmaların (yüksek, orta, düşük veya kritik derecede düşük) genel değerlendirilmesi, kritik ve kritik olmayan öğelerin değerlendirilmesine dayalı olarak gerçekleştirilir. Araştırmaya dahil edilen meta-analizlerin kalitesi, 16 maddelik AMSTAR, sağlık müdahalelerine ilişkin randomize ve randomize olmayan çalışmaların sistematik incelemelerinin değerlendirilmesini sağlamak için geliştirilen

bir değerlendirme aracı olarak tanımlanmıştır. Genel derecelendirme, kritik alanlardaki zayıflıklara dayanmaktadır. AMSTAR-2'nin genel bir puan oluşturması amaçlanmamıştır.

Her bir meta-analiz için kalite 4 ölçekte belirlenmiştir;

1. Yüksek: Sıfır veya kritik olmayan bir zayıflık: Sistematik inceleme, ilgilenilen soruyu ele alan mevcut çalışmaların sonuçlarının doğru ve kapsamlı bir özetini sağlar.

2. Orta: Kritik olmayan birden fazla zayıflık: Sistematik incelemede birden fazla zayıflık var, ancak kritik kusur yok. İncelemeye dahil edilen mevcut çalışmaların sonuçlarının doğru bir özetini sağlayabilir.

3. Düşük: Kritik olmayan zayıflıklar olsun veya olmasın bir kritik kusur: İncelemede kritik bir kusur var ve ilgilenilen soruyu ele alan mevcut çalışmaların doğru ve kapsamlı bir özetini sağlamayabilir.

4. Kritik derecede düşük: Kritik olmayan zayıflıklar olan veya olmayan birden fazla kritik kusur: İncelemede birden fazla kritik kusur var ve mevcut çalışmaların doğru ve kapsamlı bir özetini sağlamak için güvenilmemelidir.

3.7.2. İstatistiksel Analiz

Seçilen meta-analizlerde bildirilen sonuçlar için olasılık oranı (OR), risk oranı (RR) ve tehlike oranlarını (HR) birleştiren birincil ve ikincil meta-meta-analiz yürütülmüştür (34). Başlangıçta, tüm mevcut verileri tek bir havuzlanmış tahmin halinde özetleyen bir analiz gerçekleştirilmiştir. Daha sonra, sonuçların heterojenliğini değerlendirmek amacıyla diyet lifi ile farklı mikro besinlerin etkilerini incelemek amacıyla alt grup analizleri yapılmıştır. Havuzlanmış etki büyüklükleri (ES) ve OR'ler ve RR'ler birincil ve ikincil meta-analizlerde tüm gruplar için %95 güven aralığında (CI) hesaplanmıştır. Dahil edilen testlerden elde edilen temel niteliksel ve niceliksel verileri sistematik olarak belgelemek için, Microsoft Excel® kullanılarak önceden tanımlanmış bir hesap tablosu oluşturulmuştur.

Olası raporlama yanlılığını ölçmek için Egger'in lineer regresyon asimetri (istatistiksel anlamlılık $p < 0.10$ olarak ayarlandı) testi (141), huni grafiğinin şematik değerlendirmesi ve Kendall's tau için z değerini bildiren Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon testleri (142) kullanılmıştır. Çıkar ve ekle (trim and fill) yöntemi olası

raporlama yanlılığı tespit edildiği yerde yayın yanlılığını ayarlamak için kullanılmıştır (257). Farklı meta-analizlerden elde edilen sonuçların heterojenliği χ^2 tabanlı Cochran's Q test ve I^2 istatistikleri (istatistiksel heterojenliğe bağlı olarak etki tahminlerindeki varyansların yüzdesi) aracılığı ile değerlendirilmiştir. I^2 istatistiği, gerçek etkilerdeki varyansa bağlı olarak gözlenen yüzdeleri açıklar. I^2 değerlerinin değerlendirmesinde %25'lik bir sonuç düşük heterojenlik, %50 orta heterojenlik ve %75 yüksek heterojenlik olarak kabul edilir (34, 136). Birincil ve ikincil meta-meta-analizlerin istatistiksel hesaplamalarında çalışmalar arasında önemli düzeyde heterojenite tespit edildiğinde analizler random effects model kullanılarak yürütülmüştür. Çalışmalar arasında anlamlı heterojenite yoksa fixed effects model aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık iki kuyruklu $p < 0.05$ düzeyinde nicelleştirilmiştir. Meta-meta-analiz istatistiksel hesaplamalarında Prometa3® (137), Review Manager 5.4 (138) ve R sürüm 4.0.4 [R Core Team [2020]. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; "meta" (sürüm 4.17-0), "metafor" (sürüm 2.4-0), "dmetar" (sürüm 0.0-9) ve "tidyverse" (sürüm 1.3.0)] programları kullanılmıştır.

3.7.3. Duyarlılık Analizi

Sonuçların sağlamlığını test etmek amacıyla her bir çalışmanın ayrı ayrı dışlandığı duyarlılık analizleri gerçekleştirilmiştir.

3.7.4. Kümülatif Analiz

Sonraki araştırmanın yayınlanmasından bu yana etki büyüklüğünün (ES) ilerlemesini tahmin etmek için kümülatif analiz gerçekleştirilmiştir. Sonraki her sonuç, önceki tüm araştırmaların bir bileşimini gerektirir ve birleşik analiz, bulguları ilk çalışmadan en son çalışmaya kadar biriktirir. Bulgular daha sonra olası doğruluklarını ifade etmek için birleştirilir (139). Kümülatif analiz kronolojik olarak incelenmiştir (çalışmanın yayın yılına göre eklenmesi).

3.7.5. Literatür Haritalaması

Bilgileri bir balon grafiği vasıtasıyla görsel olarak görüntülemek amacıyla her sistematik inceleme için bilimsel kanıtların görsel bir haritası oluşturulmuştur. Y

ekseninde üstte ve balon boyutu büyük çalışmaların kanıt gücü daha yüksek olarak değerlendirilmiştir. İnceleme bilgileri 3 boyuta dayanmaktadır (140):

1. Çalışma sayısı (balon boyutu), balon rengi ve çalışma popülasyonu: Her baloncuğun boyutu doğrudan sistematik incelemelerin her birine dahil edilen orijinal çalışmaların örneklem büyüklüğü ile doğru orantılı olacak şekilde yapılandırılmıştır. Ayrıca birincil çalışmalardaki örneklem büyüklükleri ile her balonun rengi belirlenmiştir. Nispeten daha büyük örneklem içeren çalışmalar, orta büyüklükte örneklem içeren çalışmalar ve nispeten daha az örneklem içeren çalışmalar ayrı renklerle boyanmıştır.

2. Etki (x) ekseni: İncelemelerin her biri yayın yıllarına göre sınıflandırılmıştır.

3. Bulguların gücü (y ekseni): Her bir incelemeye dahil edilen birincil çalışma sayısına yer verilmiştir.

3.8. Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışmamıza dahil edilen meta-analizlerin birincil çalışmaları, çok çeşitli ülkelerden ve coğrafyalardan bireyleri içermektedir. Bu nedenle sağlık hizmetleri, yaşam tarzları, beslenme düzenleri ve etnik farklılıklar gibi etmenler kanser riski ve/veya mortalitesine ilişkin duyarlılığı artırmış veya azaltmış olabilir. Ek olarak çalışmalardaki veri toplama yöntemleri ve diyet mikro besinlerinin ölçümleri de çeşitli ülkelerde ve/veya birimlerde farklılık gösterebilir. Dolayısıyla ilişkili faktörler, çalışmanın sonuçlarının farklı popülasyonlara genellenebilirliğini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilir. Bu araştırmanın bir diğer sınırlılığı ise kanser hastalarının aldığı tedavilerin etkisinin değerlendirilmemesidir. Kemoterapi, immunoterapi, radyasyon terapisi gibi tedavilerin mikro besin alımı ile kanser arasındaki ilişki üzerindeki etkisi bu çalışma kapsamında dikkate alınmamıştır.

3.9. Etik Kurul Onayı

Çalışma protokolü Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 27.05.2021 tarihli kararla onaylanmıştır (Protokol Kodu: 6407-GOA, Karar No: 2021/16-26) (EK-1).

4. BULGULAR

4.1. Tarama Sonuçları

İlgili veri tabanlarında yapılan ilk taramada Pubmed/Medline’da 529, Scopus’ta 617 ve WoS’ta 513 olmak üzere toplam 1.659 çalışmaya ulaşılmıştır. Bu çalışmalardan 283 araştırma mükerrer kayıtlar ve meta-analiz ilişkisiz yayınlar sebebiyle hariç tutulmuştur. Toplamda 1.376 yayımlanmış makale başlık ve özetlere göre incelenmiştir. Ön inceleme sonrası 1.174 çalışma araştırma kriterlere uygun olmadığı için; 37 çalışma ise tam metin erişimi olmadığı için ayrılmıştır. 165 meta-analizin tam metinleri dahil edilme kriterlerine uygunluk açısından detaylı olarak değerlendirmeye alınmıştır. Bu 165 araştırmadan 41 meta-analizde risk (OR, HR, RR) raporlanmadığı için, 11 çalışmada ise sonuç raporu uygun olmadığı için meta-meta-analizden dışlanmıştır.

Dahil edilme kriterlerini karşılayan toplamda 120 araştırmadan diyet lifi için 21 uygun çalışma (12, 30, 143-161), D vitamini için 35 uygun çalışma (83, 162-195), E vitamini için 14 uygun çalışma (20, 196-208), beta-karoten için 17 uygun çalışma (197, 198, 201, 209-222), selenyum için 16 uygun çalışma (197, 198, 201, 206, 211, 223-233), likopen için 14 uygun çalışma (198, 214-216, 222, 234-242), çinko için 6 uygun çalışma (123, 206, 231, 243-245) ve omega-3 için 12 uygun çalışma (129, 246-256) ve bu çalışmaların içerdiği 189 rapor bu meta-meta-analize dahil edilmiştir. İlgili literatür taramalarını ve çalışma seçim süreçlerini gösteren bir akış şeması Şekil 3’te sunulmuştur.

Diyet lifi için hem kanser riski hem de mortalitesi açısından risk bildiren toplam 21 meta-analiz (12, 30, 143-161) dahil edilme kriterlerini karşılamıştır. Çalışmaların örneklem büyüklükleri 6.016 ile 2.725.657 arasında değişmektedir. Bu meta-analizlerden 17 çalışma (12,30, 143-148, 150, 153-159, 161) çeşitli kanserler için risk raporlarken, üç çalışma (149, 152, 160) mortalite raporlamış ve bir çalışma (151) ise hem mortalite hem de risk bildirmiştir. Meta-meta-analize dahil edilen diyet lifi ile ilişkili çalışmaların ana karakteristikleri ve çalışma özellikleri Tablo 3’te mevcuttur.

D vitamini için hem kanser riski hem de mortalitesi açısından risk bildiren toplam 35 uygun meta-analiz (83, 162-195) dahil edilme kriterlerini karşılamıştır. Çalışmaların örneklem büyüklükleri 1.902 ile 1.566.662 arasında farklılık

göstermektedir. Bu meta-analizlerden 20 çalışma (162, 164-168, 171, 172, 174, 176-179, 181, 182, 188, 189, 192, 194, 195) çeşitli kanserler için risk raporlarken, üç çalışma (183, 184, 186) mortalite raporlamış ve 12 çalışma (83, 163, 169, 170, 173, 175, 180, 185, 187, 190, 191, 193) ise hem mortalite hem de risk bildirmiştir. Çeşitli çalışmalarda D vitamini alımı ile ilişkili riskler verilirken bazı çalışmalarda ise serum 25(OH)D düzeyi ile ilişkili sonuçlar raporlanmıştır. Meta-meta-analize dahil edilen D vitamini ile ilgili çalışmaların ana karakteristikleri ve çalışma özellikleri Tablo 4'te sunulmuştur.

E vitamini alımı ve kanser riski ile mortalitesi açısından risk bildiren toplam 14 uygun meta-analiz (20, 196-208) dahil edilme kriterlerini karşılamıştır. Çalışmaların örneklem büyüklükleri 14.397 ile 1.139.052 arasında değişmektedir. Toplam altı çalışma (20, 196, 197, 200, 201, 206) RCT'lerin meta-analizlerini içermektedir. Araştırmaya dahil edilen E vitamini ile ilgili meta-analizlerin ana karakteristikleri ve çalışma özellikleri Tablo 5'te verilmiştir.

Temel mikro besinlerden beta-karoten (197, 198, 201, 209-222) için araştırmaya dahil edilen meta-analizlerin örneklem büyüklükleri 6.487 ile 775.765 arasında değişmekteyken, selenyum (197, 198, 201, 206, 211, 223-233) ile ilgili meta-analizlerin örneklem büyüklükleri 17.834 ile 1.387.482 arasında, likopen (198, 214-216, 222, 234-242) ile ilgili meta-analizlerin örneklem büyüklükleri 6.487 ile 692.012 arasında, çinko (123, 206, 231, 243-245) ilgili meta-analizlerin örneklem büyüklükleri 106.359 ile 1.387.482 arasında ve omega-3 (129, 246-256) ile ilişkili meta-analizlerin örneklem büyüklükleri 45.947 ile 1.445.732 arasında değişmekteydi.

Temel mikro besinlerden likopen (198, 214-216, 222, 234-242) ile alakalı ulaşılan meta-analizlerin hiçbirinde herhangi kanserde mortalite ile ilişkili sonuç raporlanmamıştır. Çinko (123, 206, 231, 243-245) alımı ve kanser ilişkisini değerlendiren çalışmaların ise sadece birinde (206) mortalite ile ilgili risk bildirilmiştir. Meta-meta-analize dahil edilen ilgili mikro besinlerle ilişkili çalışmaların örneklem büyüklükleri ile temel karakteristikleri ve çalışma özellikleri Tablo 6-10'da sunulmuştur.

Tablo 3. Meta-meta analize dahil edilen diyet lifi ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR), tehlike oranları (HR) ve/veya risk oranları (RR)

İlk yazar/yıl	Kanser tipi	Dahil edilen birincil çalışmaların özellikleri	Toplam çalışma sayısı (n)	Toplam örneklem boyutu (n)	Çıktı	İnsidans için dahil edilen birincil çalışma sayısı (n)	Mortalite için dahil edilen birincil çalışma sayısı (n)	İnsidans için etki büyüklüğü (ES) [OR (95% CI) veya RR (95% CI)]	Mortalite için etki büyüklüğü (ES) [RR (95% CI) veya HR (95% CI)]
Arayıcı 2022 (12)	Kolorektal kanser	Vaka-kontrol, kohort	11	433.162	İnsidans	11	N/A	OR: 0.75 (0.66-0.86)	N/A
Aune 2012 (143)	Meme kanseri	Prospektif kohort	17	999.271	İnsidans	16	N/A	RR: 0.93 (0.89-0.98)	N/A
Bandera 2007 (144)	Endometriyal kanser	Vaka-kontrol, kohort	10	12.848	İnsidans	9	N/A	OR: 0.70 (0.59-0.82)	N/A
Chen 2018 (145)	Endometriyal kanser	Vaka-kontrol, kohort	15	108.731	İnsidans	14	N/A	OR: 0.86 (0.73-1.02)	N/A
Coleman 2013 (a) (146)	Özofagus adenokarsinomu	Vaka-kontrol	10	17.649	İnsidans	8	N/A	RR: 0.66 (0.44-0.98)	N/A
Coleman 2013 (b) (146)	Skuamöz hücreli karsinom	Vaka-kontrol	10	17.649	İnsidans	5	N/A	RR: 0.61 (0.31-1.20)	N/A

Tablo 3. (Devam) Meta-meta analize dahil edilen diyet lifi ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR), tehlike oranları (HR) ve/veya risk oranları (RR)

Dong 2011 (147)	Meme kanseri	Prospektif kohort	10	712.195	İnsidans	10	N/A	RR: 0.89 (0.83-0.96)	N/A
Huang 2018 (148)	Over kanseri	Vaka-kontrol, kohort	17	149.177	İnsidans	17	N/A	RR: 0.76 (0.70-0.82)	N/A
Jayedi 2021 (149)	Meme kanseri	Prospektif kohort	7	11.295	Mortalite	N/A	5	N/A	RR: 0.72 (0.54-0.96)
Li 2020 (150)	Endometriyal kanser	Vaka-kontrol, kohort	16	6.563	İnsidans	16	N/A	RR: 0.86 (0.78-0.93)	N/A
Li 2022 (151)	Meme kanseri	Kohort	51	2.725.657	Mortalite insidans	20	8	RR: 0.94 (0.91-0.98)	RR: 0.88 (0.78-1.00)
Liu 2015 (152)	Tüm kanser	Kohort	25	N/A	Mortalite	N/A	5	N/A	HR: 0.83 (0.74-0.91)
Ma 2018 (a) (153)	Proksimal kolon kanseri	Prospektif kohort	11	N/R	İnsidans	11	N/A	RR: 0.86 (0.78-0.95)	N/A
Ma 2018 (b) (153)	Distal kolon kanseri	Prospektif kohort	11	N/R	İnsidans	11	N/A	RR: 0.79 (0.71-0.87)	N/A
Mao 2017 (154)	Pankreas kanseri	Vaka-kontrol, kohort	14	41.428	İnsidans	14	N/A	OR: 0.52 (0.44-0.61)	N/A

Tablo 3. (Devam) Meta-meta analize dahil edilen diyet lifi ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR), tehlike oranları (HR) ve/veya risk oranları (RR)

Nucci 2021 (30)	Pankreas kanseri	Vaka-kontrol, kohort	18	343.120	İnsidans	18	N/A	OR: 0.63 (0.53-0.76)	N/A
Sheng 2015 (155)	Prostat kanseri	Vaka-kontrol, kohort	17	258.870	İnsidans	17	N/A	OR: 0.89 (0.77-1.01)	N/A
Wang 2015 (156)	Pankreas kanseri	Vaka-kontrol, kohort	14	38.111	İnsidans	14	N/A	RR: 0.54 (0.44-0.67)	N/A
Xu 2018 (157)	Over kanseri	Vaka-kontrol, kohort	19	567.742	İnsidans	19	N/A	RR: 0.70 (0.57-0.87)	N/A
Xu 2022 (158)	Meme kanseri	Vaka-kontrol, kohort	10	N/R	İnsidans	10	N/A	RR: 0.83 (0.74-0.93)	N/A
Zhang 2013 (159)	Mide kanseri	Vaka-kontrol, kohort	21	580.064	İnsidans	21	N/A	OR: 0.58 (0.49-0.67)	N/A
Zhao 2022 (160)	Kolorektal kanser	Prospektif kohort	3	6.016	Mortalite	N/A	3	N/A	HR: 0.78 (0.63-0.97)
Zheng 2018 (161)	Over kanseri	Vaka-kontrol, kohort	13	142.189	İnsidans	13	N/A	RR: 0.78 (0.70-0.88)	N/A

HR tehlike oranı, OR olasılık oranı, RR risk oranı, CI güven aralığı, N/R raporlanmamış, N/A uygun değil veya veri eksik

Tablo 4. Meta-meta analize dahil edilen vitamin D ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR), tehlike oranları (HR) ve/veya risk oranları (RR)

İlk yazar/yıl	Kanser tipi	Dahil edilen birincil çalışmaların zellikleri	Vit-D maruziyet	Toplam alışma sayısı (n)	Toplam rneklem boyutu (n)	ıktı	İnsidans için dahil edilen birincil çalışma sayısı (n)	Mortalite için dahil edilen birincil çalışma sayısı (n)	İnsidans için etki büyüklüğü (ES) [OR (95% CI), RR (95% CI) veya HR (95% CI)]	Mortalite için etki büyüklüğü (ES) [OR (95% CI), RR (95% CI) veya HR (95% CI)]
Boughanem 2022 (a) ^x (162)	Kolorektal kanser	Vaka-kontrol, prospektif kohort	Vit-D alımı	31	926.237	İnsidans	12	N/A	OR: 0.75 (0.67-0.85)	N/A
Boughanem 2022 (b) ^y (162)	Kolorektal kanser	Vaka-kontrol, prospektif kohort	Vit-D alımı	31	926.237	İnsidans	6	N/A	HR: 0.94 (0.79-1.11)	N/A
Cheema 2022 (163)	Tüm kanser	RCTs	Vit-D alımı	13	109.543	Mortalite, insidans	12	7	RR: 0.99 (0.94-1.04)	RR: 0.93 (0.84-1.03)
Chen 2022 (a) (164)	Mide kanseri	Vaka-kontrol, prospektif kohort	Serum 25(OH)D	11	N/A	İnsidans	11	N/A	OR: 0.93 (0.77-1.11)	N/A

Tablo 4. (Devam) Meta-meta analize dahil edilen vitamin D ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR), tehlike oranları (HR) ve/veya risk oranları (RR)

Chen 2022 (b) (164)	Mide kanseri	Vaka-kontrol, prospektif kohort	Vit-D alımı	11	N/A	İnsidans	4	N/A	OR: 1.00 (0.86-1.16)	N/A
Ekmekciogl u 2017 (165)	Kolorektal kanseri	Vaka-kontrol, prospektif kohort	Serum 25(OH)D	14	12.110	İnsidans	14	N/A	RR: 0.62 (0.56-0.70)	N/A
Gao 2018 (166)	Prostat kanseri	Vaka-kontrol, prospektif kohort	Serum 25(OH)D	19	48.369	İnsidans	19	N/A	RR: 1.15 (1.06-1.24)	N/A
Goulão 2018 (167)	Tüm kanseri	RCTs	Vit-D alımı	30	18.808	Mortalite İnsidans	24	7	RR: 1.03 (0.91-1.15)	RR: 0.88 (0.70- 1.09)
Guo 2020 (168)	Karaciğer kanseri	Vaka-kontrol, prospektif kohort	Serum 25(OH)D	6	60.811	İnsidans	6	N/A	RR: 0.78 (0.63-0.95)	N/A
Guo 2022 (169)	Tüm kanseri	RCTs	Vit-D alımı	26	121.529	Mortalite, insidans	19	11	RR: 0.98 (0.94-1.02)	RR: 0.88 (0.80- 0.96)
Han 2019 (170)	Tüm kanseri	Prospektif kohort	Serum 25(OH)D	23	170.618	Mortalite, insidans	8	16	RR: 0.86 (0.73-1.02)	RR: 0.81 (0.71- 0.93)
Haykal 2019 (83)	Tüm kanseri	RCTs	Vit-D alımı	10	79.055	Mortalite, insidans	9	5	RR: 0.96 (0.86-1.07)	RR: 0.87 (0.79- 0.96)

Tablo 4. (Devam) Meta-meta analize dahil edilen vitamin D ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR), tehlike oranları (HR) ve/veya risk oranları (RR)

Hernandez-Alonso 2023 (a) (171) ^x	Kolorektal kanser	Vaka-kontrol	Serum 25(OH)D	28	140.112	İnsidans	11	N/A	OR: 0.61 (0.52-0.71)	N/A
Hernandez-Alonso 2023 (b) (171) ^y	Kolorektal kanser	Prospektif kohort	Serum 25(OH)D	28	140.112	İnsidans	6	N/A	HR: 0.80 (0.66-0.97)	N/A
Huncharek 2009 (172)	Kolorektal kanser	Vaka-kontrol, kohort	Vit-D alımı	60	N/R	İnsidans	10	N/A	RR: 0.94 (0.83-1.06)	N/A
Keum 2014 (173)	Tüm kanser	RCTs	Vit-D alımı	4	45.151	Mortalite, insidans	4	3	RR: 1.00 (0.94-1.06)	RR: 0.88 (0.78-0.98)
Khayatzadeh 2015 (a) (174)	Mide kanseri	Vaka-kontrol, kohort	Vit-D alımı	7	59.626	İnsidans	4	N/A	OR: 1.09 (0.94-1.25)	N/A
Khayatzadeh 2015 (b) (174)	Mide kanseri	Vaka-kontrol, kohort	Serum 25(OH)D	7	59.626	İnsidans	3	N/A	OR: 0.92 (0.74-1.14)	N/A
Kim 2014 (a) (175)	Meme kanseri	Vaka-kontrol, kohort	Vit-D alımı	30	762.859	İnsidans	12	N/A	RR: 0.95 (0.88-1.01)	N/A
Kim 2014 (b) (175)	Meme kanseri	Vaka-kontrol, kohort	Serum 25(OH)D	30	762.859	Mortalite, insidans	14	4	RR: 0.92 (0.83-1.02)	RR: 0.58 (0.40-0.85)

Tablo 4. (Devam) Meta-meta analize dahil edilen vitamin D ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR), tehlike oranları (HR) ve/veya risk oranları (RR)

Lee 2011 (176)	Kolorektal kanser	Vaka-kontrol, kohort	Serum 25(OH)D	8	N/A	İnsidans	8	N/A	OR: 0.66 (0.54-0.81)	N/A
Liao 2015 (177)	Mesane kanseri	Vaka-kontrol, kohort	Serum 25(OH)D	5	89.610	İnsidans	5	N/A	RR: 0.75 (0.65-0.87)	N/A
Liao 2020 (178)	Over kanseri	Vaka-kontrol, kohort	Vit-D alımı	29	963.604	İnsidans	6	N/A	RR: 0.80 (0.67-0.95)	N/A
Liu 2015 (179)	Kolorektal kanser	Kohort	Vit-D alımı	47	870.330	İnsidans	17	N/A	RR: 0.87 (0.77-0.99)	N/A
Liu 2017 (a) (180)	Akciğer kanseri	Vaka-kontrol, kohort	Vit-D alımı	22	813.801	İnsidans	6	N/A	OR: 0.89 (0.83-0.97)	N/A
Liu 2017 (b) (180)	Akciğer kanseri	Vaka-kontrol, kohort	Serum 25(OH)D	22	813.801	Mortalite, insidans	8	3	OR: 0.72 (0.61-0.85)	OR: 0.39 (0.28- 0.54)
Liu 2018 (a)* (181)	Pankreas kanseri	Vaka-kontrol, kohort, RCTs	Vit-D alımı	25	1.213.821	İnsidans	11	N/A	RR: 0.90 (0.83-0.98)	N/A
Liu 2018 (b)** (181)	Pankreas kanseri	Vaka-kontrol, kohort, RCTs	Vit-D alımı	25	1.213.821	İnsidans	14	N/A	RR: 0.79 (0.73-0.85)	N/A
Lopez-Caleya 2022 (182)	Kolorektal kanser	Vaka-kontrol	Vit-D alımı	55	55.522	İnsidans	23	N/A	OR: 0.96 (0.93-0.98)	N/A

Tablo 4. (Devam) Meta-meta analize dahil edilen vitamin D ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR), tehlike oranları (HR) ve/veya risk oranları (RR)

Maalmi 2014*** (183)	Meme kanseri	Kohort	Serum 25(OH)D	5	4.413	Mortalite	N/A	3	N/A	HR: 0.57 (0.38-0.84)
Maalmi 2018*** (184)	Kolorektal kanser	Kohort	Serum 25(OH)D	11	7.718	Mortalite	N/A	6	N/A	HR: 0.67 (0.57-0.78)
Pu 2021 (a) (185)	Baş-boyun kanserleri	Vaka-kontrol, kohort	Vit-D alımı	16	81.908	Mortalite, insidans	3	N/A	OR: 0.77 (0.65-0.92)	N/A
Pu 2021 (b) (185)	Baş-boyun kanserleri	Vaka-kontrol, kohort	Serum 25(OH)D	16	81.908	Mortalite, insidans	5	3	OR: 0.68 (0.59-0.78)	OR: 0.75 (0.60-0.94)
Shahvazi 2019 (186)	Prostat kanseri	Klinik alışmalar	Vit-D alımı	22	1.902	Mortalite	N/A	3	N/A	RR: 1.05 (0.81-1.36)
Sun 2021 (a) (187)	Akciğer kanseri	Vaka-kontrol, kohort, RCTs	Serum 25(OH)D	40	1.566.662	Mortalite, insidans	16	9	RR: 0.91 (0.84-0.98)	RR: 0.71 (0.53-0.97)
Sun 2021 (b) (187)	Akciğer kanseri	Vaka-kontrol, kohort, RCTs	Vit-D alımı	40	1.566.662	İnsidans	4	N/A	RR: 0.90 (0.80-1.03)	N/A
Wei 2018 (a) (188)	Akciğer kanseri	Vaka-kontrol, kohort	Serum 25(OH)D	16	280.127	İnsidans	12	N/A	RR: 1.04 (0.94-1.15)	N/A
Wei 2018 (b) (188)	Akciğer kanseri	Vaka-kontrol, kohort	Vit-D alımı	16	280.127	İnsidans	5	N/A	RR: 0.85 (0.74-0.98)	N/A

Tablo 4. (Devam) Meta-meta analize dahil edilen vitamin D ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR), tehlike oranları (HR) ve/veya risk oranları (RR)

Xu 2021 (189)	Kolorektal kanseri	Vaka-kontrol, kohort	Vit-D alımı	25	911.638	İnsidans	21	N/A	OR: 0.87 (0.82-0.92)	N/A
Zhang 2017 (a) (190)	Pankreas kanseri	Vaka-kontrol, kohort	Serum 25(OH)D	12	893.168	Mortalite, insidans	5	5	RR: 1.02 (0.66-1.57)	HR: 0.81 (0.68- 0.96)
Zhang 2017 (b) (190)	Pankreas kanseri	Vaka-kontrol, kohort	Vit-D alımı	12	893.168	İnsidans	2	N/A	RR: 1.11 (0.67-1.86)	N/A
Zhang 2019 (191)	Tüm kanseri	RCTs	Vit-D alımı	10	81.362	Mortalite, insidans	10	7	RR: 0.99 (0.94-1.03)	RR: 0.87 (0.79- 0.95)
Zhang 2021 (192)	Karaciğer kanseri	Kohort	Serum 25(OH)D	6	6.357	İnsidans	6	N/A	HR: 0.53 (0.41-0.68)	N/A
Zhang 2022 (193)	Tüm kanseri	RCTs	Vit-D alımı	12	72.669	Mortalite, insidans	11	6	RR: 0.99 (0.93-1.06)	RR: 0.96 (0.80- 1.16)
Zhao 2016 (194)	Mesane kanseri	Vaka-kontrol, kohort	Serum 25(OH)D	7	90.757	İnsidans	7	N/A	OR: 0.76 (0.66-1.87)	N/A
Zhou 2020 (195)	Meme kanseri	RCTs	Vit-D alımı	8	72.275	İnsidans	6	N/A	RR: 1.04 (0.85-1.29)	N/A

HR tehlike oranı, OR olasılık oranı, RR risk oranı, CI güven aralığı, RCTs randomize kontrollü çalışmalar, Vit-D Vitamin D, 25(OH)D 25-hidroksivitamin D, N/R raporlanmamış, N/A uygun değil veya veri eksik, ^x vaka-kontrol çalışmaları, ^y prospektif kohort çalışmaları, *prospektif çalışmalar, **retrospektif çalışmalar, *** kanser kaynaklı mortalite

Tablo 5. Meta-meta analize dahil edilen vitamin E ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR) ve/veya risk oranları (RR)

İlk yazar/yıl	Kanser tipi	Dahil edilen birincil çalışmaların özellikleri	Toplam çalışma sayısı (n)	Toplam örneklem boyutu (n)	Çıktı	İnsidans için dahil edilen birincil çalışma sayısı (n)	Mortalite için dahil edilen birincil çalışma sayısı (n)	İnsidans için etki büyüklüğü (ES) [OR (95% CI) veya RR (95% CI)]	Mortalite için etki büyüklüğü (ES) [OR (95% CI) veya RR (95% CI)]
Alkhenizan 2007 (196)	Tüm kanser	RCTs	12	167.025	Mortalite, insidans	8	6	OR: 0.98 (0.94-1.02)	OR: 1.02 (0.95-1.09)
Bardia 2008 (197)	Tüm kanser	RCTs	12	104.196	Mortalite, insidans	4	4	RR: 0.99 (0.94-1.04)	RR: 1.04 (0.97-1.12)
Chen 2016 (198)	Pankreas kanseri	Vaka-kontrol, kohort	18	289.215	İnsidans	11	N/A	OR: 0.70 (0.62-0.81)	N/A
Cui 2018 (199)	Özafagus kanseri	Vaka-kontrol, kohort	14	14.397	İnsidans	14	N/A	OR: 0.47 (0.36-0.60)	N/A
Fulan 2011 (200)	Meme kanseri	Vaka-kontrol, kohort, RCTs	51	N/R	İnsidans	43	N/A	OR: 0.89 (0.81-0.97)	N/A
Jiang 2010 (201)	Prostat kanseri	RCTs	9	165.056	Mortalite, insidans	5	2	RR: 0.96 (0.85-1.08)	RR: 0.85 (0.58-1.24)

Tablo 5. (Devam) Meta-meta analize dahil edilen vitamin E ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR) ve/veya risk oranları (RR)

Kubo 2007 (a) (202)	Özafagus adenokarsinomu	Vaka-kontrol, kohort	10	39.155	İnsidans	3	N/A	OR: 0.80 (0.63- 1.03)	N/A
Kubo 2007 (b) (202)	Kardiya adenokarsinomu	Vaka-kontrol, kohort	10	39.155	İnsidans	4	N/A	OR: 0.94 (0.75- 1.16)	N/A
Leng 2019 (203)	Over kanseri	Vaka-kontrol, kohort	14	440.532	İnsidans	11	N/A	RR: 0.95 (0.78- 1.16)	N/A
Liu 2015 (204)	Kolorektal kanser	Kohort	47	1.139.052	İnsidans	13	N/A	RR: 0.94 (0.82- 1.07)	N/A
Loh 2023 (20)	Prostat kanseri	Vaka-kontrol, kohort, RCTs	32	516.753	İnsidans	5	N/A	RR: 0.85 (0.58- 1.25)	N/A
Peng 2015 (205)	Pankreas kanseri	Vaka-kontrol, kohort	10	256.407	İnsidans	10	N/A	RR: 0.81 (0.73- 0.89)	N/A
Schwingshackl 2017 (206)	Tüm kanser	RCTs	47	287.304	Mortalite, insidans	7	6	RR: 1.02 (0.99- 1.06)	RR: 1.00 (0.87-1.14)
Shen 2015 (207)	Böbrek kanseri	Vaka-kontrol, kohort	13	471.006	İnsidans	13	N/A	RR: 0.81 (0.69- 0.94)	N/A
Zhu 2017 (208)	Akciğer kanseri	Kohort	11	435.532	İnsidans	11	N/A	RR: 0.84 (0.76- 0.93)	N/A

OR olasılık oranı, RR risk oranı, CI güven aralığı, RCTs randomize kontrollü çalışmalar, N/R raporlanmamış, N/A uygun değil veya veri eksik

Tablo 6. Meta-meta analize dahil edilen beta-karoten ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR) ve/veya risk oranları (RR)

İlk yazar/yıl	Kanser tipi	Dahil edilen birincil çalışmaların özellikleri	Toplam çalışma sayısı (n)	Toplam örneklem boyutu (n)	Çıktı	İnsidans için dahil edilen birincil çalışma sayısı (n)	Mortalite için dahil edilen birincil çalışma sayısı (n)	İnsidans için etki büyüklüğü (ES) [OR (95% CI) veya RR (95% CI)]	Mortalite için etki büyüklüğü (ES) [RR (95% CI)]
Aune 2012 (209)	Meme kanseri	Vaka-kontrol, kohort	25	775.765	İnsidans	10	N/A	RR: 0.93 (0.88-0.98)	N/A
Aune 2018 (210)	Tüm kanser	Vaka-kontrol, kohort	69	142.798	İnsidans	4	N/A	RR: 0.90 (0.81-1.00)	N/A
Bardia 2008 (197)	Tüm kanser	RCTs	12	104.196	Mortalite, insidans	6	4	RR: 1.06 (1.00-1.12)	RR: 1.16 (0.98-1.37)
Bjelakovic 2004 (211)	Gastrointestinal kanser	RCTs	14	167.825	İnsidans	5	N/A	RR: 0.99 (0.85-1.15)	N/A
Chen 2016 (198)	Pankreas kanseri	Vaka-kontrol, kohort	18	289.215	İnsidans	9	N/A	OR: 0.74 (0.56-0.98)	N/A
Corbi 2022 (2012)	Tüm kanser	RCTs	44	216.734	Mortalite	N/A	13	N/A	RR: 0.98 (0.90-1.07)
Gandini 2000 (213)	Meme kanseri	Vaka-kontrol, kohort	26	322.301	İnsidans	11	N/A	RR: 0.82 (0.76-0.91)	N/A

Tablo 6. (Devam) Meta-meta analize dahil edilen beta-karoten ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR) ve/veya risk oranları (RR)

Ge 2013 (214)	Özafagus kanseri	Vaka-kontrol	10	6.487	İnsidans	10	N/A	OR: 0.58 (0.44-0.77)	N/A
Han 2022 (215)	Kolorektal kanser	Vaka-kontrol, kohort	22	464.228	İnsidans	20	N/A	OR: 0.89 (0.78-1.03)	N/A
Hu 2012 (a)* (216)	Meme kanseri	Vaka-kontrol, kohort	33	N/R	İnsidans	10	N/A	RR: 0.95 (0.90-1.01)	N/A
Hu 2012 (b)** (216)	Meme kanseri	Vaka-kontrol, kohort	33	N/R	İnsidans	25	N/A	OR: 0.76 (0.67-0.85)	N/A
Jeon 2011 (217)	Tüm kanser	RCTs	6	40.544	Mortalite, insidans	6	4	RR: 1.08 (0.99-1.18)	RR: 1.00 (0.87-1.15)
Jiang 2010 (201)	Prostat kanser	RCTs	9	165.056	Mortalite, insidans	3	1	RR: 0.97 (0.90-1.05)	RR: 1.19 (0.87-1.65)
Kordiak 2022 (218)	Akciğer kanseri	RCTs	8	167.141	İnsidans	8	N/A	RR: 1.16 (1.06-1.26)	N/A
Li 2020 (219)	Özafagus kanseri	Vaka-kontrol	15	12.557	İnsidans	15	N/A	OR: 0.62 (0.50-0.77)	N/A
Park 2017 (220)	Mesane kanseri	RCTs	14	147.383	İnsidans	6	N/A	RR: 1.19 (0.96-1.46)	N/A

Tablo 6. (Devam) Meta-meta analize dahil edilen beta-karoten ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR) ve/veya risk oranları (RR)

Yu 2015 (221)	Akciğer kanseri	Vaka-kontrol, kohort	19	452.721	İnsidans	18	N/A	RR: 0.76 (0.67-0.87)	N/A
Zhou 2016 (222)	Mide kanseri	Vaka-kontrol, kohort	22	108.010	İnsidans	14	N/A	OR: 0.52 (0.46-0.59)	N/A

OR olasılık oranı, RR risk oranı, CI güven aralığı, RCTs randomize kontrollü çalışmalar, N/R raporlanmamış, N/A uygun değil veya veri eksik, *kohort çalışmaları, **vaka-kontrol çalışmaları

Tablo 7. Meta-meta analize dahil edilen selenyum maruziyeti ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR) ve/veya risk oranları (RR)

İlk yazar/yıl	Kanser tipi	Dahil edilen birincil çalışmaların özellikleri	Toplam çalışma sayısı (n)	Toplam örneklem boyutu (n)	Çıktı	İnsidans için dahil edilen birincil çalışma sayısı (n)	Mortalite için dahil edilen birincil çalışma sayısı (n)	İnsidans için etki büyüklüğü (ES) [OR (95% CI) veya RR (95% CI)]	Mortalite için etki büyüklüğü (ES) [OR (95% CI) veya RR (95% CI)]
Amaral 2010 (223)	Mesane kanseri	Vaka-kontrol, kohort	7	19.249	İnsidans	7	N/A	OR: 0.61 (0.42-0.87)	N/A
Bardia 2008 (197)	Tüm kanser	RCTs	12	104.196	Mortalite, insidans	8	3	RR: 0.88 (0.77-1.00)	RR: 0.78 (0.65-0.94)
Bjelakovic 2004 (211)	Gastrointestinal kanser	RCTs	14	167.825	İnsidans	4	N/A	RR: 0.49 (0.36-0.67)	N/A
Cai 2016 (224)	Tüm kanser	Vaka-kontrol, kohort, RCTs	69	>364.742	İnsidans	23	N/A	OR: 0.78 (0.73-0.83)	N/A
Chen 2016 (198)	Pankreas kanseri	Vaka-kontrol, kohort	18	289.215	İnsidans	6	N/A	OR: 0.47 (0.26-0.85)	N/A
Cui 2017 (225)	Prostat kanseri	Vaka-kontrol, kohort, RCTs	17	>41.037	İnsidans	17	N/A	OR: 0.76 (0.64-0.91)	N/A
Etminan 2005 (a) * (226)	Prostat kanseri	Vaka-kontrol, kohort	16	168.226	İnsidans	11	N/A	RR: 0.72 (0.61-0.84)	N/A

Tablo 7. (Devam) Meta-meta analize dahil edilen selenyum maruziyeti ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR) ve/veya risk oranları (RR)

Etminan 2005 (b) ** (226)	Prostat kanseri	Vaka-kontrol, kohort	16	168.226	İnsidans	5	N/A	RR: 0.74 (0.61- 1.39)	N/A
Gong 2016 (a)* (227)	Mide kanseri	Vaka-kontrol, kohort	8	17.834	Mortalite, insidans	3	8	RR: 0.87 (0.78- 0.97)	OR: 0.90 (0.84-0.97)
Gong 2016 (b)** (227)	Mide kanseri	Vaka-kontrol, kohort	8	17.834	İnsidans	5	N/A	OR: 0.62 (0.44- 0.89)	N/A
Jenkins 2020 (228)	Tüm kanser	RCTs	43	197.643	Mortalite, insidans	5	3	RR: 0.91 (0.78- 1.07)	RR: 0.87 (0.56-1.37)
Jiang 2010 (201)	Prostat kanseri	RCTs	9	165.056	İnsidans	2	N/A	RR: 0.78 (0.41- 1.48)	N/A
Kuria 2020 (229)	Tüm kanser	Prospektif araştırmalar	37	579.878	İnsidans	37	N/A	RR: 0.98 (0.96- 1.01)	N/A
Lee 2011 (230)	Tüm kanser	RCTs	9	152.538	İnsidans	9	N/A	RR: 0.76 (0.58- 0.99)	N/A
Ma 2018 (231)	Özafagus kanseri	Vaka-kontrol, kohort	20	1.387.482	İnsidans	5	N/A	OR: 0.84 (0.51- 1.38)	N/A
Sayehmiri 2018 (232)	Prostat kanseri	Vaka-kontrol, kohort, RCTs	38	141.712	İnsidans	34	N/A	RR: 0.86 (0.78- 0.94)	N/A

Tablo 7. (Devam) Meta-meta analize dahil edilen selenyum maruziyeti ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR) ve/veya risk oranları (RR)

Schwingshackl 2017 (206)	Tüm kanser	RCTs	47	287.304	Mortalite, insidans	4	3	RR: 0.85 (0.68- 1.07)	RR: 0.86 (0.53-1.40)
Wang 2016 (233)	Pankreas kanseri	Vaka-kontrol, kohort	6	132.165	İnsidans	6	N/A	RR: 0.66 (0.49- 0.89)	N/A

OR olasılık oranı, RR risk oranı, CI güven aralığı, RCTs randomize kontrollü çalışmalar, N/R raporlanmamış, N/A uygun değil veya veri eksik, *kohort çalışmaları, **vaka-kontrol çalışmaları

Tablo 8. Meta-meta analize dahil edilen likopen ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR) ve/veya risk oranları (RR)

İlk yazar/yıl	Kanser tipi	Dahil edilen birincil çalışmaların özellikleri	Toplam çalışma sayısı (n)	Toplam örneklem boyutu (n)	Çıktı	İnsidans için dahil edilen birincil çalışma sayısı (n)	Mortalite için dahil edilen birincil çalışma sayısı (n)	İnsidans için etki büyüklüğü (ES) [OR (95% CI) veya RR (95% CI)]	Mortalite için etki büyüklüğü (ES) [[OR (95% CI) veya RR (95% CI)]
Cataño 2018 (a)* (234)	Prostat kanseri	Vaka-kontrol, kohort	27	223.444	İnsidans	9	N/A	OR: 0.90 (0.85-0.95)	N/A
Cataño 2018 (b)** (234)	Prostat kanseri	Vaka-kontrol, kohort	27	223.444	İnsidans	25	N/A	OR: 0.94 (0.89-1.00)	N/A
Chen 2013 (235)	Prostat kanseri	Vaka-kontrol, kohort	17	191.550	İnsidans	5	N/A	OR: 0.93 (0.86-1.01)	N/A
Chen 2015 (236)	Prostat kanseri	Vaka-kontrol, kohort	26	563.299	İnsidans	13	N/A	RR: 0.91 (0.82-1.01)	N/A
Chen 2016 (198)	Pankreas kanseri	Vaka-kontrol, kohort	18	289.215	İnsidans	6	N/A	OR: 0.85 (0.73-1.00)	N/A
Etminan 2004 (237)	Prostat kanseri	Vaka-kontrol, kohort	21	107.698	İnsidans	10	N/A	RR: 0.89 (0.81-0.98)	N/A
Ge 2013 (214)	Özafagus kanseri	Vaka-kontrol	10	6.487	İnsidans	2	N/A	OR: 0.75 (0.64-0.86)	N/A

Tablo 8. (Devam) Meta-meta analize dahil edilen likopen ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR) ve/veya risk oranları (RR)

Han 2022 (215)	Kolorektal kanseri	Vaka-kontrol, kohort	22	464.228	İnsidans	13	N/A	OR: 0.93 (0.81-1.07)	N/A
Hu 2012 (a)* (216)	Meme kanseri	Vaka-kontrol, kohort	33	N/R	İnsidans	7	N/A	RR: 0.99 (0.93-1.06)	N/A
Hu 2012 (b)** (216)	Meme kanseri	Vaka-kontrol, kohort	33	N/R	İnsidans	10	N/A	RR: 0.71 (0.56-0.92)	N/A
Li 2014 (238)	Over kanseri	Vaka-kontrol, kohort	10	668.806	İnsidans	10	N/A	OR: 0.96 (0.86-1.08)	N/A
Rowles 2017 (239)	Prostat kanseri	Vaka-kontrol, kohort	42	692.012	İnsidans	20	N/A	RR: 0.88 (0.79-0.99)	N/A
Wang 2015 (240)	Prostat kanseri	Vaka-kontrol, kohort	34	592.479	İnsidans	13	N/A	RR: 0.88 (0.76-1.02)	N/A
Wang 2016 (241)	Kolorektal kanseri	Vaka-kontrol, kohort	15	328.893	İnsidans	15	N/A	RR: 0.94 (0.80-1.10)	N/A
Yang 2013 (242)	Mide kanseri	Vaka-kontrol, kohort	21	126.337	İnsidans	N/R	N/A	RR: 0.88 (0.67-1.16)	N/A
Zhou 2016 (222)	Mide kanseri	Vaka-kontrol, kohort	14	108.010	İnsidans	5	N/A	OR: 0.88 (0.55-1.41)	N/A

OR olasılık oranı, RR risk oranı, CI güven aralığı, N/R raporlanmamış, N/A uygun değil veya veri eksik, *kohort çalışmaları, **vaka-kontrol alışmaları

Tablo 9. Meta-meta analize dahil edilen çinko ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR) ve/veya risk oranları (RR)

İlk yazar/yıl	Kanser tipi	Dahil edilen birincil çalışmaların özellikleri	Toplam çalışma sayısı (n)	Toplam örneklem boyutu (n)	Çıktı	İnsidans için dahil edilen birincil çalışma sayısı (n)	Mortalite için dahil edilen birincil çalışma sayısı (n)	İnsidans için etki büyüklüğü (ES) [OR (95% CI) veya RR (95% CI)]	Mortalite için etki büyüklüğü (ES) [RR (95% CI)]
Li 2014 (a)* (243)	Sindirim sistemi kanserleri	Vaka-kontrol, kohort	19	395.222	İnsidans	6	N/A	RR: 0.72 (0.44-1.17)	N/A
Li 2014 (b)** (243)	Sindirim sistemi kanserleri	Vaka-kontrol, kohort	19	395.222	İnsidans	7	N/A	RR: 0.91 (0.64-1.29)	N/A
Li 2014 (c)*** (243)	Sindirim sistemi kanserleri	Vaka-kontrol, kohort	19	395.222	İnsidans	6	N/A	RR: 0.80 (0.69-0.92)	N/A
Li 2017 (123)	Pankreas kanseri	Vaka-kontrol, kohort	7	106.359	İnsidans	7	N/A	RR: 0.79 (0.62-0.98)	N/A
Ma 2018 (231)	Özafagus kanseri	Vaka-kontrol, kohort	20	1.387.482	İnsidans	11	N/A	OR: 0.88 (0.59-1.16)	N/A
Mahmoud 2016 (244)	Prostat kanseri	Vaka-kontrol, kohort, RCTs	17	111.199	İnsidans	17	N/A	RR: 1.05 (0.97-1.15)	N/A
Qiao 2013 (245)	Kolorektal kanser	Kohort	6	350.507	İnsidans	6	N/A	RR: 0.83 (0.72-0.94)	N/A

Tablo 9. (Devam) Meta-meta analize dahil edilen çinko ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile olasılık oranları (OR) ve/veya risk oranları (RR)

Schwingshackl 2017 (206)	Tüm kanser	RCTs	47	287.304	Mortalite, insidans	2	2	RR: 0.91 (0.77-1.07)	RR: 0.92 (0.75-1.12)
-----------------------------	------------	------	----	---------	------------------------	---	---	----------------------	----------------------

OR olasılık oranı, *RR* risk oranı, *CI* güven aralığı, *RCTs* randomize kontrollü çalışmalar, *N/R* raporlanmamış, *N/A* uygun değil veya veri eksik, *özafagus kanseri, **mide kanseri, ***kolorektal kanser

Tablo 10. Meta-meta analize dahil edilen omega-3 ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile tehlike oranları (HR) ve/veya risk oranları (RR)

İlk yazar/yıl	Kanser tipi	Dahil edilen birincil çalışmaların zellikleri	Omega-3 maruziyeti	Toplam alışma sayısı (n)	Toplam rneklem boyutu (n)	ıktı	İnsidans için dahil edilen birincil çalışma sayısı (n)	Mortalite için dahil edilen birincil çalışma sayısı (n)	İnsidans için etki büyüklüğü (ES) [RR (95% CI)]	Mortalite için etki büyüklüğü (ES) [RR (95% CI)] veya HR (95% CI)]
Alexander 2015 (246)	Prostat kanseri	Prospektif kohort	EPA, DHA	21	446.243	İnsidans	13	N/A	RR: 1.00 (0.93-1.09)	N/A
Cao 2016 (247)	Meme kanseri	Prospektif kohort	ALA, EPA, DHA	24	1.387.366	İnsidans	5	N/A	RR: 1.02 (0.89-1.17)	N/A
Carayol 2010 (248)	Prostat kanseri	Vaka-kontrol, kohort	ALA	5	229.050	İnsidans	5	N/A	RR: 0.97 (0.86-1.10)	N/A
Carleton 2013 (249)	Prostat kanseri	Vaka-kontrol, kohort	ALA	12	245.938	İnsidans	12	N/A	RR: 1.08 (0.90-1.29)	N/A
Chua 2012 (a)* (250)	Prostat kanseri	Prospektif kohort	ALA, EPA, DHA	9	317.786	İnsidans	5	N/A	RR: 0.91 (0.84-0.98)	N/A

Tablo 10. (Devam) Meta-meta analize dahil edilen omega-3 ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile tehlike oranları (HR) ve/veya risk oranları (RR)

Chua 2012 (b)** (250)	Prostat kanseri	Prospektif kohort	ALA, EPA, DHA	9	317.786	İnsidans	3	N/A	RR: 1.04 (0.95-1.15)	N/A
Chua 2012 (c)*** (250)	Prostat kanseri	Prospektif kohort	ALA, EPA, DHA	9	317.786	İnsidans	3	N/A	RR: 1.03 (0.94-1.12)	N/A
Hanson 2020 (a)* (251)	Tüm kanser	RCTs	ALA, EPA, DHA	47	100.727	Mortalite, insidans	2	2	RR: 0.98 (0.38-2.55)	RR: 1.05 (0.74- 1.49)
Hanson 2020 (b)**** (251)	Tüm kanser	RCTs	ALA, EPA, DHA	47	100.727	Mortalite, insidans	27	18	RR: 1.02 (0.98-1.07)	RR: 0.97 (0.90- 1.06)
Hou 2017 (a)** (252)	Endometri yal kanser	Vaka- kontrol, kohort	EPA, DHA	16	702.966	İnsidans	4	N/A	RR: 0.79 (0.61-1.04)	N/A
Hou 2017 (b)*** (252)	Endometri yal kanser	Vaka- kontrol, kohort	EPA, DHA	16	702.966	İnsidans	4	N/A	RR: 0.85 (0.64-1.11)	N/A

Tablo 10. (Devam) Meta-meta analize dahil edilen omega-3 ile ilgili araştırmaların temel karakteristikleri ile tehlike oranları (HR) ve/veya risk oranları (RR)

Liu 2021 (a) ^x (253)	Tüm kanseri	Vaka- kontrol, kohort	ALA, EPA, DHA	32	1.445.732	İnsidans	7	N/A	RR: 1.04 (0.85-1.28)	N/A
Liu 2021 (b) ^y (253)	Tüm kanseri	Vaka- kontrol, kohort	ALA, EPA, DHA	32	1.445.732	İnsidans	7	N/A	RR: 1.02 (0.91-1.15)	N/A
Wang 2020 (129)	Sindirim sistemi kanseri	Vaka- kontrol, kohort	ALA, EPA, DHA, DPA	25	1.247.271	İnsidans	25	N/A	RR: 0.83 (0.76-0.91)	N/A
Wang 2022 (254)	Tüm kanseri	Kohort	ALA, EPA, DHA, DPA	21	45.947	Mortalite	N/A	5	N/A	HR: 0.91 (0.77- 1.06)
Zhang 2014 (255)	Tüm kanseri	RCTs	ALA, EPA, DHA	19	68.954	İnsidans	11	N/A	RR: 1.10 (0.97-1.24)	N/A
Zheng 2013 (256)	Meme kanseri	Prospektif kohort	ALA, EPA, DHA, DPA	26	883.585	İnsidans	11	N/A	RR: 0.85 (0.76-0.96)	N/A

HR tehlike oranı, OR olasılık oranı, RR risk oranı, CI güven aralığı, RCTs randomize kontrollü çalışmalar, N/R raporlanmamış, N/A uygun değil veya veri eksik, ALA α -linolenik asit, EPA eikosapentaenoik asit, DHA dokosaheksaenoik asit, DPA dokosapentaenoik asit, *ALA, **EPA, ***DHA, ****EPA+DHA, ^x kolorektal kanser, ^y meme kanseri

4.2. Kalite Değerlendirmesi

Araştırmaya dahil edilen meta-analizlerin kalitesi, 16 maddelik AMSTAR-2 (AMeASurement Tool to Assess Systematic Reviews) kalite değerlendirme aracı (135) ile incelenmiştir. AMSTAR, sağlık müdahalelerine ilişkin randomize ve randomize olmayan çalışmaların sistematik incelemelerinin değerlendirilmesini sağlamak için geliştirilen bir değerlendirme aracı olarak tanımlanmıştır. Genel derecelendirme, kritik alanlardaki zayıflıklara dayanmaktadır. AMSTAR-2'nin genel bir puan oluşturması amaçlanmamıştır.

AMSTAR-2'de 16 maddenin yedisi kritik madde (madde 2, 4, 7, 9, 11, 13, 15) olarak sınıflandırılmıştır. Her madde standarda göre “evet”, “kısmen evet” veya “hayır” olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaların (yüksek, orta, düşük veya kritik derecede düşük) genel değerlendirmesi, kritik ve kritik olmayan öğelerin değerlendirilmesine dayalı olarak gerçekleştirilmiştir.

Toplam 10 çalışmada (150, 152, 153, 158, 164, 172, 176, 200, 212, 216) örneklem büyüklüğü ile ilgili net sonuç raporlanmamıştır. Üç meta-analizde (146, 171, 182) birincil çalışma olarak sadece vaka-kontrol araştırmaları meta-analize dahil edilmiş ve literatür kısıtlanmıştır. Diyet lifi ile ilişkili rapor sunan bir meta-analize (160) çok az sayıda birincil rapor dahil edilmiştir. D vitamini ile ilgili rapor sunan iki (173, 183) çalışmada kapsamlı literatür taraması yapılmamış, iki (171, 192) çalışmada ise aşırı uç değerler raporlanmıştır. E vitamini (199), beta-karoten (222), selenyum (198, 211) ile ilgili sonuç bildiren dört çalışmada da uç değerler raporlandığı gözlemlenmiştir.

İlişkili çalışmaların kalitesi diğer çalışmalara göre nispeten daha düşük olarak belirlenmiş ancak araştırmadan dışlanmamıştır. Kritik derecede düşük olan birincil çalışmaların raporlarını sunan meta-analizler ise çalışmaya alınmadan doğrudan dışlanmıştır.

4.3. Meta-Meta-Analiz Sonuçları

4.3.1. Diyet Lifi

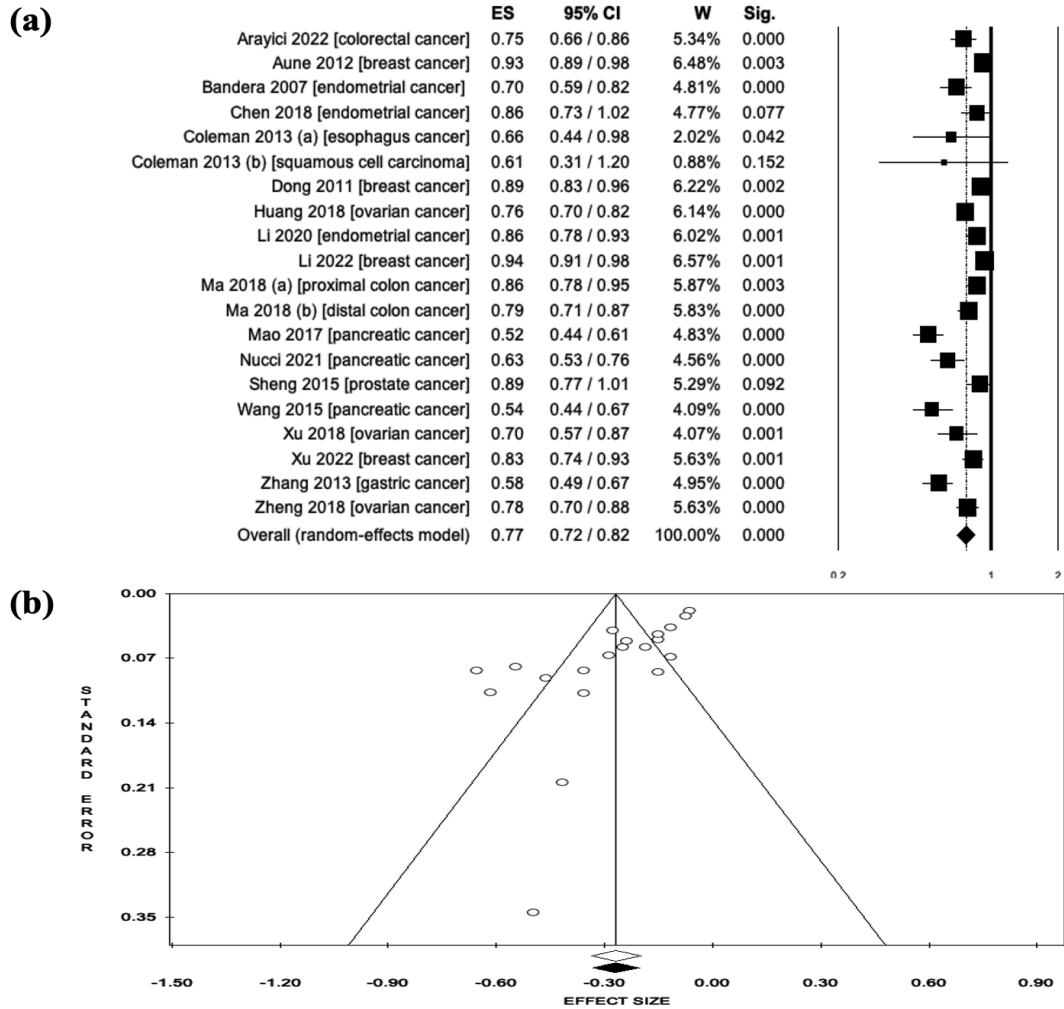
Diyet lifi ile ilişkili birincil meta-meta-analize toplam 21 çalışmadan (12, 30, 143-161) 24 rapor dahil edilmiştir. Bu 24 raporun 20'si kanser riski ile ilişkili sonuç içermektedir. Buna ek olarak dört rapor mortalite ile ilişkili risk belgelemiştir (Tablo 3).

Diyet lifi ve kanser riskini değerlendiren toplam 20 raporun havuzlanmış analizinde daha yüksek diyet lifi tüketiminin daha düşük kanser riski ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (OR = 0.77, %95 CI: 0.72-0.82, $p < 0.001$) (Şekil 4a). Çalışmalar arasında anlamlı ve yüksek düzeyde heterojenite ($Q = 155.9$, $df = 19$, $I^2 = \%87.2$, $p < 0.001$) saptanmıştır ve dolayısıyla analizler random effects model aracılığı ile gerçekleştirilmiştir. Huni grafiklerinin şematik değerlendirmesi ve Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon testine ($z = -1.62$, $p = 0.105$) göre çalışmalar arasında anlamlı yayın yanlılığı tespit edilmemiştir (Şekil 4b). Her çalışma analizin dışında tutularak (ayrı ayrı dışlanarak) bir duyarlılık analizi de gerçekleştirilmiştir. Duyarlılık analizi, test sonuçlarının sağlamlığını doğrulamıştır (Şekil 5a). Yıllar açısından etki büyüklüğündeki değişikliklerin incelenmesi amacıyla kümülatif analiz gerçekleştirilmiş ve Şekil 5b'de sunulmuştur.

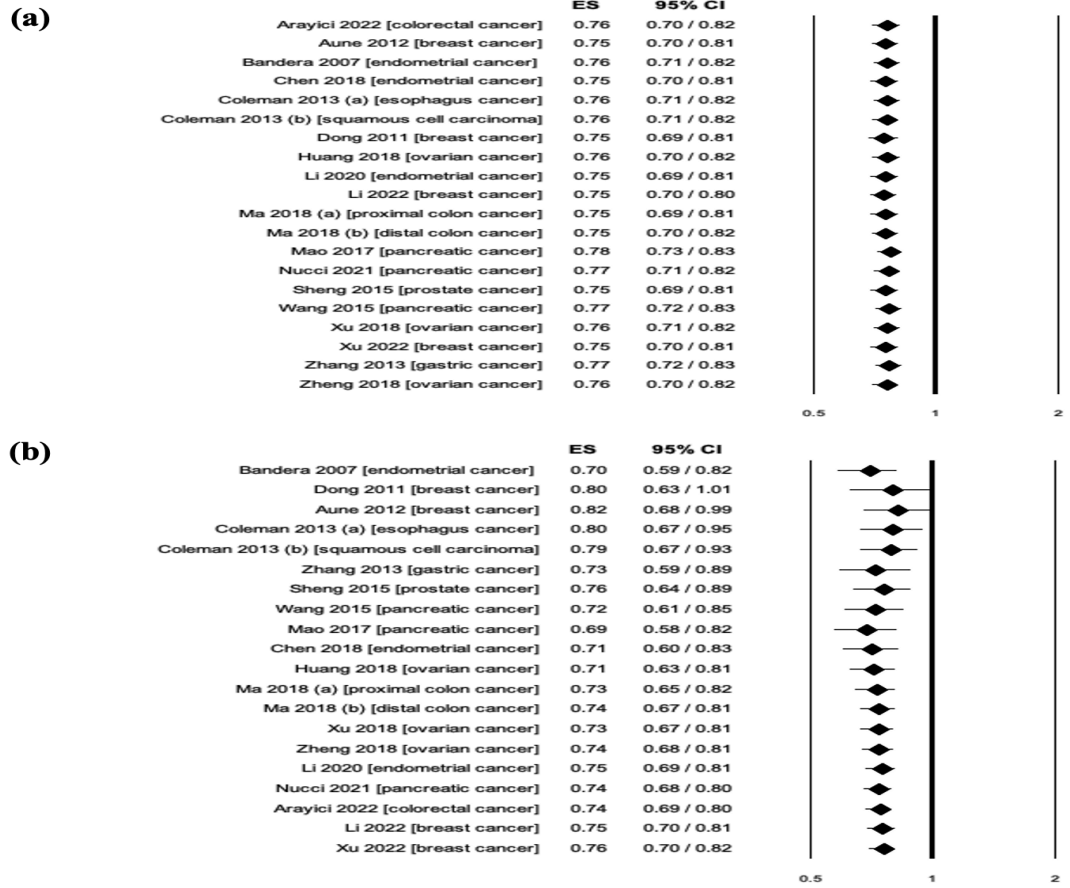
Diyet lifi ve kanser kaynaklı mortaliteyi değerlendiren toplam dört meta-analizin havuzlanmış analizinde daha yüksek diyet lifi tüketimi %17 daha düşük mortalite ile ilişkilendirilmiştir (RR = 0.83, %95 CI: 0.78-0.90, $p < 0.001$) (Şekil 6a). Analize dahil edilen çalışmalar arasında önemli düzeyde bir heterojenite saptanmamıştır ($Q = 2.1$, $df = 3$, $I^2 = \%0.0$, $p = 0.552$). Dolayısıyla meta-meta-analiz fixed effects model kullanılarak yürütülmüştür. Egger'in lineer regresyon asimetri testi (Intercept = -1.54, $t = -1.70$, $p = 0.231$) ve Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon testi ($z = -1.36$, $p = 0.174$) sonuçlarına göre çalışma raporlarında yayın yanlılığı olmadığı belirlenmiştir (Şekil 6b). Duyarlılık analizleri de sonuçların sağlamlığını doğrulamıştır.

Diyet lifinin yüksek ve düşük alımının farklı kanser türleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amacıyla alt grup analizleri gerçekleştirilmiştir. Buna göre sindirim sistemi kanserlerinin (kolorektal kanser, özafagus kanseri, proksimal kolon kanseri, distal kolon kanseri, pankreas kanseri, mide kanseri) (toplam 9 meta-analiz) dahil

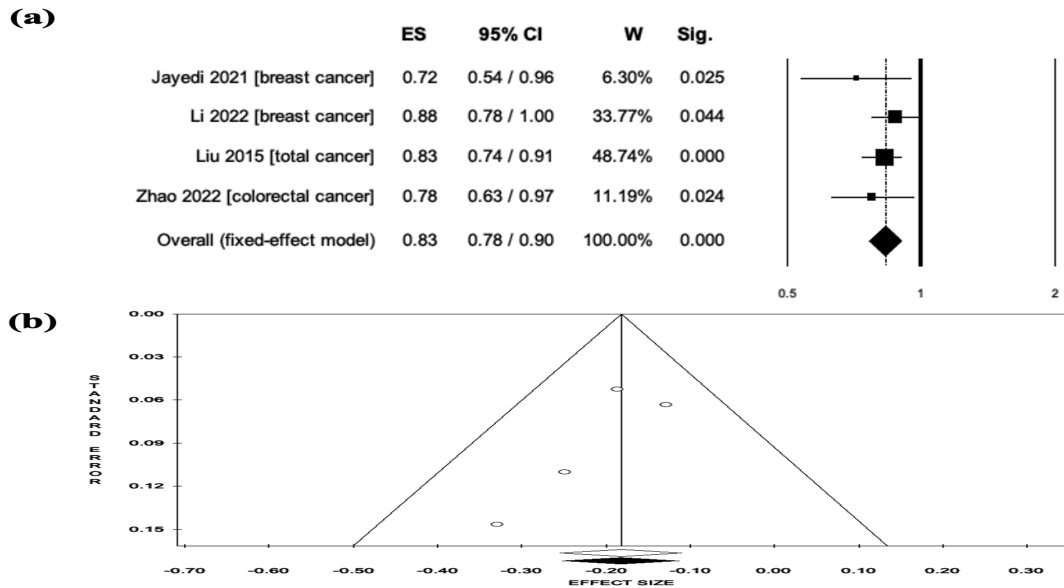
edildiği ikincil meta-meta-analizde daha yüksek diyet lifi tüketimi %28 daha düşük kanser riskiyle ilişkilendirilmiştir (OR = 0.72, %95 CI: 0.68-0.75, $p < 0.001$). Benzer şekilde meme kanseri (toplam 4 meta-analiz) ile ilgili sonuç bildiren çalışmaların havuzlanmış analizinde ise diyet lifinin daha yüksek tüketiminin çok güçlü olmasa da daha düşük bir meme kanseri ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (OR = 0.92, %95 CI: 0.88-0.95, $p < 0.001$). Ayrıca jinekolojik kanserler de (toplam 6 meta-analiz) tek bir havuzda analiz edilmiştir. Yüksek diyet lifi tüketiminin %21 daha düşük jinekolojik kanser riskiyle ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (OR = 0.79, %95 CI: 0.75-0.83, $p < 0.001$). Analizlerde herhangi bir yayın yanlılığı tespit edilmemiş olup duyarlılık analizleri de sonuçların sağlamlığını doğrulamıştır.



Şekil 4. (a) Diyet lifi tüketimi (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile **(b)** huni grafiği



Şekil 5. (a) Diyet lifi tüketimi (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili duyarlılık analizi ile (b) kümülatif analiz sonuçları



Şekil 6. (a) Diyet lifi tüketimi (düşük ve yüksek alım) ve kanser mortalitesi ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği

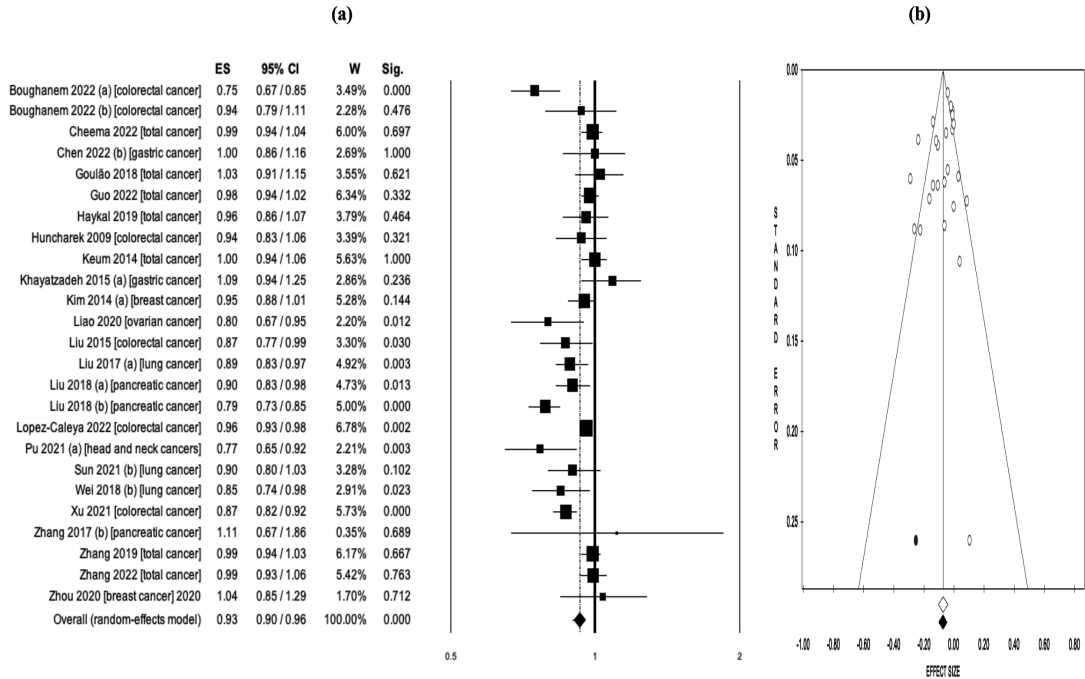
4.3.2. D Vitamini

D vitamini ile ilişkili birincil meta-meta-analize toplam 35 uygun çalışmadan (83, 162-195) 59 rapor dahil edilmiştir. Bu 59 rapordan 25'inde D vitamini alımı ve kanser riski ile ilişkili sonuç, 18'inde 25(OH)D vitamini düzeyleri ve kanser riski ile ilgili sonuç, sekizinde D vitamini alımı ve mortalite ile ilişkili sonuç ve sekiz çalışmada da serum 25(OH)D düzeyleri ve mortalite ile ilişkili sonuç raporlanmıştır (Tablo 4).

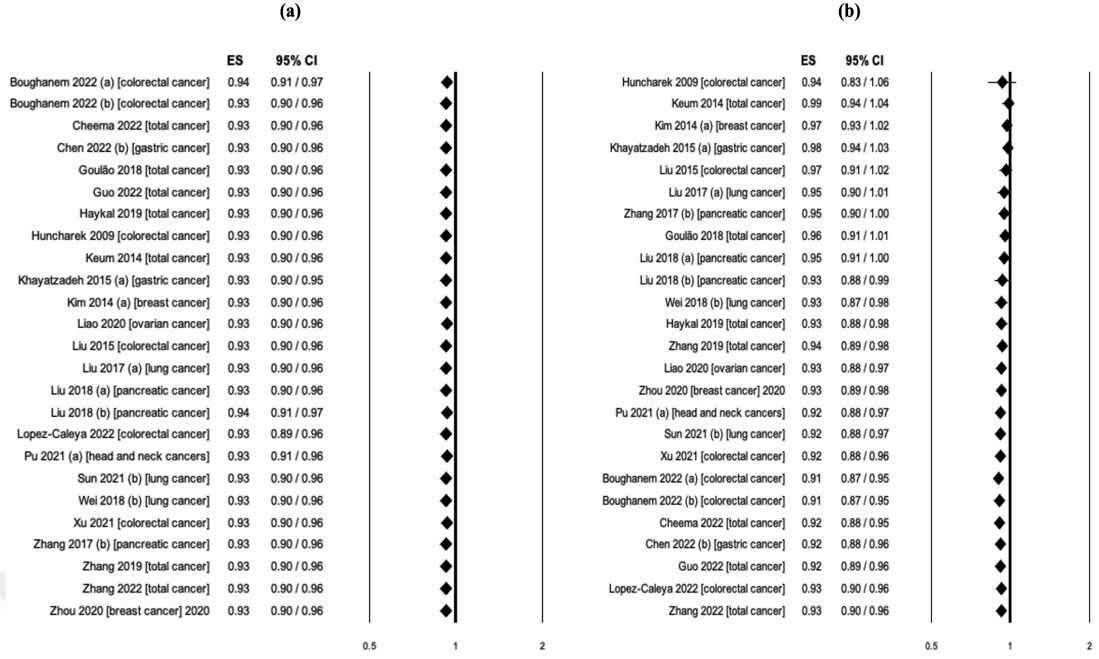
D vitamini alımı ve kanser riskini değerlendiren toplam 25 raporun havuzlanmış analizinde daha yüksek D vitamini alımının daha düşük kanser riski ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (OR = 0.93, %95 CI: 0.90-0.96, $p < 0.001$) (Şekil 7a). Çalışmalar arasında anlamlı düzeyde heterojenite ($Q = 85.1$, $df = 24$, $I^2 = \%71.8$, $p < 0.001$) saptanmış olup analizler random effects model aracılığı ile gerçekleştirilmiştir. Egger'in lineer regresyon asimetri testi (Intercept = -1.05, $t = -1.55$, $p = 0.134$) ve Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon test ($z = -1.26$, $p = 0.207$) sonuçlarına göre çalışma raporlarında yayın yanlılığı olmadığı belirlenmiştir (Şekil 7b). Her çalışma analizin dışında tutularak (ayrı ayrı dışlanarak) duyarlılık analizleri gerçekleştirilmiştir. Duyarlılık analizi, test sonuçlarının sağlamlığını doğrulamıştır (Şekil 8a). Yıllar açısından etki büyüklüğündeki değişikliklerin incelenmesi amacıyla kümülatif analiz gerçekleştirilmiş ve Şekil 8b'de verilmiştir.

Serum 25(OH)D vitamini düzeyi ile ve kanser riskini değerlendiren toplam 18 raporun havuzlanmış analizinde daha yüksek 25(OH)D düzeylerinin daha düşük kanser riski ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (OR = 0.80, %95 CI: 0.72-0.89, $p < 0.001$) (Şekil 9a). Çalışmalar arasında anlamlı düzeyde heterojenite ($Q = 164.3$, $df = 17$, $I^2 = \%89.6$, $p < 0.001$) saptanmış olup analizler random effects model aracılığı ile gerçekleştirilmiştir. Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon testi ($z = -0.87$, $p = 0.384$) sonuçlarına göre çalışma raporlarında yayın yanlılığı olmadığı belirlenmiştir (Şekil 9b). Her çalışma analizin dışında tutularak (ayrı ayrı dışlanarak) duyarlılık analizleri gerçekleştirilmiştir. Duyarlılık analizi, test sonuçlarının sağlamlığını doğrulamıştır (Şekil 10a). Yıllar açısından etki büyüklüğündeki değişikliklerin incelenmesi amacıyla kümülatif analiz gerçekleştirilmiş ve Şekil 10b'de verilmiştir.

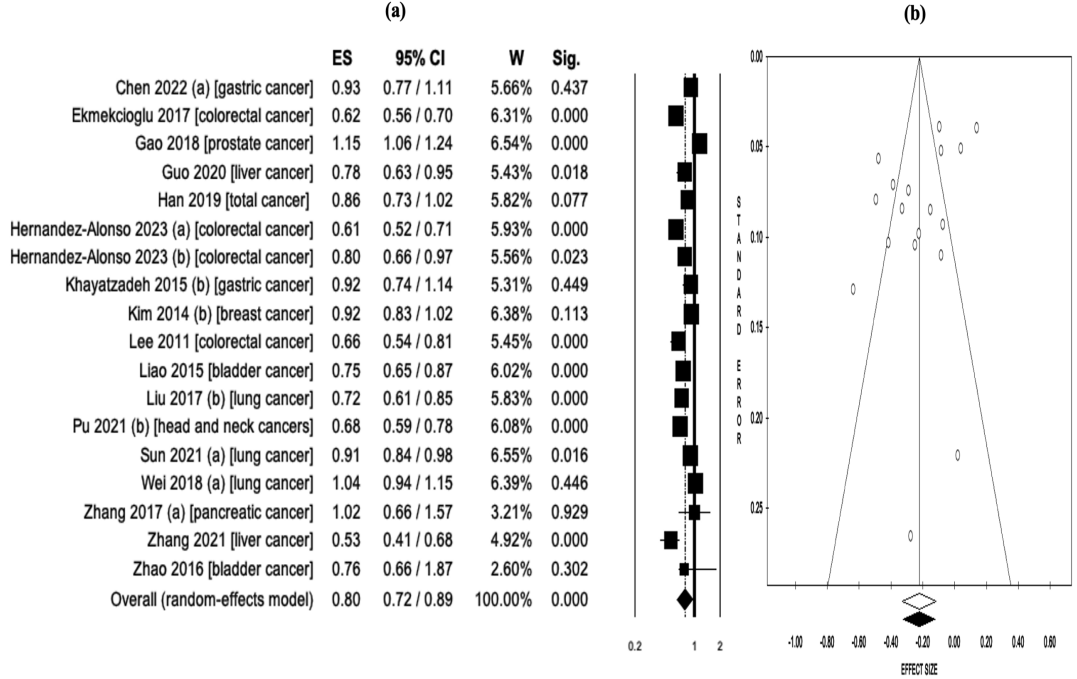
Serum 25(OH)D ve kanser kaynaklı mortaliteyi değerlendiren toplam sekiz meta-analizden havuzlanmış analizinde daha yüksek serum 25(OH)D düzeyleri %33 daha düşük mortalite ile ilişkilendirilmiştir (RR = 0.67, %95 CI: 0.58-0.78, $p < 0.001$). Ancak analize dahil edilen çalışmalar arasında bir meta-analiz (180) çok düşük risk raporladığı için analizlerde negatif yönde uç değeri oluşturmuştur. Egger'in lineer regresyon asimetri testi (Intercept = -3.09, $t = -2.33$, $p = 0.059$) ve Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon testi ($z = -2.23$, $p = 0.026$) sonuçlarına göre çalışma raporlarında yayın yanlılığı olabileceği göz önünde bulundurularak bu çalışma (180) analizden dışlanmıştır. Toplam yedi çalışmanın tekrar havuzlanmış analizinde daha yüksek serum 25(OH)D düzeyleri %26 daha düşük mortalite ile ilişkilendirilmiştir (RR = 0.74, %95 CI: 0.69-0.80, $p < 0.001$) (Şekil 11a). Analize dahil edilen çalışmalar arasında önemli düzeyde bir heterojenite saptanmamıştır ($Q = 7.67$, $df = 6$, $I^2 = \%21.7$, $p = 0.263$). Dolayısıyla meta-meta-analiz fixed effects model kullanılarak yürütülmüştür. Egger'in lineer regresyon asimetri testi (Intercept = -1.95, $t = -2.01$, $p = 0.101$) ve Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon testi ($z = -1.65$, $p = 0.099$) sonuçlarına göre çalışma raporlarında yayın yanlılığı olmadığı belirlenmiştir (Şekil 11b). Duyarlılık analizleri de sonuçların sağlamlığını doğrulamıştır.



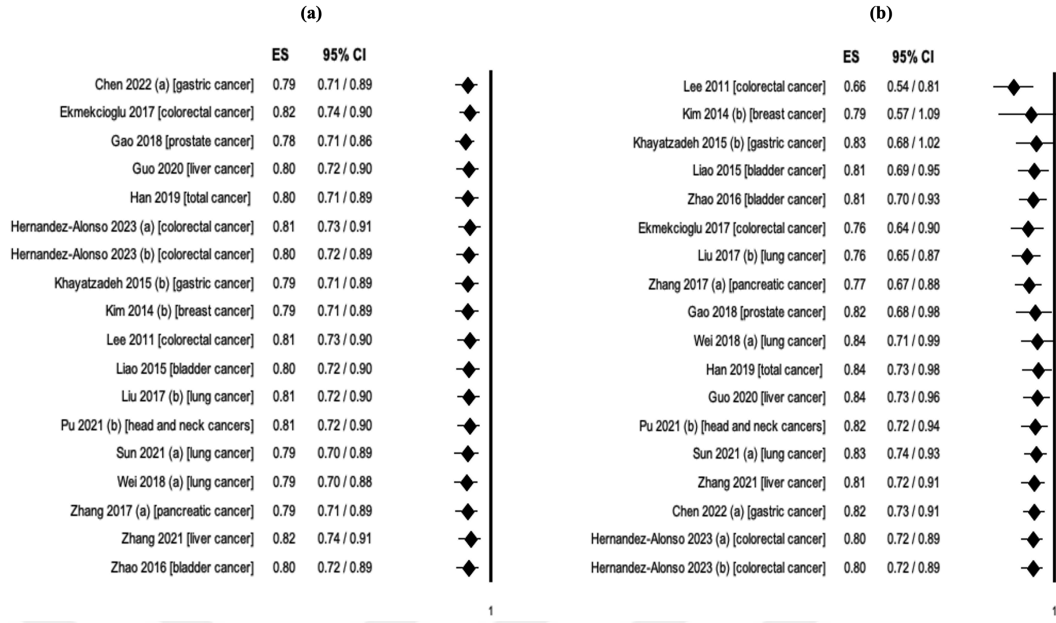
Şekil 7. (a) D vitamini alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği



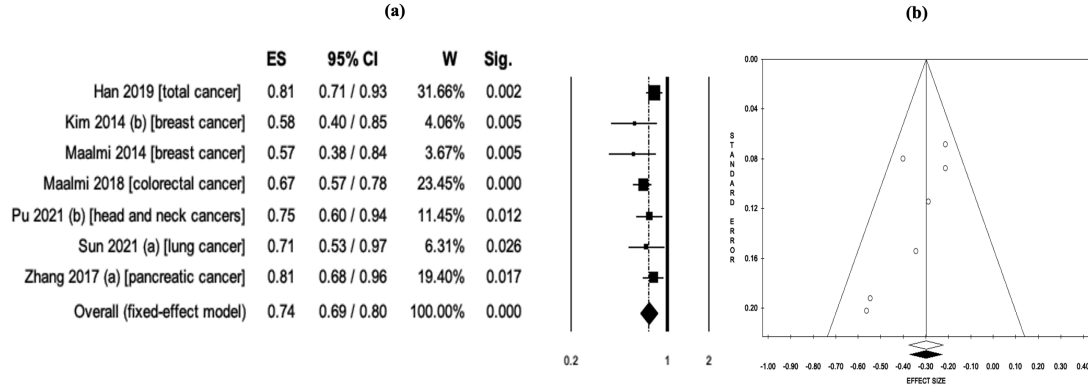
Şekil 8. (a) D vitamini tüketimi (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili duyarlılık analizi ile (b) kümülatif analiz sonuçları



Şekil 9. (a) 25(OH)D vitamini seviyesi (düşük ve yüksek düzey) ve kanser riski ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği

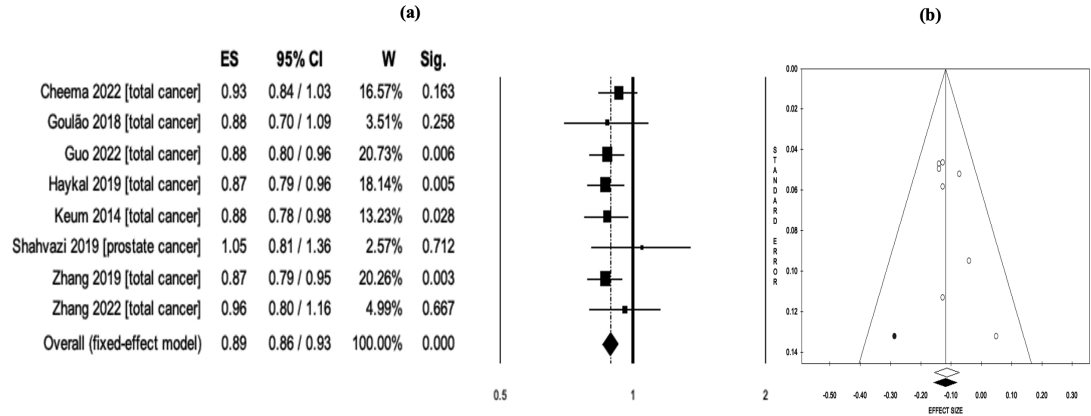


Şekil 10. (a) 25(OH)D vitamini seviyesi (düşük ve yüksek düzey) ve kanser riski ile ilişkili duyarlılık analizi ile (b) kümülatif analiz sonuçları



Şekil 11. (a) 25(OH)D vitamini seviyesi (düşük ve yüksek düzey) ve kanser mortalitesi ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği

D vitamini alımı ve kanser kaynaklı mortaliteyi değerlendiren toplam sekiz meta-analizin havuzlanmış analizinde daha yüksek D vitamini alımı daha düşük mortalite ile ilişkilendirilmiştir (RR = 0.89, %95 CI: 0.86-0.93, $p < 0.001$) (Şekil 12a). Analize dahil edilen çalışmalar arasında önemli düzeyde bir heterojenite saptanmamıştır ($Q = 3.45$, $df = 7$, $I^2 = \%0.0$, $p = 0.840$). Dolayısıyla meta-meta-analiz fixed effects model kullanılarak yürütülmüştür. Huni grafiğinin şematik değerlendirmesinde çalışmalar arasında yayın yanlılığı tespit edilmemiştir (Şekil 12b). Sonuçların sağlamlığını duyarlılık analizleri aracılığı ile doğrulanmıştır.



Şekil 12. (a) D vitamini alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser mortalitesi ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile **(b)** huni grafiği

D vitamini alımı (düşük ve yüksek alım) ve serum 25(OH)D (düşük ve yüksek seviye) düzeylerinin farklı kanser türleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amacıyla alt grup analizleri gerçekleştirilmiş ve Tablo 11’de sunulmuştur. Alt grup analizlerinde farklı kanser türleri için en az üç çalışma olması durumunda meta-meta-analizler yürütülmüştür. Buna göre D vitamini alımı ve toplam kanser riskini değerlendiren çalışmaların havuzlanmış analizinde D vitamini alımının kanser riskini önemli düzeyde azaltmadığı veya artırmadığı gözlemlenmiştir (OR = 0.99, %95 CI: 0.97-1.01, $p = 0.300$) (Tablo 11). Kolorektal kanser ve akciğer kanseri ile ilişkili alt grup analizlerinde ise D vitamini alımı kanser riskinde anlamlı bir düşüşle ilişkilendirilmiştir (Sırasıyla, OR = 0.89, %95 CI: 0.83-0.96, $p = 0.002$; OR = 0.88, %95 CI: 0.83-0.94, $p < 0.001$) (Tablo 11). Serum 25(OH)D vitamini düzeyleri ile ilişkili ise iki kanser türünde meta-meta-analiz yürütülmüştür. Serum 25(OH)D vitamini düzeylerinin akciğer kanserinde anlamlı olmayan bir düşüşle ilişkili olduğu belirlenmiştir (OR = 0.89, %95 CI: 0.75-1.05, $p = 0.178$). Kolorektal kanserde ise yüksek serum 25(OH)D düzeyleri düşük kolorektal kanser riskiyle ilişkilendirilmiştir (OR = 0.65, %95 CI: 0.60-0.70, $p < 0.001$) (Tablo 11). D vitamini alımı ve kanser mortalitesi arasındaki ilişki toplam yedi rapordan veriyle değerlendirilmiştir. Buna göre D vitamini alımının kanser mortalitesinde önemli düzeyde bir azalma ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (OR = 0.89, %95 CI: 0.85-0.93, $p < 0.001$).

Tablo 11. Meta-meta analize dahil edilen D vitamini ile ilgili araştırmaların alt grup analizleri

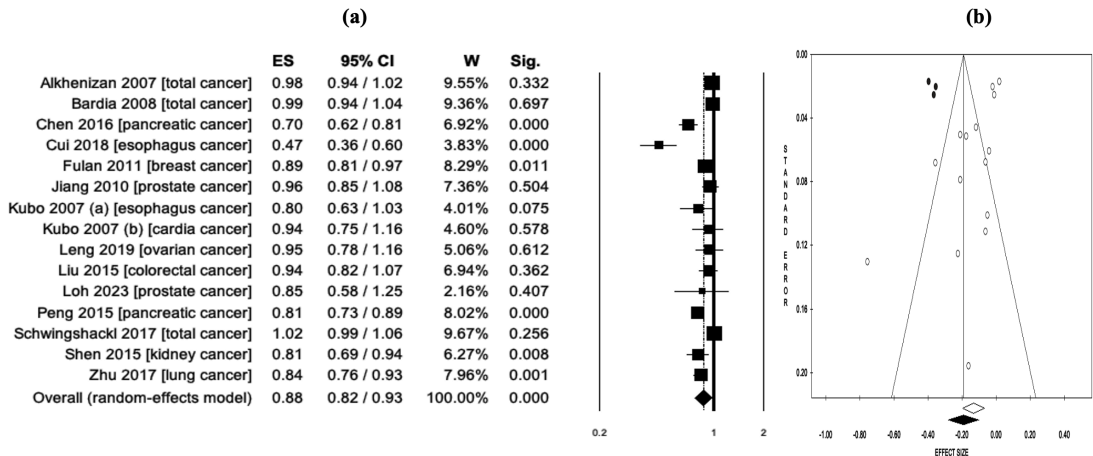
Analiz	Model	Dahil edilen rapor sayısı (n)	Etki büyüklüğü (ES)	%95 CI	<i>p</i> değeri	I ²	<i>p</i> değeri	Intercept	Tau (t)	<i>p</i> değeri
D vitamini alımı ve kanser riski*										
Tüm kanser	Fixed	7	0.99**	0.97-1.01	0.300	0.00	0.983	0.37	0.72	0.506
Kolorektal kanser	Random	6	0.89**	0.83-0.96	0.002	79.4	< 0.001	-2.11	-1.70	0.164
Akciğer kanseri	Fixed	3	0.88**	0.83-0.94	< 0.001	0.00	0.817	-0.72	-0.59	0.658
RCTs****	Fixed	8	0.99**	0.97-1.01	0.320	0.00	0.988	0.49	1.35	0.227
Gözlemsel	Random	14	0.90**	0.86-0.95	< 0.001	68.43	< 0.001	-1.09	-1.51	0.156
Serum 25 (OH)D vitamini düzeyi ve kanser riski*										
Kolorektal kanser	Fixed	4	0.65**	0.60-0.70	< 0.001	48.4	0.121	3.23	1.21	0.351
Akciğer kanseri	Random	3	0.89**	0.75-1.05	0.178	85.84	0.001	-4.32	-0.68	0.619
D vitamini alımı ve kanser mortalitesi*										
Tüm kanser	Fixed	7	0.89***	0.85-0.93	< 0.001	0.00	0.929	0.77	0.98	0.372
RCTs****	Fixed	7	0.89***	0.85-0.93	< 0.001	0.00	0.929	0.77	0.98	0.372

ES etki büyüklüğü, *OR* olasılık oranı, *RR* risk oranı, *CI* güven aralığı, *RCTs* randomize kontrollü çalışmalar, *N/R* raporlanmamış, *N/A* uygun değil veya veri eksik, *ikiden az olan kanser türleri için meta-meta-analiz yürütülmemiştir, ** *OR*, ****RR*, ****sadece *RCTs* içeren çalışmalar dahil edilmiş, diğer çalışma türleri ile *RCTs* bir arada içeren çalışmalar dışlanmıştır

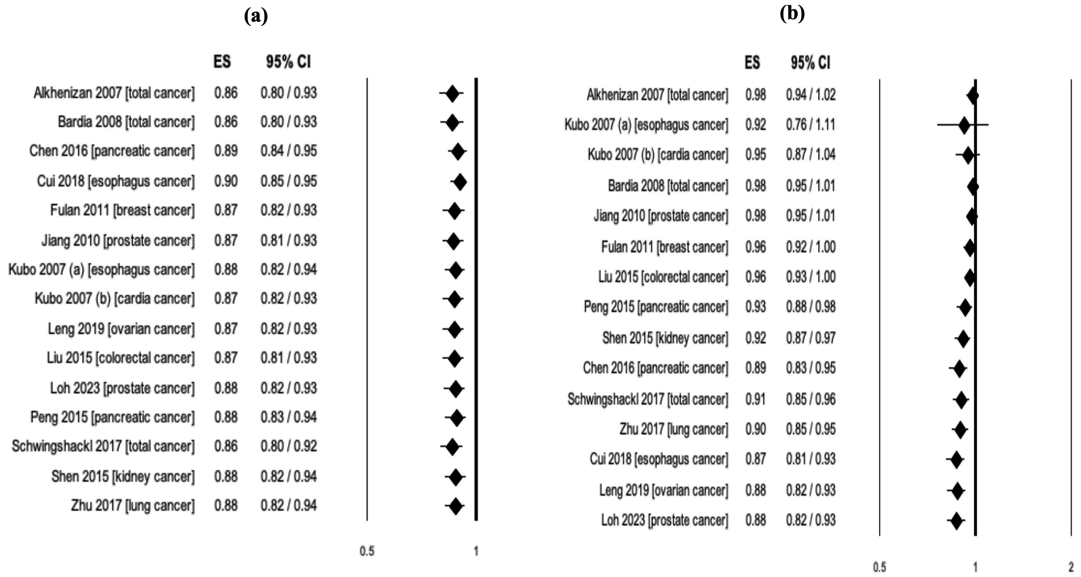
4.3.3. E Vitamini

E vitamini alımı ve kanser riski ile mortalitesi açısından risk bildiren toplam 14 uygun meta-analizden (20, 196-208) 19 rapor dahil edilme kriterlerini karşılamıştır. Bu 19 rapordan 15’inde kanser riski ile ilişkili sonuç bildirilirken, dört raporda kanser kaynaklı mortalite ile ilişkili sonuç belgelenmiştir (Tablo 5).

E vitamini alımı ve kanser riskini değerlendiren toplam 15 raporun havuzlanmış analizinde daha yüksek E vitamini alımı daha düşük kanser riski ile ilişkilendirilmiştir (OR = 0.88, %95 CI: 0.82-0.93, $p < 0.001$) (Şekil 13a). Çalışmalar arasında anlamlı düzeyde heterojenite ($Q = 93.9$, $df = 14$, $I^2 = \%85.1$, $p < 0.001$) saptanmış olup analizler random effects model aracılığı ile gerçekleştirilmiştir. Egger’in lineer regresyon asimetri testi (Intercept = -3.04, $t = -3.81$, $p = 0.002$) ve Begg ve Mazumdar’ın sıra korelasyon test ($z = -1.73$, $p = 0.083$) sonuçlarına göre çalışma raporlarında yayın yanlılığı olabileceği göz önünde bulundurularak çıkar ve ekle (trim and fill) yöntemi (3 çalışma) kullanılarak sonuç düzeltilmiş ve güven aralıkları daraltılmıştır [çıkar ve ekle yönteminden önce beklenen etki büyüklüğü: (OR = 0.83, %95 CI: 0.75-0.91, $p < 0.001$)] (Şekil 13b). Her çalışma analizin dışında tutularak (ayrı ayrı dışlanarak) duyarlılık analizleri gerçekleştirilmiştir. Duyarlılık analizi, test sonuçlarının sağlamlığını doğrulamıştır (Şekil 14a). Yıllar açısından etki büyüklüğündeki değişiklerin incelenmesi amacıyla da kümülatif analiz gerçekleştirilmiş ve Şekil 14b’de sunulmuştur.

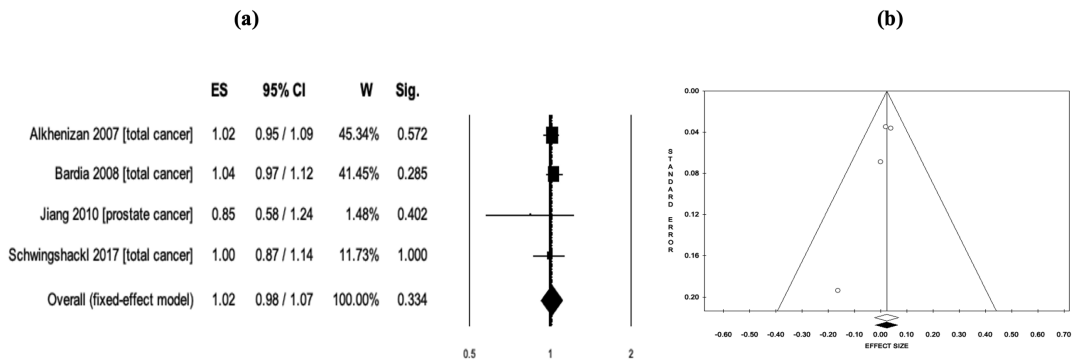


Şekil 13. (a) E vitamini alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği



Şekil 14. (a) E vitamini tüketimi (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili duyarlılık analizi ile **(b)** kümülatif analiz sonuçları

E vitamini alımı ve kanser kaynaklı mortaliteyi değerlendiren toplam dört meta-analizin havuzlanmış analizinde daha yüksek E vitamini alımı ile mortalite arasında bir ilişki gözlemlenmemiştir (RR = 1.02, %95 CI: 0.98-1.07, $p = 0.334$) (Şekil 15a). Analize dahil edilen çalışmalar arasında önemli düzeyde bir heterojenite saptanmamıştır ($Q = 1.23$, $df = 3$, $I^2 = \%0.0$, $p = 0.746$). Dolayısıyla meta-meta-analiz fixed effects model kullanılarak yürütülmüştür. Huni grafiğinin şematik değerlendirmesinde ve Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon test ($z = -1.36$, $p = 0.174$) sonuçlarına göre çalışmalar arasında yayın yanlılığı tespit edilmemiştir (Şekil 15b). Duyarlılık analizleri sonuçların sağlamlığını doğrulamıştır.



Şekil 15. (a) E vitamini alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser mortalitesi ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile **(b)** huni grafiği

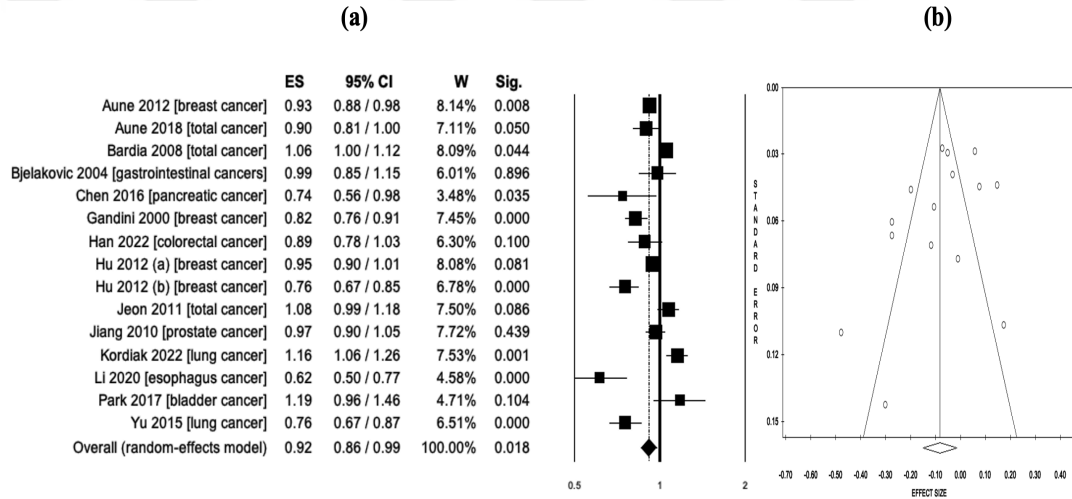
E vitamini (yüksek ve düşük alım) alımı ve kanser riski için kanser tipi açısından alt grup analizi sadece tüm kanserler bazında değerlendirilmiştir. Toplam üç uygun çalışmanın havuzlanmış analizinde daha yüksek E vitamini alımı ile kanser riski arasında bir ilişki gözlemlenmemiştir (OR = 1.00, %95 CI: 0.98-1.02, $p = 0.966$). Analiz fixed effect modeli aracılığı ile yürütülmüştür ($Q = 2.38$, $df = 2$, $I^2 = \%16.0$, $p = 0.304$). Sadece RCT'ler analize dahil edilerek başka bir alt grup analizi gerçekleştirilmiştir. Sadece RCT'lerin (dört meta-analiz) dahil edildiği alt grup analizinde daha yüksek E vitamini alımı ile kanser riski arasında bir ilişki gözlemlenmemiştir (OR = 1.00, %95 CI: 0.98-1.02, $p = 0.931$). Analiz fixed effect modeli aracılığı ile yürütülmüştür ($Q = 2.82$, $df = 3$, $I^2 = \%0.0$, $p = 0.420$). Sadece gözlemsel çalışmaların (dokuz meta-analiz) dahil edildiği alt grup analizinde ise daha yüksek E vitamini alımı daha düşük kanser riski ile ilişkilendirilmiştir (OR = 0.80, %95 CI: 0.72-0.89, $p < 0.001$). Analiz random effect modeli aracılığı ile yürütülmüştür ($Q = 31.56$, $df = 8$, $I^2 = \%74.65$, $p < 0.001$). Egger'in lineer regresyon asimetri testi ($p > 0.10$) ve Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon test ($p > 0.05$) sonuçlarına göre çalışma raporlarında yayın yanlılığı tespit edilmemiştir.

4.3.4. Beta (β)-Karoten

Temel mikro besinlerden beta-karoten alımı ve kanser riski ile mortalitesi açısından risk bildiren toplam 17 uygun meta-analizden (197, 198, 201, 209-222) 21 rapor dahil edilme kriterlerini karşılamıştır. Bu 21 rapordan 17'sinde kanser riski ile ilişkili sonuç bildirilirken, dört raporda kanser kaynaklı mortalite ile ilgili sonuç bildirilmiştir (Tablo 6).

Beta-karoten ve kanser riskini değerlendiren toplam 16 meta-analizden 17 raporun havuzlanmış analizinde daha yüksek beta-karoten alımı %13 daha düşük kanser riski ile ilişkilendirilmiştir (OR = 0.87, %95 CI: 0.80-0.95, $p < 0.001$). Ancak analize dahil edilen çalışmalar arasında iki meta-analiz (214, 222) çok düşük risk raporladığı için analizlerde negatif yönde uç değeri oluşturmuştur. Egger'in lineer regresyon asimetri testi (Intercept = -3.71, $t = -2.03$, $p = 0.060$) ve Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon testi ($z = -1.81$, $p = 0.070$) ve duyarlılık analiz sonuçlarına göre çalışma raporlarında yayın yanlılığı olabileceği göz önünde bulundurularak bu raporlar (214, 222) analizden dışlanmış ve güven aralıkları

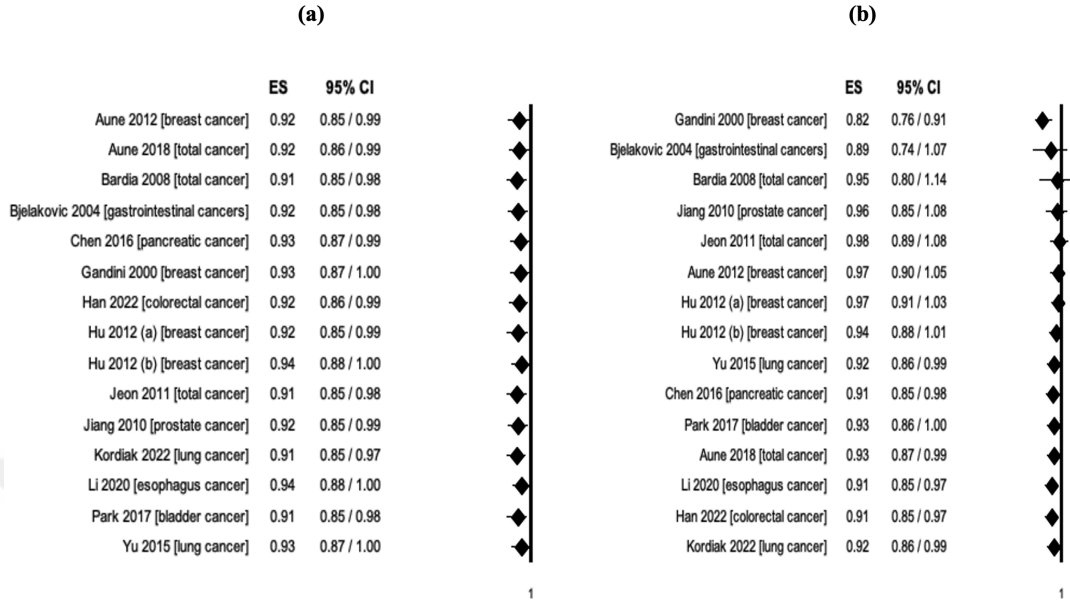
daraltılarak sonuçlar sağlamlaştırılmıştır. Toplam 15 raporun tekrar havuzlanmış analizinde daha yüksek beta-karoten alımı %8 daha düşük kanser riski ile ilişkilendirilmiştir (OR = 0.92, %95 CI: 0.86-0.99, $p = 0.018$) (Şekil 16a). Analize dahil edilen çalışmalar arasında önemli ve yüksek düzeyde heterojenite belirlenmiştir ($Q = 103.2$, $df = 14$, $I^2 = \%86.4$, $p < 0.001$). Dolayısıyla meta-meta-analiz random effects model kullanılarak yürütülmüştür. Egger'in lineer regresyon asimetri testi (Intercept = -2.42, $t = -1.50$, $p = 0.158$) ve Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon testi ($z = -1.34$, $p = 0.181$) sonuçlarına göre çalışma raporlarında yayın yanlılığı olmadığı belirlenmiştir (Şekil 16b). Duyarlılık analizleri de sonuçların sağlamlığını doğrulamıştır (Şekil 17a). Yıllar açısından etki büyüklüğündeki değişikliklerin incelenmesi amacıyla da kümülatif analiz gerçekleştirilmiş ve Şekil 17b'de verilmiştir.



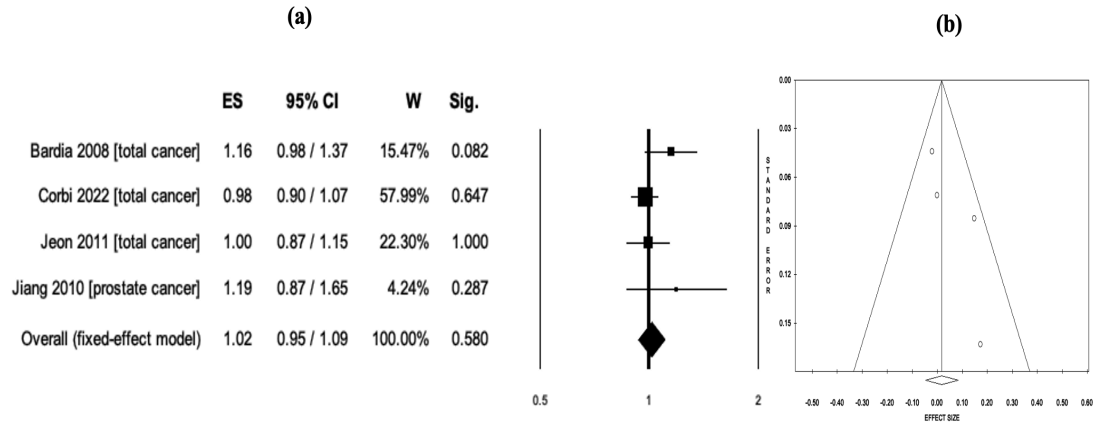
Şekil 16. (a) β -karoten alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile **(b)** huni grafiği

Beta-karoten alımı ve kanser kaynaklı mortaliteyi değerlendiren toplam dört meta-analizin havuzlanmış analizinde daha yüksek beta-karoten alımı ile mortalite arasında dikkate değer bir ilişki gözlemlenmemiştir ($RR = 1.02$, %95 CI: 0.95-1.09, $p = 0.580$) (Şekil 18a). Analize dahil edilen çalışmalar arasında önemli düzeyde bir heterojenite saptanmamıştır ($Q = 4.05$, $df = 3$, $I^2 = \%25.9$, $p = 0.256$). Dolayısıyla meta-meta-analiz fixed effects model kullanılarak yürütülmüştür. Egger'in lineer regresyon asimetri testi (Intercept = 2.08, $t = 2.06$, $p = 0.175$) ve Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon testi ($z = 1.36$, $p = 0.174$) sonuçlarına göre çalışma raporlarında yayın

yanlılığı olmadığı belirlenmiştir (18b). Duyarlılık analizleri sonuçların sağlamlığını doğrulamıştır.



Şekil 17. (a) β -karoten alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili duyarlılık analizi ile (b) kümülatif analiz sonuçları



Şekil 18. (a) β -karoten alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser mortalitesi ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği

Beta-karotenin yüksek ve düşük alımı ve kanser riski için kanser türleri değerlendirilerek alt grup analizleri gerçekleştirilmiştir. Total kanser riski ile ilgili sonuç sunan üç uygun çalışmanın havuzlanmış analizinde daha yüksek beta-karoten alımı ile kanser riski arasında bir ilişki gözlemlenmemiştir ($OR = 1.02$, %95 CI: 0.92-1.12, $p = 0.733$). Analiz random effects modeli aracılığı ile yürütülmüştür ($Q = 8.34$,

df = 2, $I^2 = \%76.3$, $p = 0.015$). Meme kanseri riski ile ilgili dört rapor sunan üç uygun çalışmanın havuzlanmış analizinde ise daha yüksek beta-karoten alımı $\%13$ daha düşük meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (OR = 0.87, $\%95$ CI: 0.80-0.95, $p = 0.002$). Analiz random effects modeli aracılığı ile yürütülmüştür ($Q = 16.59$, $df = 3$, $I^2 = \%81.9$, $p = 0.001$). Egger'in lineer regresyon asimetri testi ($p > 0.10$) ve Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon test ($p > 0.05$) sonuçlarına göre çalışma raporlarında yayın yanlılığı tespit edilmemiştir.

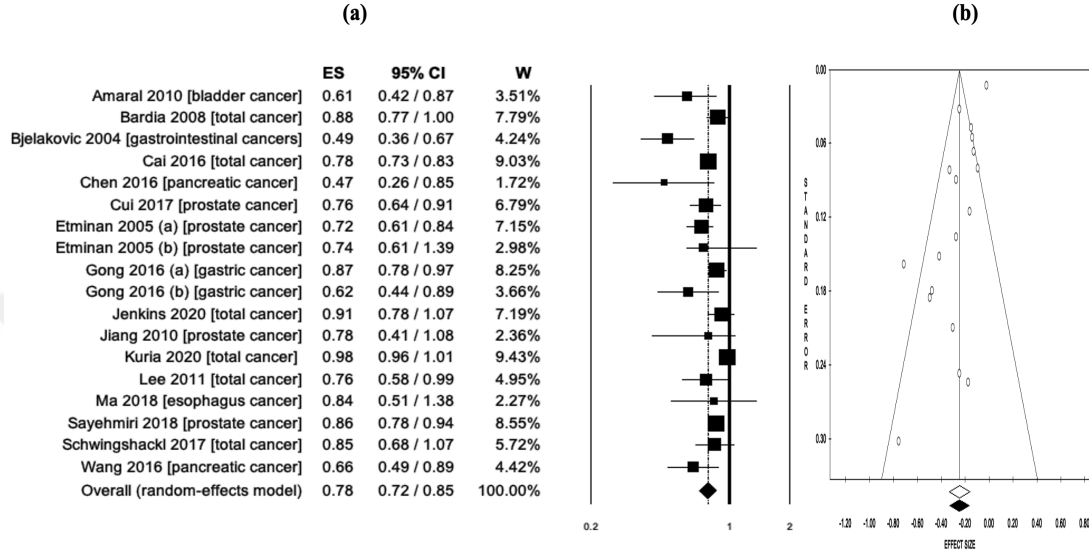
Sadece RCT'ler analize dahil edilerek başka bir alt grup analizi gerçekleştirilmiştir. Sadece RCT'lerin (altı meta-analiz) dahil edildiği alt grup analizinde daha yüksek beta-karoten alımı artmış kanser riski ile ilişkilendirilmiştir (random effects: OR = 1.06, $\%95$ CI: 1.00-1.13, $p = 0.042$; fixed effects: OR = 1.06, $\%95$ CI: 1.02-1.10, $p = 0.001$). Analiz hem random effects hem de fixed effect modeli aracılığı ile yürütülmüştür ($Q = 11.40$, $df = 5$, $I^2 = \%56.1$, $p = 0.044$). Sadece gözlemsel çalışmaların (10 meta-analiz, 11 rapor) dahil edildiği alt grup analizinde ise daha yüksek beta-karoten alımı daha düşük kanser riski ile ilişkilendirilmiştir (OR = 0.77, $\%95$ CI: 0.69-0.86, $p < 0.001$). Analiz random effect modeli aracılığı ile yürütülmüştür ($Q = 109.41$, $df = 10$, $I^2 = \%90.8$, $p < 0.001$). Egger'in lineer regresyon asimetri testi ($p > 0.10$) ve Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon test ($p > 0.05$) sonuçlarına göre çalışma raporlarında yayın yanlılığı tespit edilmemiştir.

4.3.5. Selenyum

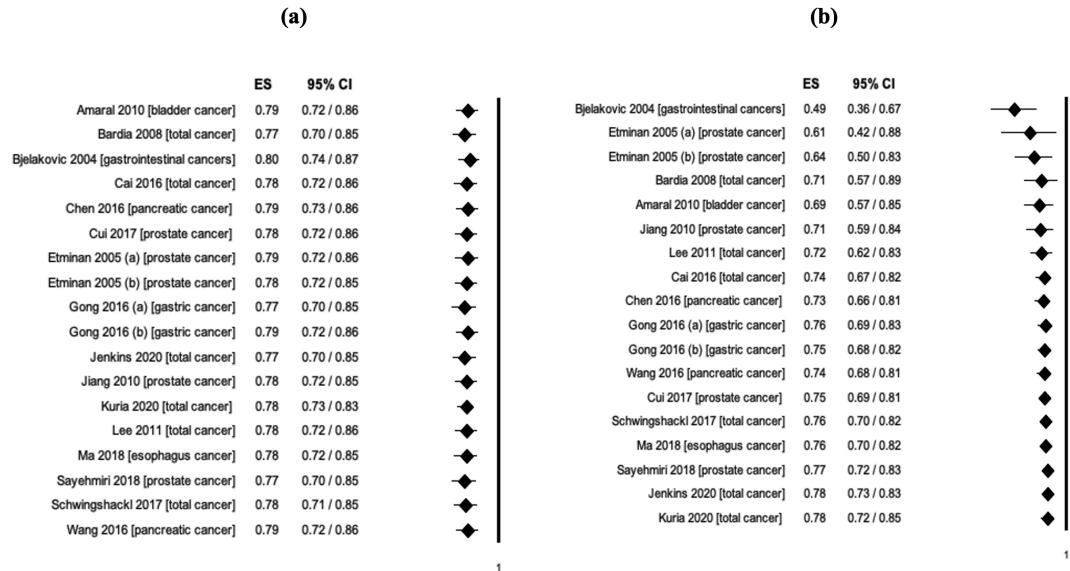
Temel mikro besinlerden selenyum maruziyeti ve kanser riski ile mortalitesi açısından risk bildiren toplam 16 uygun meta-analizden (197, 198, 201, 206, 211, 223-233) 22 rapor dahil edilme kriterlerini karşılamıştır. Bu 22 rapordan 18'inde kanser riski ile ilişkili sonuç bildirilirken, dört raporda kanser kaynaklı mortalite ile ilişkili sonuç raporlanmıştır (Tablo 7).

Selenyum maruziyeti ve kanser riskini değerlendiren toplam 16 meta-analizden 18 raporun havuzlanmış analizinde daha yüksek selenyum maruziyeti $\%22$ daha düşük kanser riski ile ilişkilendirilmiştir (OR = 0.78, $\%95$ CI: 0.72-0.85, $p < 0.001$) (Şekil 19a). Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon testine ($z = -0.49$, $p = 0.622$) göre çalışma raporlarında yayın yanlılığı tespit edilmemiştir (Şekil 19b). Analize dahil edilen çalışmalar arasında önemli ve yüksek düzeyde heterojenite belirlenmiştir ($Q = 105.5$,

df = 17, $I^2 = \%83.8$, $p < 0.001$). Dolayısıyla meta-meta-analiz random effects model kullanılarak yürütülmüştür. Duyarlılık analizleri de sonuçların sağlamlığını doğrulamıştır (Şekil 20a). Yıllar açısından etki büyüklüğündeki değişikliklerin incelenmesi amacıyla da kümülatif analiz gerçekleştirilmiş ve Şekil 20b’de sunulmuştur.

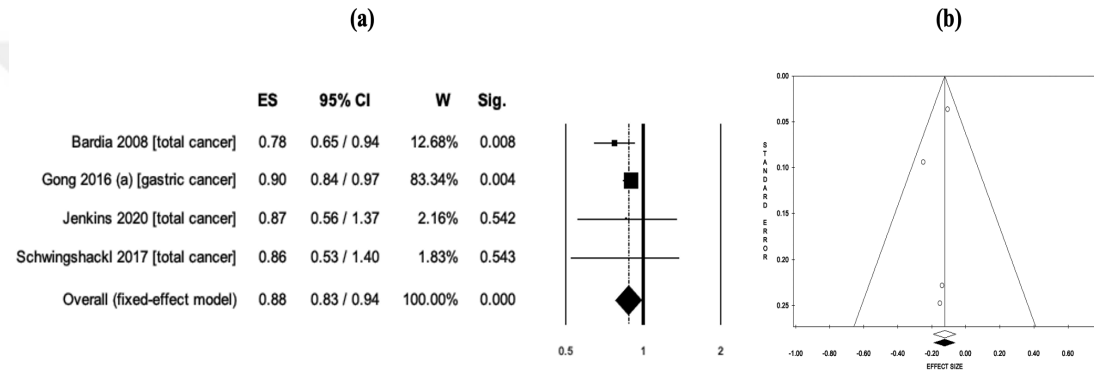


Şekil 19. (a) Selenyum maruziyeti (düşük ve yüksek maruziyet) ve kanser riski ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği



Şekil 20. (a) Selenyum maruziyeti (düşük ve yüksek maruziyet) ve kanser riski ile ilişkili duyarlılık analizi ile (b) kümülatif analiz sonuçları

Selenyum maruziyeti ve kanser kaynaklı mortaliteyi değerlendiren toplam dört meta-analizin havuzlanmış analizinde daha yüksek selenyum maruziyeti daha düşük mortalite ile ilişkilendirilmiştir (RR = 0.88, %95 CI: 0.83-0.94, $p < 0.001$) (Şekil 21a). Analize dahil edilen çalışmalar arasında önemli düzeyde bir heterojenite saptanmamıştır ($Q = 2.02$, $df = 3$, $I^2 = \%0.00$, $p = 0.568$). Dolayısıyla meta-meta-analiz fixed effects model kullanılarak yürütülmüştür. Egger'in lineer regresyon asimetri testi (Intercept = -0.59, $t = -0.87$, $p = 0.476$) ve Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon testi ($z = -0.68$, $p = 0.497$) sonuçlarına göre çalışma raporlarında yayın yanlılığı olmadığı belirlenmiştir (21b). Duyarlılık analizleri sonuçların sağlamlığını doğrulamıştır.



Şekil 21. (a) Selenyum maruziyeti (düşük ve yüksek maruziyet) ve kanser mortalitesi ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile **(b)** huni grafiği

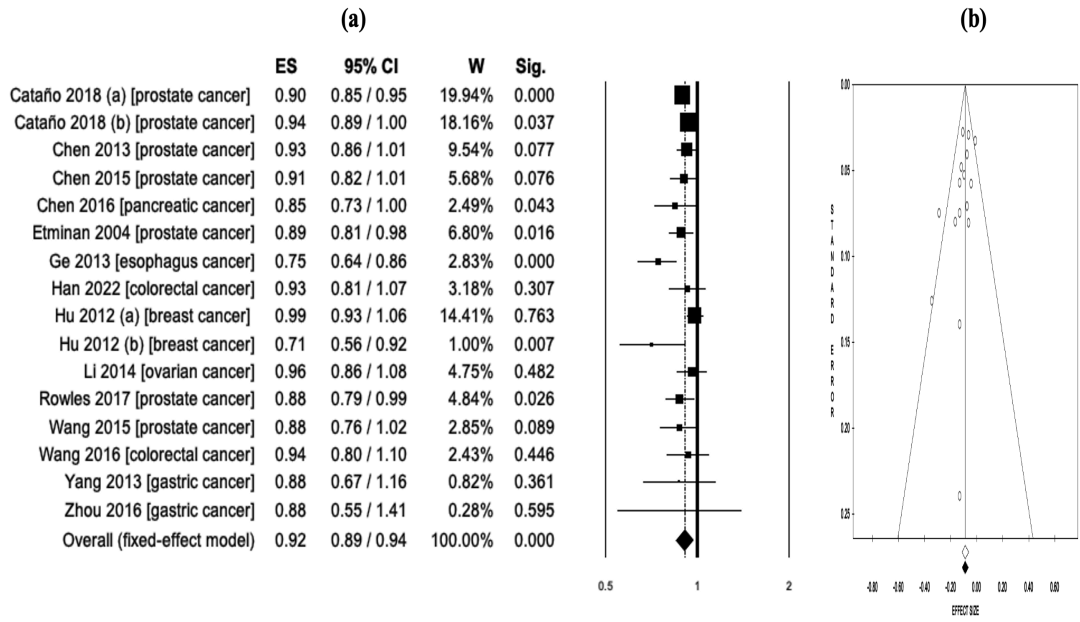
Selenyumun yüksek ve düşük maruziyeti ve kanser riski için kanser türleri değerlendirilerek alt grup analizleri gerçekleştirilmiştir. Total kanser riski ile ilgili sonuç sunan altı uygun çalışmanın havuzlanmış analizinde daha yüksek selenyum maruziyeti daha düşük kanser riski ile ilişkilendirilmiştir (OR = 0.87, %95 CI: 0.77-0.98, $p = 0.019$). Analiz random effects modeli aracılığı ile yürütülmüştür ($Q = 49.96$, $df = 5$, $I^2 = \%89.3$, $p < 0.001$). Prostat kanseri riski ile ilgili beş rapor sunan dört uygun çalışmanın havuzlanmış analizinde ise yüksek selenyum maruziyeti %19 daha düşük prostat kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (OR = 0.81, %95 CI: 0.75-0.87, $p < 0.001$). Analiz fixed effects modeli aracılığı ile yürütülmüştür ($Q = 4.37$, $df = 4$, $I^2 = \%8.5$, $p = 0.358$). Egger'in lineer regresyon asimetri testi ($p > 0.10$) ve Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon test ($p > 0.05$) sonuçlarına göre çalışma raporlarında yayın yanlılığı tespit edilmemiştir.

Sadece RCT'ler analize dahil edilerek başka bir alt grup analizi daha gerçekleştirilmiştir. Sadece RCT'lerin (altı meta-analiz) dahil edildiği alt grup analizinde yüksek selenyum maruziyeti daha düşük kanser riski ile ilişkilendirilmiştir (random effects: OR = 0.79, %95 CI: 0.68-0.92, $p = 0.003$; fixed effects: OR = 0.83, %95 CI: 0.77-0.91, $p < 0.001$). Analiz hem random effects hem de fixed effect modeli aracılığı ile yürütülmüştür ($Q = 13.65$, $df = 5$, $I^2 = \%63.3$, $p = 0.018$). Sadece gözlemsel çalışmaların (7 meta-analiz, 9 rapor) dahil edildiği alt grup analizinde ise yüksek selenyum maruziyeti daha düşük kanser riski ile ilişkilendirilmiştir (OR = 0.75, %95 CI: 0.65-0.87, $p < 0.001$). Analiz random effect modeli aracılığı ile yürütülmüştür ($Q = 43.40$, $df = 8$, $I^2 = \%81.5$, $p < 0.001$). Egger'in lineer regresyon asimetri testi ($p > 0.10$) ve Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon test ($p > 0.05$) sonuçlarına göre çalışma raporlarında yayın yanlılığı tespit edilmemiştir.

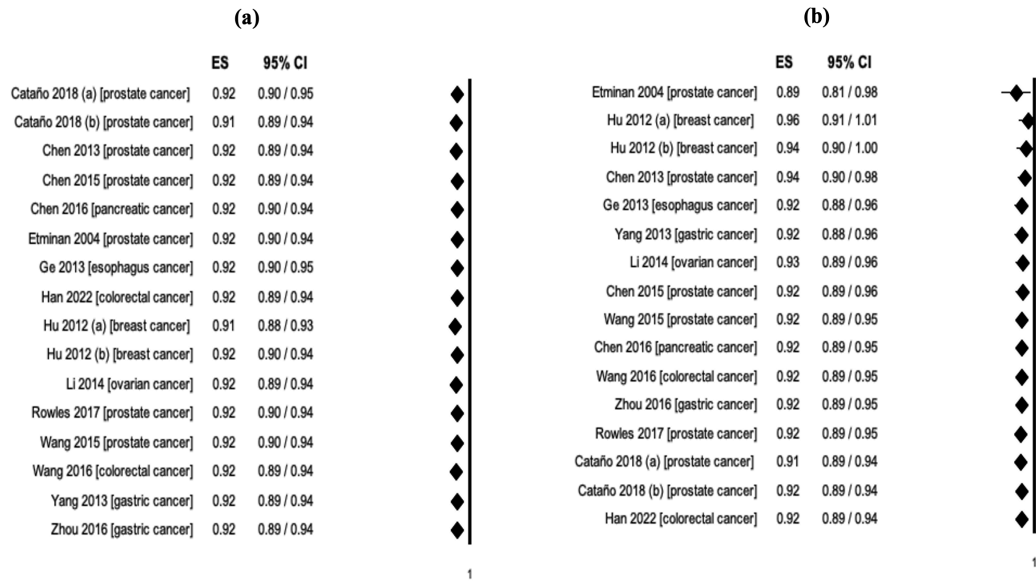
4.3.6. Likopen

Temel mikro besinlerden likopen alımı ve kanser riski açısından risk bildiren toplam 14 uygun meta-analizden (198, 214-216, 222, 234-242) 16 rapor dahil edilme kriterlerini karşılamıştır (Tablo 8). Dahil edilen 14 çalışmanın tamamının örneklemi kohort ve/veya vaka-kontrol çalışmalarından oluşmaktadır.

Likopen alımı ve kanser riskini değerlendiren toplam 14 meta-analizden 16 raporun havuzlanmış analizinde daha yüksek likopen alımı %8 daha düşük kanser riski ile ilişkilendirilmiştir (OR = 0.92, %95 CI: 0.89-0.94, $p < 0.001$) (Şekil 22a). Huni grafiğinin şematik değerlendirmesi ve Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon testine ($z = -1.35$, $p = 0.177$) göre çalışma raporlarında yayın yanlılığı tespit edilmemiştir (Şekil 22b). Analize dahil edilen çalışmalar arasında önemli düzeyde heterojeniteye rastlanmamış ($Q = 20.6$, $df = 15$, $I^2 = \%27.4$, $p = 0.147$) ve meta-meta-analiz fixed effects model kullanılarak yürütülmüştür. Sonuçların sağlamlığının değerlendirilmesi açısından duyarlılık analizleri gerçekleştirilmiş ve sonuçların sağlamlığı duyarlılık analizleri aracılığı ile doğrulanmıştır (Şekil 23a). Yıllar açısından etki büyüklüğündeki değişiklerin incelenmesi amacıyla da kümülatif analiz yürütülmüş ve Şekil 23b'de sunulmuştur.



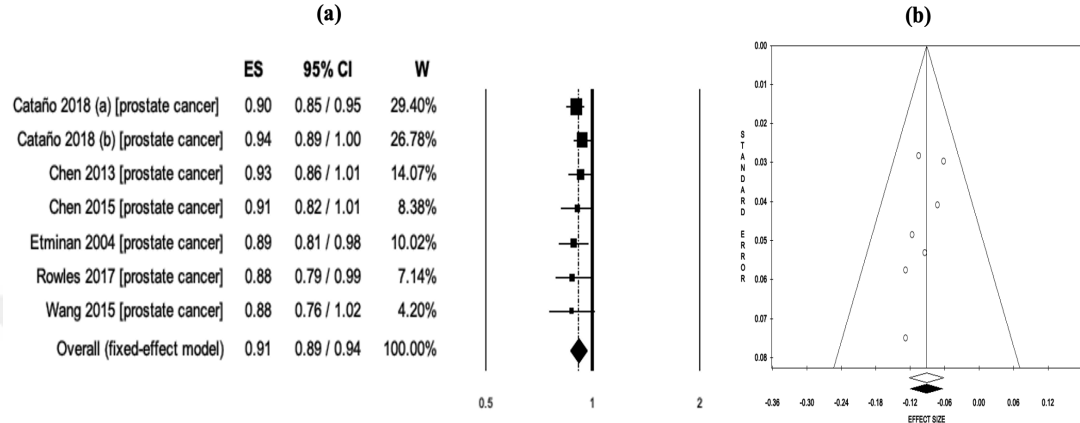
Şekil 22. (a) Likopen alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile **(b)** huni grafiği



Şekil 23. (a) Likopen alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili duyarlılık analizi ile **(b)** kümülatif analiz sonuçları

Likopenin yüksek ve düşük alımı ve kanser riski için kanser türleri değerlendirilerek alt grup analizleri gerçekleştirilmiştir. Prostat kanseri riski ile ilgili yedi rapor sunan beş uygun çalışmanın havuzlanmış analizinde yüksek likopen tüketimi %9 daha düşük prostat kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (OR = 0.91, %95

CI: 0.89-0.94, $p < 0.001$) (Şekil 24a). Analiz fixed effects modeli aracılığı ile yürütülmüştür ($Q = 2.34$, $df = 6$, $I^2 = \%0.0$, $p = 0.885$). Egger'in lineer regresyon asimetri testi (Intercept = -0.96, $t = -1.36$, $p = 0.232$) ve Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon testi ($z = -0.75$, $p = 0.453$) sonuçlarına göre çalışma raporlarında yayın yanlılığı olmadığı tespit edilmiştir (Şekil 24b).



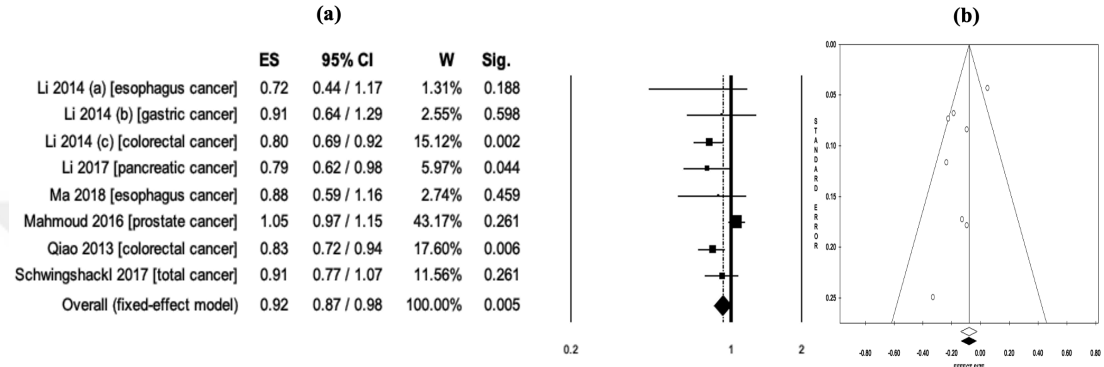
Şekil 24. (a) Likopen alımı (düşük ve yüksek alım) ve prostat kanseri riski ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile **(b)** huni grafiği

4.3.7. Çinko

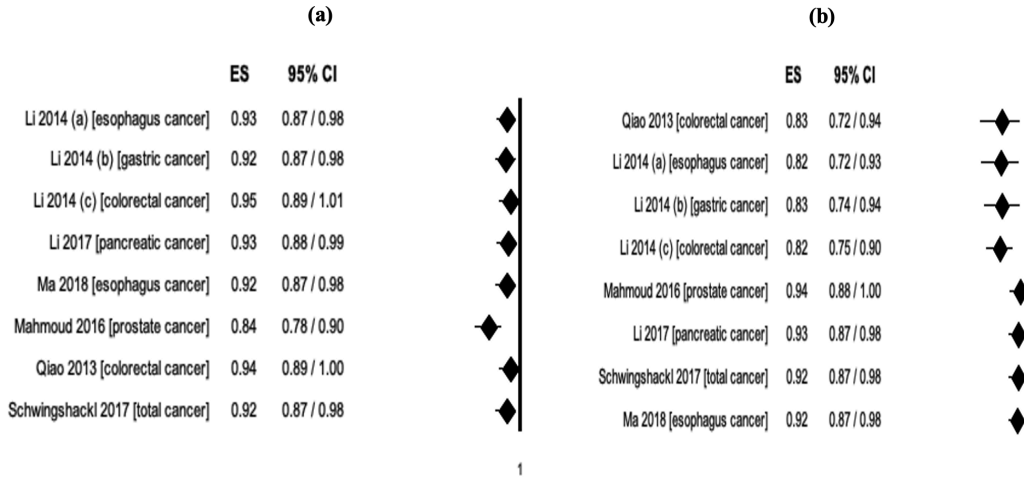
Temel mikro besinlerden çinko alımı ve kanser riski açısından risk bildiren toplam 6 uygun meta-analizden (123, 206, 231, 243-245) 9 rapor dahil edilme kriterlerini karşılamıştır. Dahil edilen 6 çalışmadan bir çalışmanın örnekleme RCT'leri içerirken, bir çalışma (206) hem RCT hem de gözlemsel çalışmaları içermektedir. Diğer çalışmalar gözlemsel araştırmaların meta-analizini gerçekleştirmiştir. Mortalite ile ilişkili sadece bir çalışma sonuç raporlamıştır dolayısıyla mortalite ile ilişkili meta-meta-analiz gerçekleştirilememiştir (Tablo 9).

Çinko alımı ve kanser riskini değerlendiren toplam 6 meta-analizden 8 raporun havuzlanmış analizinde daha yüksek çinko alımı %8 daha düşük kanser riski ile ilişkilendirilmiştir (random effects: OR = 0.88, %95 CI: 0.79-0.98, $p = 0.016$; fixed effects: OR = 0.92, %95 CI: 0.87-0.98, $p = 0.005$) (Şekil 25a). Huni grafiğinin şematik değerlendirmesi, Egger'in lineer regresyon asimetri testi (Intercept = -1.86, $t = -1.79$, $p = 0.124$) ve Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon testi ($z = 0.25$, $p = 0.805$) sonuçlarına göre çalışma raporlarında yayın yanlılığı olmadığı tespit edilmiştir (Şekil 25b). Analize dahil edilen çalışmalar arasında orta düzeyde heterojenite ($Q = 17.9$, df

= 7, $I^2 = \%60.9$, $p = 0.012$) belirlenmiştir ve meta-meta-analiz hem fixed effects hem de random effects model kullanılarak yürütülmüştür. Sonuçların sağlamlığının değerlendirilmesi açısından duyarlılık analizleri gerçekleştirilmiş ve sonuçların sağlamlığı duyarlılık analizleri aracılığı ile doğrulanmıştır (Şekil 26a). Yıllar açısından etki büyüklüğündeki değişikliklerin incelenmesi amacıyla da kümülatif analiz yürütülmüş ve Şekil 26b’de sunulmuştur.



Şekil 25. (a) Çinko alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile **(b)** huni grafiği



Şekil 26. (a) Çinko alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili duyarlılık analizi ile **(b)** kümülatif analiz sonuçları

Çinkonun yüksek ve düşük alımı ve kanser riski için sindirim sistemi kanserleri havuzlanarak alt grup analizi gerçekleştirilmiştir. Sindirim sistemi kanserleri ile ilgili altı rapor sunan dört uygun çalışmanın havuzlanmış analizinde yüksek çinko tüketimi

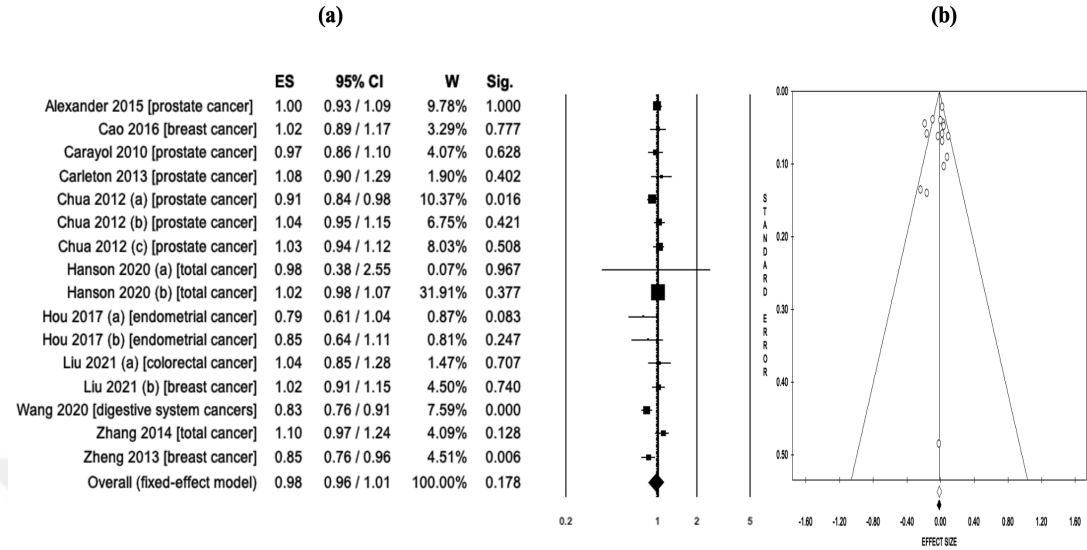
%18 daha düşük sindirim sistemi kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (OR = 0.82, %95 CI: 0.75-0.89, $p < 0.001$). Analiz fixed effects modeli aracılığı ile yürütülmüştür ($Q = 1.02$, $df = 5$, $I^2 = \%0.0$, $p = 0.961$). Egger'in lineer regresyon asimetri testi (Intercept = 0.09, $t = 0.19$, $p = 0.855$) ve Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon testi ($z = 0.19$, $p = 0.851$) sonuçlarına göre çalışma raporlarında yayın yanlılığı olmadığı tespit edilmiştir.

4.3.8. Omega-3

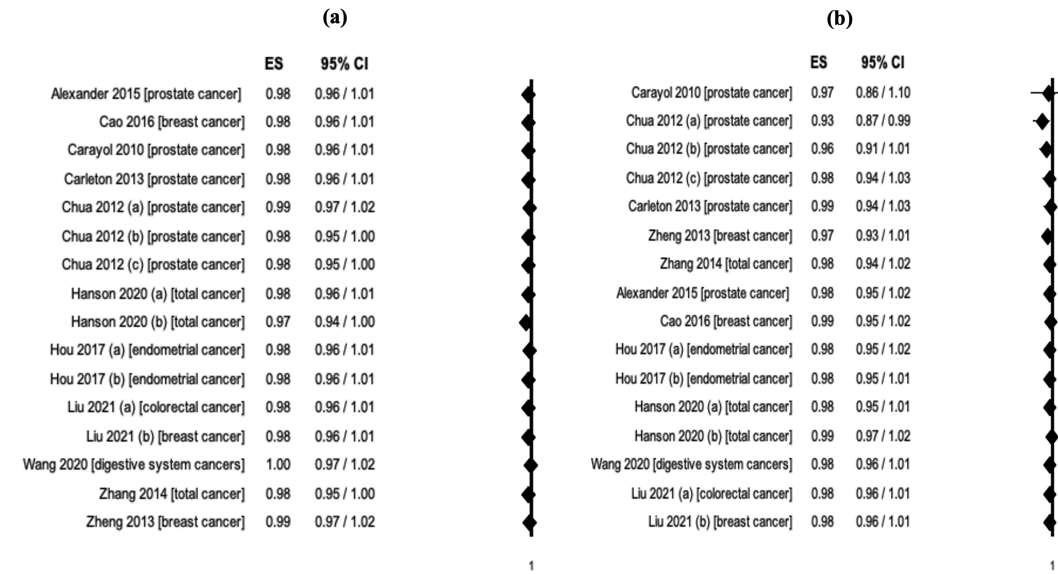
Temel mikro besinlerden omega-3 ve kanser riski ile mortalitesi açısından risk bildiren toplam 12 uygun meta-analizden (129, 246-256) 19 rapor dahil edilme kriterlerini karşılamıştır. Bu 19 rapordan 16'sında kanser riski ile ilişkili sonuç bildirilirken, üç raporda ise kanser kaynaklı mortalite ile ilişkili sonuç raporlanmıştır. Bir rapor sadece mortalite ile ilgili HR sonucunu içermektedir (Tablo 10). Çalışmalarda omega-3 çeşitleri de farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda (129, 254, 256) ALA, EPA, DHA ve DPA alımları kombine olarak raporlanırken, bazı çalışmalarda (247, 253, 255) ALA, EPA ve DHA alımları kombine olarak raporlanmıştır. İki çalışmada (248, 249) sadece kısa zincirli omega-3 yağ asidi olan ALA alımı için sonuç bildirilmiş ve diğer çalışmalarda omega-3 yağ asitleri ayrımlanmış olarak raporlanmıştır (246, 250-252).

Omega-3 ve kanser riskini değerlendiren toplam 11 meta-analizden 16 raporun havuzlanmış analizinde omega-3 alımının kanser riski üzerine bir etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (random effects: OR = 0.97, %95 CI: 0.93-1.02, $p = 0.272$; fixed effects: OR = 0.98, %95 CI: 0.96-1.01, $p = 0.178$) (Şekil 27a). Huni grafiğinin şematik değerlendirmesi, Egger'in lineer regresyon asimetri testi (Intercept = -0.58, $t = -0.70$, $p = 0.497$) ve Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon testi ($z = -0.63$, $p = 0.528$) sonuçlarına göre çalışma raporlarında yayın yanlılığı olmadığı tespit edilmiştir (Şekil 27b). Analize dahil edilen çalışmalar arasında orta düzeyde heterojenite ($Q = 37.6$, $df = 15$, $I^2 = \%60.1$, $p = 0.001$) belirlenmiştir ve meta-meta-analiz hem fixed effects hem de random effects model kullanılarak yürütülmüştür. Sonuçların sağlamlığının değerlendirilmesi açısından duyarlılık analizleri gerçekleştirilmiş ve sonuçların sağlamlığı duyarlılık analizleri aracılığı ile doğrulanmıştır (Şekil 28a). Yıllar açısından

etki büyüklüğündeki değişikliklerin incelenmesi amacıyla da kümülatif analiz yürütülmüş ve Şekil 28b’de sunulmuştur.



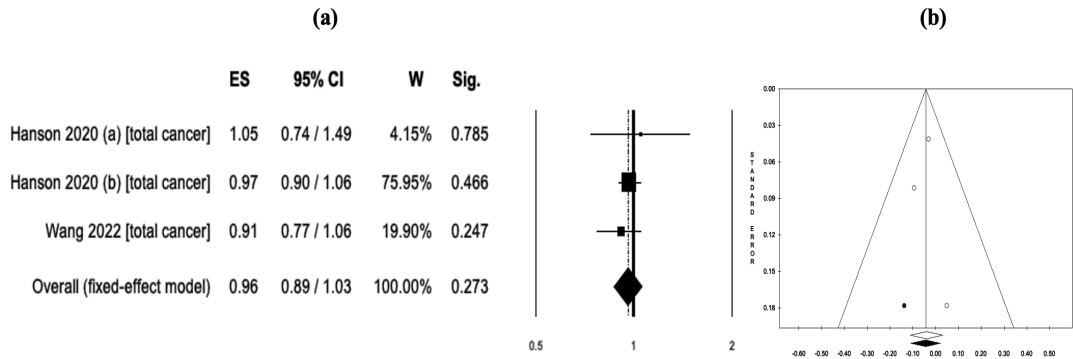
Şekil 27. (a) Omega-3 alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile (b) huni grafiği



Şekil 28. (a) Omega-3 alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser riski ile ilişkili duyarlılık analizi ile (b) kümülatif analiz sonuçları

Omega-3 alımı ve kanser kaynaklı mortaliteyi değerlendiren toplam iki meta-analizden üç raporun havuzlanmış analizinde omega-3 alımının kanser mortalitesi üzerine bir etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır ($RR = 0.96$, %95 CI: 0.89-1.03, $p =$

0.273) (Şekil 29a). Analize dahil edilen çalışmalar arasında önemli düzeyde bir heterojenite saptanmamıştır ($Q = 0.74$, $df = 2$, $I^2 = \%0.00$, $p = 0.690$). Dolayısıyla meta-meta-analiz fixed effects model kullanılarak yürütülmüştür. Egger'in lineer regresyon asimetri testi (Intercept = 0.08, $t = 0.08$, $p = 0.951$) ve Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon testi ($z = 0.52$, $p = 0.602$) sonuçlarına göre çalışma raporlarında yayın yanlılığı olmadığı belirlenmiştir (Şekil 29b). Duyarlılık analizleri sonuçların sağlamlığını doğrulamıştır.



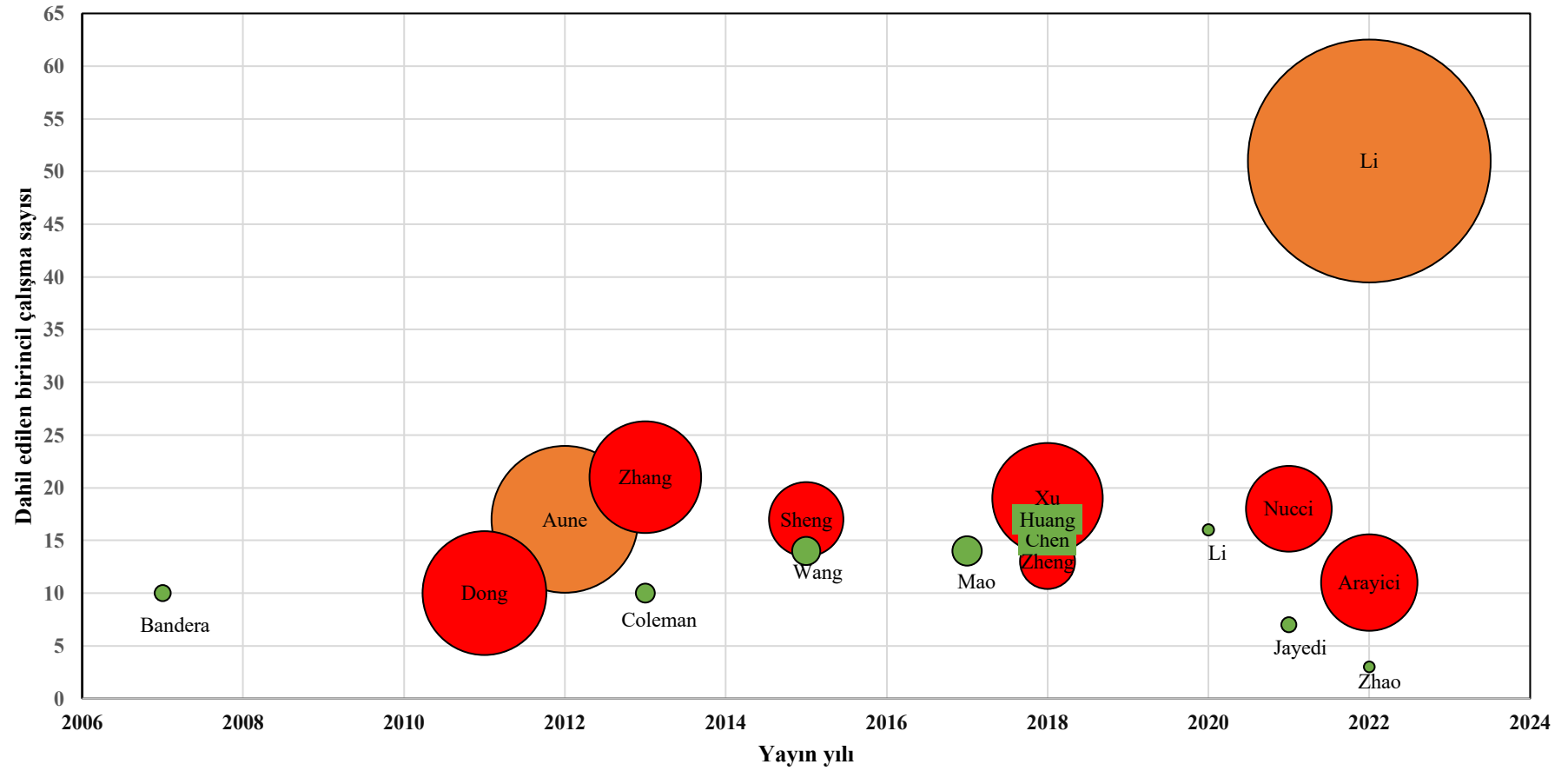
Şekil 29. (a) Omega-3 alımı (düşük ve yüksek alım) ve kanser mortalitesi ile ilişkili havuzlanmış etki büyüklüğü (ES) ile **(b)** huni grafiği

Omega-3 yağ asitleri kısa zincirli (ALA) ve uzun zincirli olarak (EPA, DHA, DPA) ayrımlanıp havuzlanarak kanser riski açısından alt grup analizleri gerçekleştirilmiştir. ALA alımı ve kanser riskini değerlendiren toplam 4 meta-analizin havuzlanmış analizinde ALA alımının kanser riski üzerine bir etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır ($OR = 0.94$, $\%95$ CI: 0.89-1.00, $p = 0.062$). EPA, DHA, DPA alımı ve kanser riskini değerlendiren toplam 4 meta-analizden altı raporun havuzlanmış analizinde ALA ile benzer şekilde EPA, DHA ve DPA alımının da kanser riski üzerine bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir ($OR = 1.01$, $\%95$ CI: 0.98-1.05, $p = 0.409$). Huni grafiğinin şematik değerlendirmesi, Egger'in lineer regresyon asimetri testi ($p > 0.10$) ve Begg ve Mazumdar'ın sıra korelasyon testi ($p > 0.05$) sonuçlarına göre çalışma raporlarında yayın yanlılığı olmadığı tespit edilmiştir. Analize dahil edilen çalışmalar arasında önemli düzeyde bir heterojenite ($I^2 < \%50$, $p > 0.05$) gözlemlenmemiş ve meta-meta-analiz fixed effects model aracılığı ile yürütülmüştür.

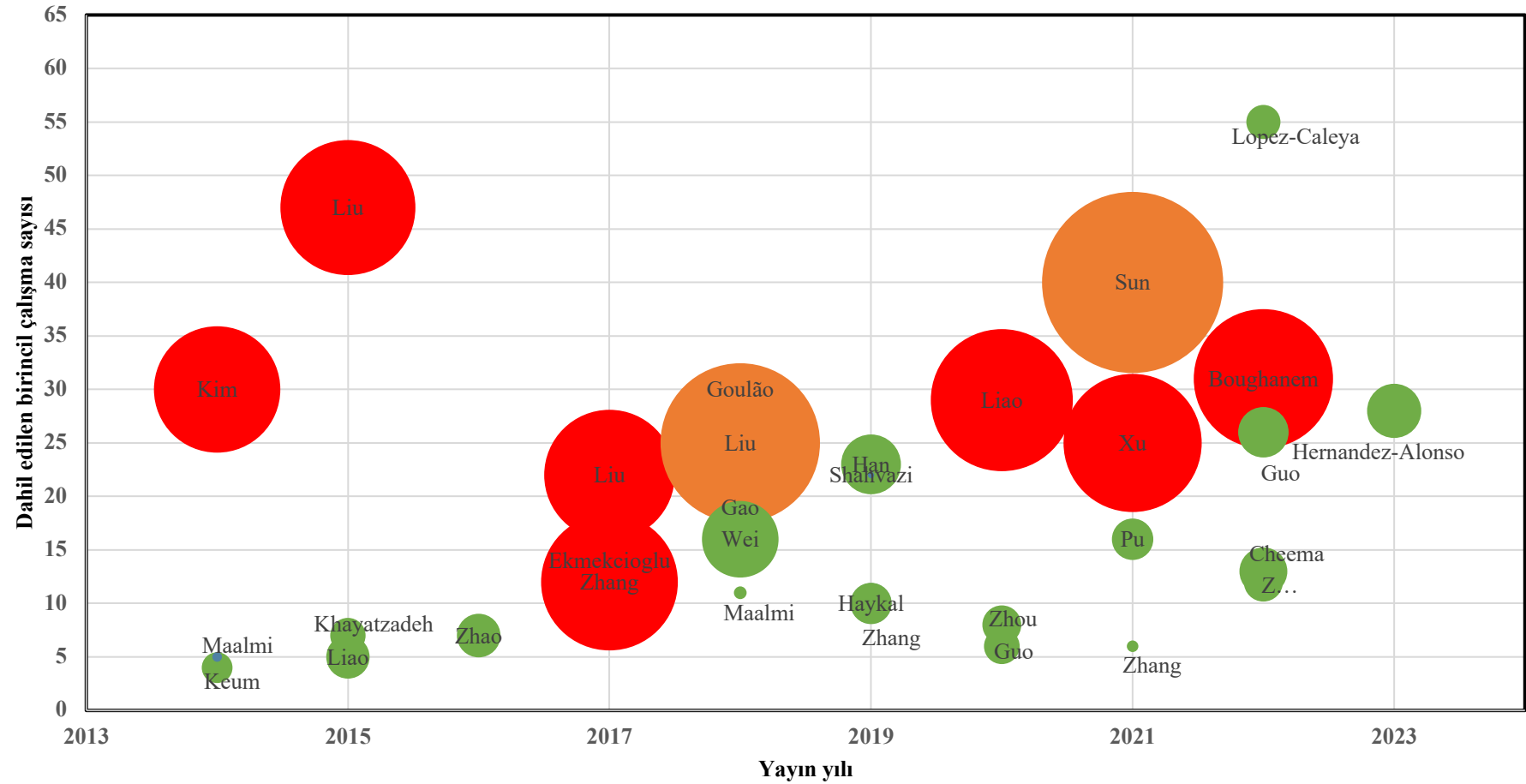
4.4. Literatür Haritalaması

Bilgileri bir balon grafiği vasıtasıyla görsel olarak görüntülemek amacıyla her sistematik inceleme için -diyet lifi ve mikro besinler ayrımlanarak- görsel bir harita oluşturulmuştur. İnceleme bilgileri üç boyutta değerlendirilmiştir. Balon boyutu çalışmaya dahil edilen örneklem büyüklüğü ile doğru orantılı olarak değişmektedir. Etki (x) ekseninde meta-analizlerin yayın yılları yer almıştır. Y ekseninde ise her bir meta-analize dahil edilen birincil çalışma sayısına yer verilmiştir. Nispeten daha büyük örneklem içeren çalışmalar, orta büyüklükte örneklem içeren çalışmalar ve nispeten daha az örneklem içeren çalışmalar ayrı renklerle boyanmıştır. Y ekseninde üstte ve balon boyutu büyük çalışmaların kanıt gücü daha yüksek olarak değerlendirilmiştir.

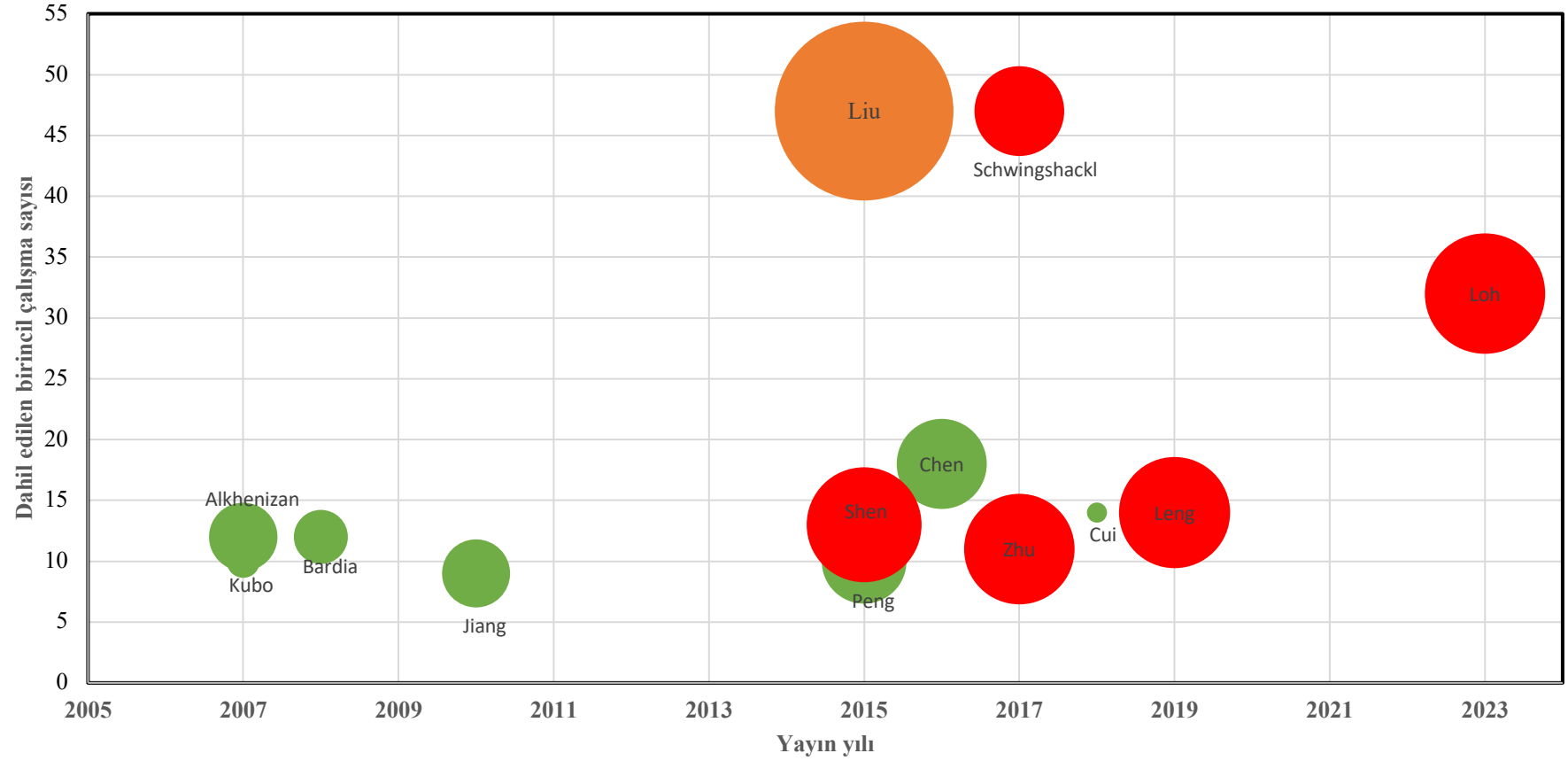
Diyet lifi için toplam 21 araştırmadan 18'ine ait meta-analizin (12, 30, 143-151, 154-157, 160, 161) haritalanması ile ilişkili balon grafiği Şekil 30'da sunulmuştur. Örneklem büyüklüğü ile ilişkili net rapor sunmayan çalışmalar (152, 153, 158) görsel haritaya dahil edilmemiştir. D vitamini için toplam 35 araştırmadan 32'sine ait meta-analizin (83, 162, 163, 165-171, 173-175, 177-195) haritalanması ile ilişkili balon grafiği Şekil 31'de verilmiştir. Üç çalışmada (164, 172, 176) örneklem büyüklüğü net olarak raporlanmadığı için haritaya dahil edilmemiştir. E vitamini ile ilgili sadece bir çalışma (200) net örnek büyüklüğü raporlamamıştır. Diğer çalışmaların (20, 196-199, 201-208) tamamının haritası balon grafiği aracılığı ile sunulmuştur (Şekil 32). Beta-karoten ve kanser ilişkisini değerlendiren çalışmalardan bir (216) meta-analizde örneklem büyüklüğü net değildir. Dolayısıyla bu çalışma Şekil 33 ile ilişkilendirilen haritaya dahil edilmemiştir. Selenyum maruziyeti ve kanser riski ile mortalitesinin değerlendirildiği toplam 16 çalışmadan (197, 198, 201, 206, 211, 223-233) ikisinde (224, 225) en az örneklem büyüklüğü raporlanmıştır. Dahil edilen birincil raporların örneklem büyüklüklerinde eksiklik söz konusu olduğu için bu çalışmalar en az örneklem ile grafiğe dahil edilmiştir (Şekil 34). Likopen ile ilgili çalışmalardan (198, 214-216, 222, 234-242) birinde (216) örneklem büyüklüğü net değildir ve haritaya dahil edilmemiştir (Şekil 35). Şekil 36'da sunulan çinko ile ilişkili çalışmaların haritalanmasına toplam altı (123, 206, 231, 243-245) çalışma dahil edilmiştir. Omega-3 için balon grafiğine ise 12 çalışma (129, 246-256) dahil edilmiş olup Şekil 37 ile ilişkilendirilmiştir.



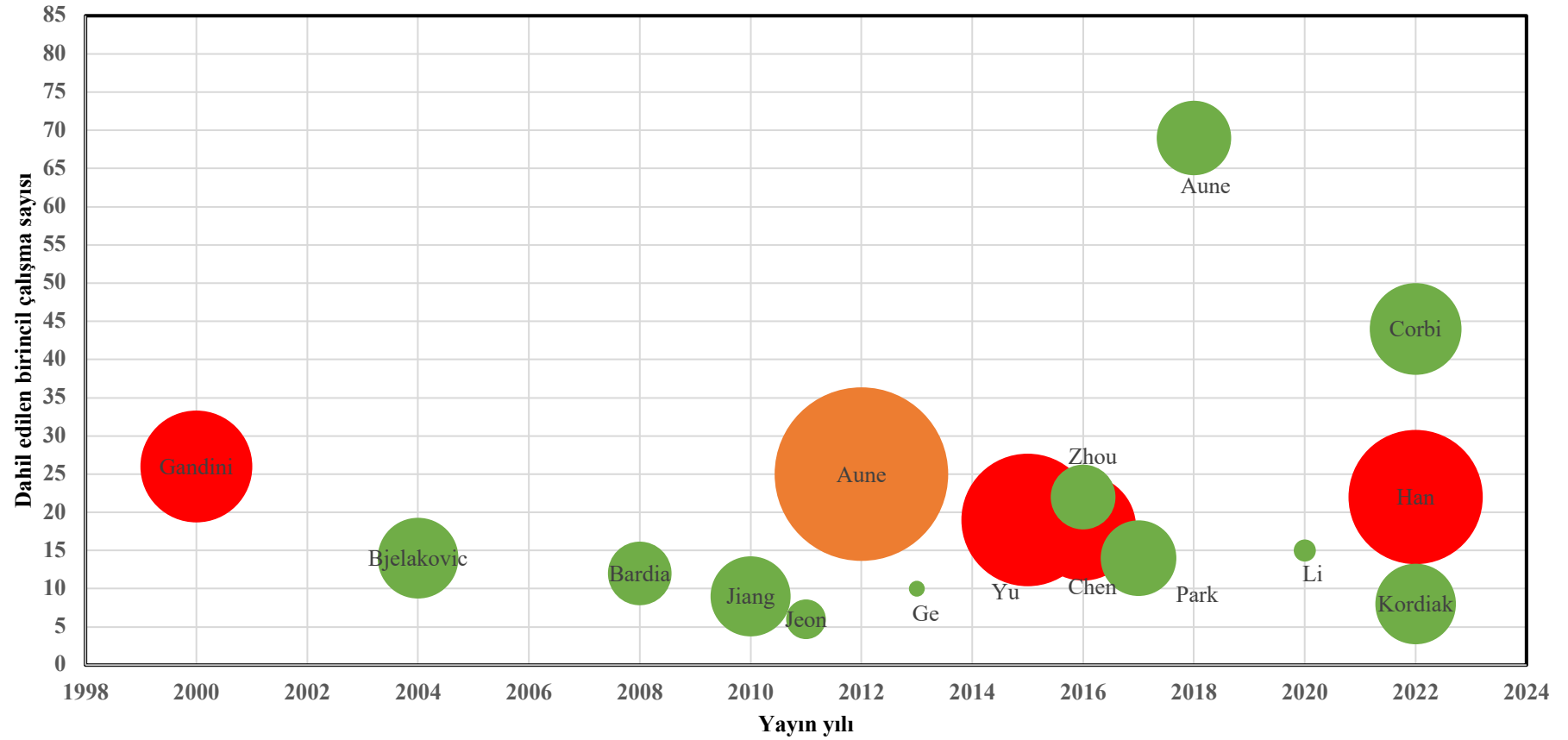
Şekil 30. Diyet lifi ile ilişkili çalışmaların yayın yılları, dahil edilen çalışma sayıları ve örneklem büyüklüklerini gösteren balon grafiği (balon boyutu örneklem büyüklüğünü göstermektedir)



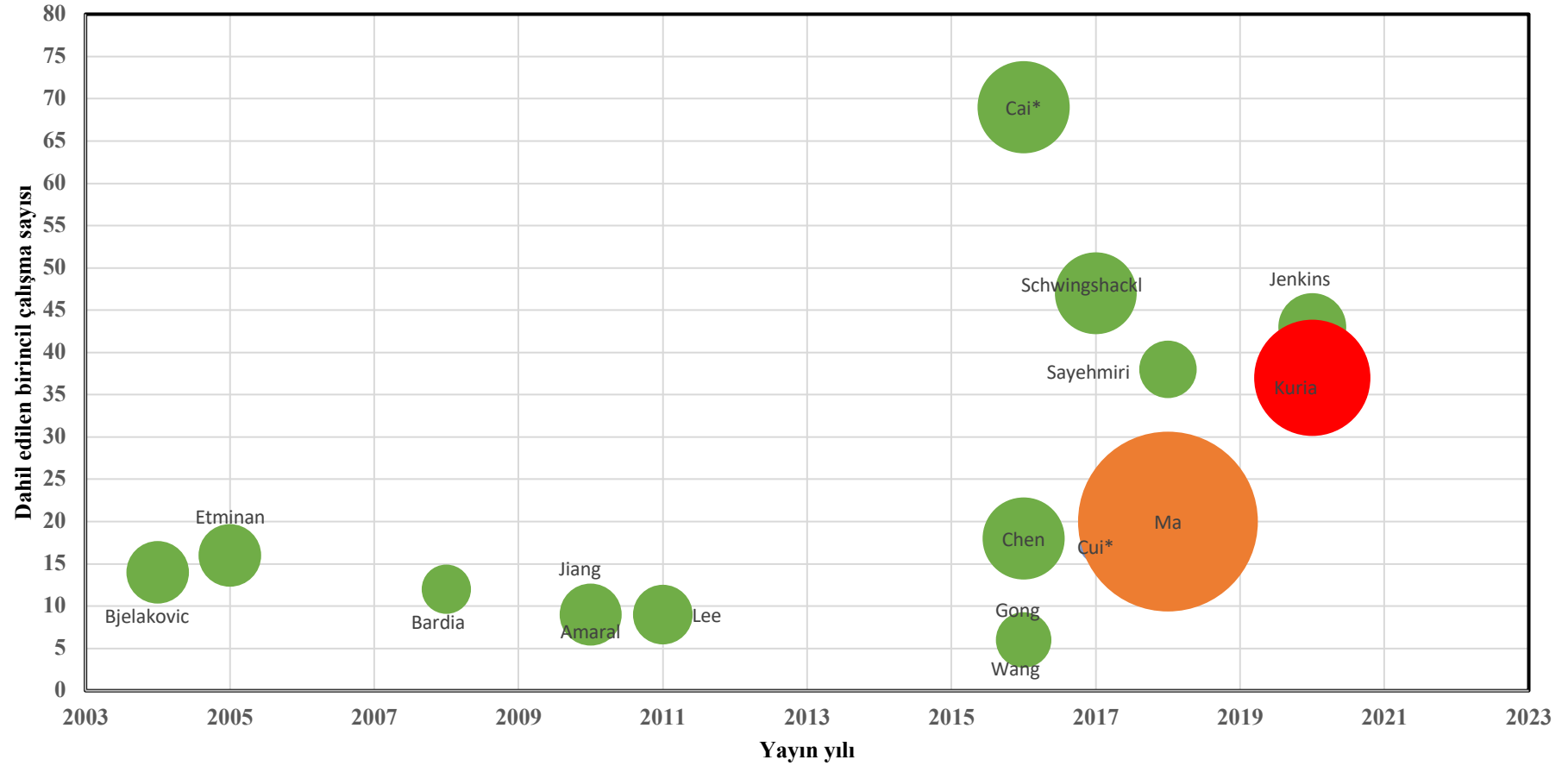
Şekil 31. D vitamini ile ilişkili çalışmaların yayın yılları, dahil edilen çalışma sayıları ve örneklem büyüklüklerini gösteren balon grafiği (balon boyutu örneklem büyüklüğünü göstermektedir)



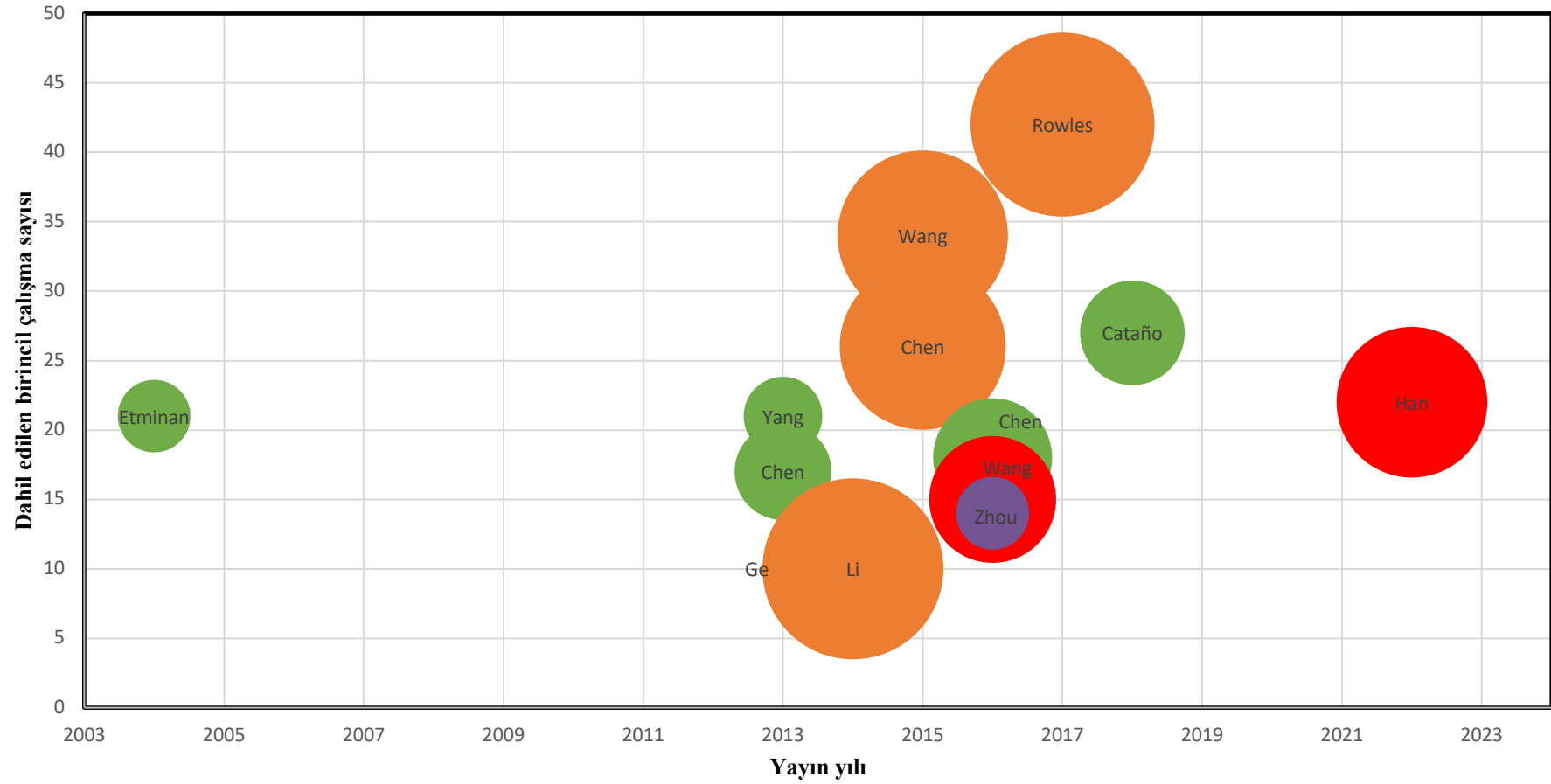
Şekil 32. E vitamini ile ilişkili çalışmaların yayın yılları, dahil edilen çalışma sayıları ve örneklem büyüklüklerini gösteren balon grafiği (balon boyutu örneklem büyüklüğünü göstermektedir)



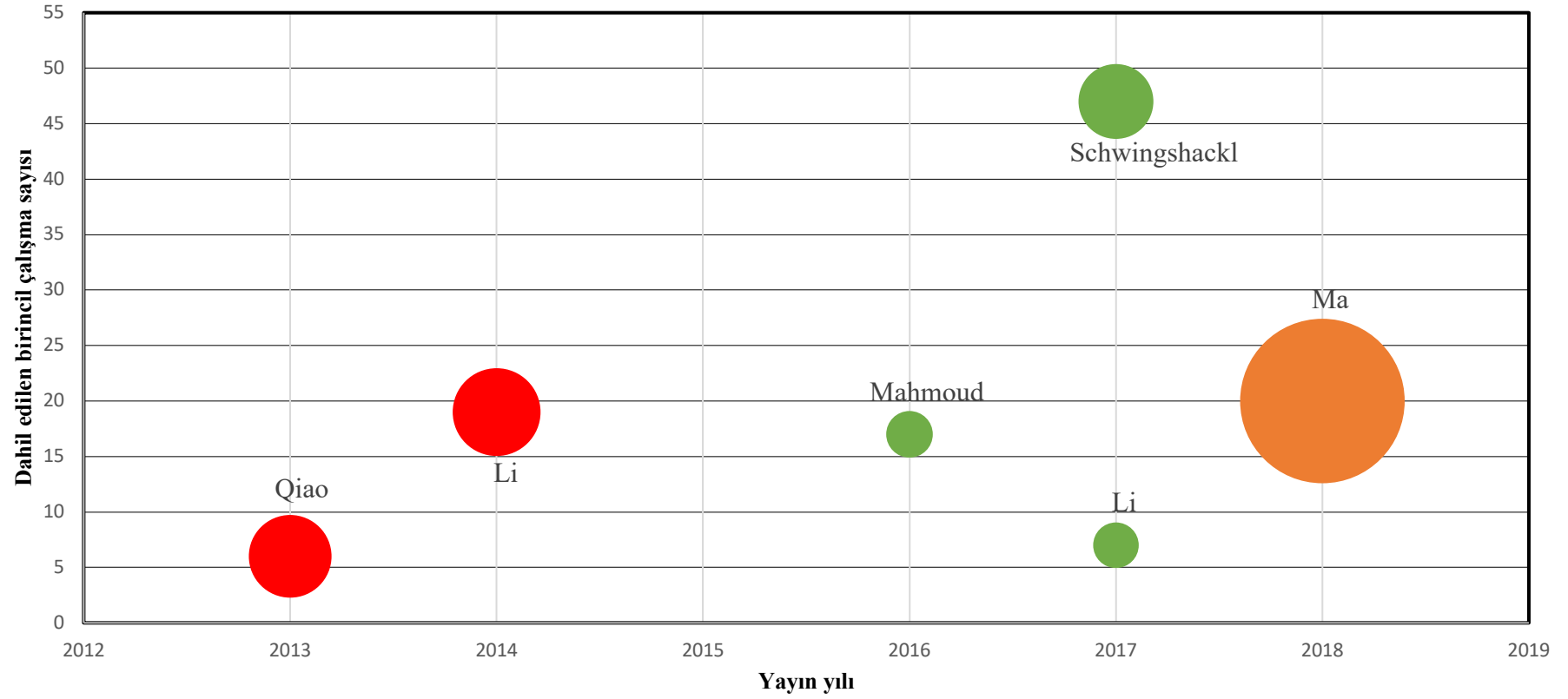
Şekil 33. β -karoten ile ilişkili çalışmaların yayın yılları, dahil edilen çalışma sayıları ve örneklem büyüklüklerini gösteren balon grafiği (balon boyutu örneklem büyüklüğünü göstermektedir)



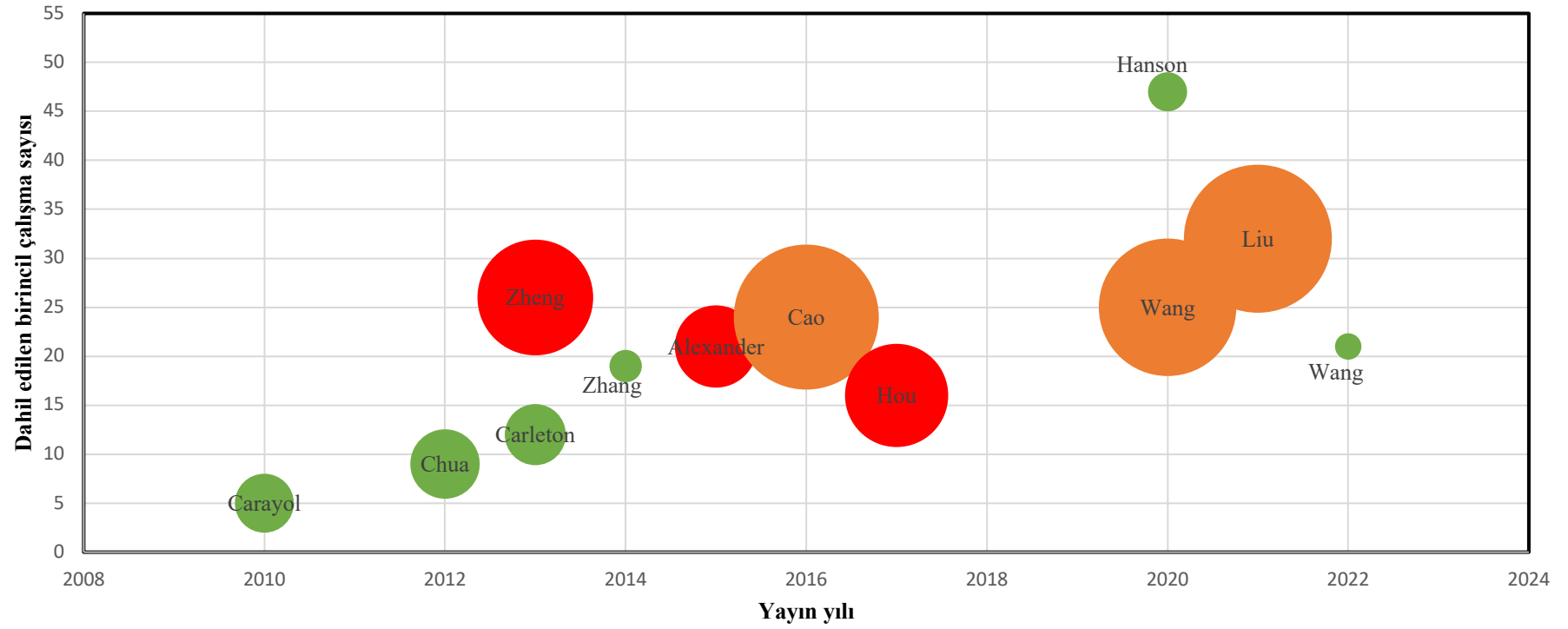
Şekil 34. Selenyum maruziyeti ile ilişkili çalışmaların yayın yılları, dahil edilen çalışma sayıları ve örneklem büyüklüklerini gösteren balon grafiği (balon boyutu örneklem büyüklüğünü göstermektedir, *en az örneklem büyüklüğü)



Şekil 35. Likopen ile ilişkili çalışmaların yayın yılları, dahil edilen çalışma sayıları ve örneklem büyüklüklerini gösteren balon grafiği (balon boyutu örneklem büyüklüğünü göstermektedir)



Şekil 36. Çinko ile ilişkili çalışmaların yayın yılları, dahil edilen çalışma sayıları ve örneklem büyüklüklerini gösteren balon grafiği (balon boyutu örneklem büyüklüğünü göstermektedir)



Şekil 37. Omega-3 ile ilişkili çalışmaların yayın yılları, dahil edilen çalışma sayıları ve örneklem büyüklüklerini gösteren balon grafiği (balon boyutu örneklem büyüklüğünü göstermektedir)

5. TARTIŞMA

Bu araştırmada, diyet lifi ve bazı temel mikro besin bileşenlerinden D vitamini, E vitamini, beta-karoten, selenyum, likopen, çinko ve omega 3'ün kanser riski ve kanser kaynaklı mortalite üzerine etkileri, bu alandaki mevcut kanıtları ve bu kanıtların yanlılıkları daha önce yayımlanmış birincil çalışmaların meta-analizleri belirlenerek meta-meta-analiz ve haritalama yöntemiyle kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Mevcut meta-meta-analiz, dahil edilme kriterlerini karşılayan toplamda 120 (12, 20, 30, 83, 123, 129, 143-256) araştırmanın içerdiği 189 rapor ile ilişkili bilgileri özetlemiş öte yandan birincil ve ikincil çalışmaların bulgularının gücünü artırarak yüksek düzeyde kanıt sağlamıştır.

GLOBOCAN verilerine göre 2020 yılında dünya çapında yaklaşık 19,3 milyon yeni kanser vakası bildirilmiş ve 10 milyon kanser kaynaklı ölüm raporlanmıştır (2, 3). Kanser, etiolojisinde hem genetik hem de çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşimi olan çok faktörlü bir hastalık olarak tanımlanmış ve DSÖ tarafından dünya çapındaki ülkelerin yarısından fazlasında 70 yaş altı bireylerde birinci veya ikinci ölüm nedeni, diğer ülkelerde ise üçüncü veya dördüncü ölüm nedeni olarak sınıflandırılmıştır (2-8).

Kanser risk değerlendirmesindeki açık olmayan rolü nedeniyle onkolojik alanda artan ilgi gören çok boyutlu faktörlerden birinin beslenme ve diyet olduğu iyi bilinen bir gerçektir (5-33). Bu açıdan kanserin yatkınlığı, gelişimi ve prognozu açısından beslenme ve beslenmeye yönelik epidemiyolojik çalışmalar kritiktir ve konuyla ilgili bir dizi yönün araştırılması ve analiz edilmesi gerekir. Bilimsel literatürdeki kanıtlarla birlikte kanser gelişimi üzerinde inhibe edici etkisi olabilecek besinlerin listesi oldukça geniştir (13-30). Bu besinlerin başında kanserden koruyucu etkileri üzerine yapılmış birçok araştırmanın ve meta-analizin olduğu diyet lifi (12, 29, 30, 143-161) ve mikro besinler (D vitamini, E vitamini, beta (β)-karoten, selenyum, likopen, çinko ve omega 3) gelmektedir (13-28, 162-256). Yetersiz diyet lifi alımı ve mikro besin eksiklikleri, temel olarak, başta kanser olmak üzere kötü huylu hastalıkların oluşması ve seyri üzerinde olumsuz etkilere sahiptir, çünkü bağışıklık yeterliliğini bozar, komplikasyon riskini artırır ve bireylerin fiziksel ve zihinsel yaşam kalitesini etkiler (12-33). Yapılan araştırmalarda hem kanserin önlenmesinde hem de kanserli hastaların yaşam

kalitesinin ve prognozunun iyileştirilmesinde diyet lifi ve mikro besinlerin öneminin altı çizilmiştir (12-33).

Günlük beslenmede diyet lifi sağlıklı bir diyet için anahtar bileşenlerden birisi olarak sınıflandırılmaktadır (30). Diyet lifi sindirim sistemindeki toksinlerin ve kanserojen maddelerin atılmasına yardımcı olur ve bağırsak hareketlerini düzenler (12, 68). Diyet lifinin insan vücudu için faydaları metabolik sağlık açısından da son derece önemlidir (68). Yapılan birçok araştırmada özellikle gastrointestinal tümörlerde diyet lifinin koruyucu roller üstlenebileceği bildirilmiştir (12, 143, 147, 153). Örneğin, Avrupa Kanseri ve Beslenme Prospektif Araştırması (EPIC) raporlarında, lif açısından zengin bitki bazlı diyetlerin kolorektal kanser (258) ve mide kanseri (259) riskini azaltmakla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Arayıcı ve ark. (12) tarafından gerçekleştirilen ve diyet lifi ile kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen 433.162 katılımcının dahil edildiği kapsamlı ve yakın tarihli bir meta-analizde ise diyet lifinin kolorektal kansere karşı koruyucu rolü vurgulanmıştır. Araştırmada toplam diyet lifi, çözünebilir ve çözünemeyen diyet lifinin kolorektal kanser riskinde azalmayla ilişkili olduğu raporlanmıştır (12). Benzer şekilde proksimal kolon kanseri ve distal kolon kanseri riski üzerine 2018 yılında gerçekleştirilen bir meta-analizde, diyet lifi hem proksimal kolon kanseri hem de distal kolon kanseri açısından azalmış bir riskle ilişkilendirilmiştir (153). Liu ve ark. tarafından 2015 yılında yürütülen ve total kanser mortalitesinin incelendiği kohort çalışmalarının bir meta-analizinde ise diyet lifinin kanser mortalitesini %17 azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (152). Benzer şekilde prospektif kohort çalışmalarının dahil edildiği başka bir meta-analizde (160) de yüksek diyet lifi tüketimi azalmış kolorektal kanser mortalitesi ile ilişkilendirilmiştir. Meme kanseri riskini değerlendiren vaka-kontrol ve kohort çalışmalarının dahil edildiği çeşitli meta-analizlerde diğer çalışmalarla tutarlı olarak diyet lifinin koruyucu rolünün altı çizilmiştir (143, 147, 151, 158). Bu çalışmada diyet lifinin kanser riski ve mortalitesi üzerine rapor sunan toplam 21 çalışmadan 23 rapor meta-meta-analiz yöntemiyle analiz edilmiştir. Diyet lifi ve kanser riskini değerlendiren toplam 20 raporun havuzlanmış analizinde daha yüksek diyet lifi tüketiminin daha düşük kanser riski ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılırken diyet lifi ve kanser kaynaklı mortaliteyi değerlendiren toplam dört meta-analizin havuzlanmış analizinde daha yüksek diyet lifi tüketimi %17 daha düşük mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Sonuçlarımız hem kanser

riski hem de mortalitesi ile ilişkili yapılmış olan önceki birincil ve ikincil araştırmaların raporlarıyla tutarlıdır. Bu bulgular, diyet lifinin gastrointestinal tümörler başta olmak üzere çeşitli kanserlerin oluşma riski ve mortalitesini azaltma potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir.

D vitamini, kemik sağlığından bağışıklık fonksiyonuna kadar bir dizi sağlık yararı sunan ve insan metabolizmasındaki biyolojik süreçlerde önemli görevler üstlenen bir vitamin olarak bilinmektedir. Ancak metabolizmada üstlendiği kritik roller ve etki mekanizmaları dolayısıyla bir pro-hormon olarak da nitelendirilmektedir (75, 78, 79). Önceki çalışmaların raporları, D vitamini eksikliğinin kanser riski ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (165, 168, 171). Yapılan birçok epidemiyolojik çalışma, D vitamini düzeyi ile meme, prostat, kolon ve akciğer kanserinin de dahil olduğu birçok kanser türü arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir (260-262). Bununla birlikte, D vitamini düzeyi ve D vitamini alımı ile ilişkili mevcut çalışmaların ve meta-analizlerin sonuçları çelişkilidir. Örneğin, Goulão ve ark. (167) tarafından gerçekleştirilen ve 18.808 katılımcının dahil edildiği RCT'lerin bir meta-analizinde, uzun süreli takip sonuçları dahil edildikten sonra bile tek başına D vitamini alımının kanser insidansını veya kanser ölümlerini azalttığına dair kanıt bulunamadığı bildirilmiştir. Benzer şekilde D vitamini alımı ve kanser riskinin değerlendirildiği yakın tarihli (2022) iki meta-analizde, D vitamini alımının toplam kanser riskini düşürmediği raporlanmıştır (163, 169). Han ve ark. (170) tarafından 2019 yılında yürütülen ve prospektif kohort çalışmalarının dahil edildiği bir meta-analiz ise daha yüksek 25(OH)D konsantrasyonlarının daha düşük kanser riski ve kanser ölüm oranı ile ilişkili olduğuna yönelik kanıt sağlamıştır. Paralel olarak, yapılan gözlemsel epidemiyolojik çalışmaların dahil edildiği birçok meta-analizde, yüksek Vitamin D alımı veya yüksek serum 25(OH)D düzeyleri kolorektal (162, 165, 171), karaciğer (168), over (178) ve akciğer (180, 187) kanserlerinin de dahil olduğu çeşitli kanser türlerinde azalmış bir riskle ilişkilendirilmiştir. Vitamin D alımı ve kanser riskini değerlendiren RCT'lerin meta-analizlerinde ise literatür bütünlüğü mevcuttur. Bu çalışmalarda D vitamini alımı ile kanser riskinde önemli düzeyde bir azalma olmadığı vurgulanırken, D vitamini alımının kanser kaynaklı mortalitede anlamlı bir düşüşle ilişkili olduğu bildirilmiştir (83, 163, 167, 169, 173, 191, 193, 195). Gözlemsel epidemiyolojik çalışmaların meta-analizleri ise D vitamini ile kanser riski arasında ters

bir ilişki olduğuna yönelik kanıt sağlamışlardır (162, 165 171, 177, 179, 182, 192). Bu çalışmada ise D vitamini alımı ve kanser riskini değerlendiren toplam 25 raporun havuzlanmış analizinde daha yüksek D vitamini alımının daha düşük kanser riski ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Benzer şekilde, serum 25(OH)D vitamini düzeyi ile ve kanser riskini değerlendiren toplam 18 raporun havuzlanmış analizinde de daha yüksek 25(OH)D düzeylerinin daha düşük kanser riski ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Mortalite ile ilişkili olarak serum 25(OH)D ve kanser kaynaklı mortaliteyi değerlendiren toplam toplam yedi meta-analiz havuzlanarak analiz edilmiştir. Analizde daha yüksek serum 25(OH)D düzeyleri %26 daha düşük mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, D vitamini alımı ve kanser kaynaklı mortaliteyi değerlendiren toplam sekiz meta-analizin havuzlanmış analizinde de daha yüksek D vitamini alımı %11 daha düşük mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Alt grup analizlerinde ise D vitamini alımının total kanser riskini önemli düzeyde azaltmadığı veya artırmadığı, buna karşın kolorektal kanser ve akciğer kanserinde ise D vitamini alımının kanser riskinde anlamlı bir düşüşle ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Serum 25(OH)D vitamini düzeylerinin ise akciğer kanserinde anlamlı olmayan bir düşüşle ilişkili olduğu belirlenirken, kolorektal kanserde ise yüksek serum 25(OH)D düzeyleri daha düşük kolorektal kanser riskiyle ilişkilendirilmiştir. Literatürle benzer şekilde bu çalışmada da RCT'lerin meta-meta-analizinde D vitamini alımı ile kanser riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak RCT'lerin meta-meta-analizinde D vitamini alımı kanser mortalitesinde önemli düzeyde bir düşüşle ilişkilendirilmiştir. Her ne kadar RCT'lerin meta-meta-analizinde D vitamini alımının kanser riskinde bir azalmayla ilişkili olmadığı görülse de bu çalışmada ulaşılan sonuçlar, D vitamini alımı ve yüksek 25(OH)D seviyelerinin çeşitli kanserlerin insidansı ve mortalitesini önemli ölçüde azaltabileceğini ve D vitamini alımı ve yüksek 25(OH)D seviyelerinin kanser riski ve sağkalımı ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur.

E vitamini, önemli mekanizmalardan birisi olarak tanımlanmış süreçlerde malign hücrelerin tümör dormansisinden kurtulmasını sağlayan, bir antioksidan olarak vücudun hücrelerini serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyan ve hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilen anti-kanser özelliklere sahip bir mikro besin maddesi olarak nitelendirilmektedir (85-87). E vitamini ve çeşitli kanserlerde mortalite ve/veya insidansı inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar raporlanmıştır. Bazı

araştırmalarda, E vitamini alımının kanser riskini azaltabileceği öne sürölürken (199, 200, 205), bazı çalışmalarda bu sonuç desteklenmemiştir (196, 197, 263). Örneğin Lee ve ark. (263) tarafından gerçekleştirilen bir RCT’de, E vitamini grubu ve plasebo grubuna randomize edilen katılımcılardan E vitamini grubuna alternatif günlerde 600 IU doğal kaynaklı E vitamini uygulaması yapılmıştır. Çalışmada E vitamini uygulamasının, toplam kanser, meme kanseri, akciğer kanseri veya kolon kanseri riski üzerine bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (263). E vitamini takviyesi ve kanser riski ile mortalitesini inceleyen toplam 167.025 katılımcının dahil edildiği RCT’lerin bir meta-analizinde E vitamini takviyesinin, kanser riski veya kanser mortalitesinde bir azalma ile ilişkili olmadığı raporlanmıştır (196). Aynı çalışmada (196), E vitamini alımı prostat kanseri riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Fulan ve ark. (200) tarafından 2011 yılında yürütölün ve toplam 51 birincil çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde ise E vitamini alımının meme kanseri riskinde bir azalmayla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, toplam 14.397 katılımcının dahil edildiği ve E vitamini alımı ile özafagus kanseri riskinin değerlendirildiği bir meta-analizde, daha yüksek E vitamini alımının daha düşük özofagus kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (199). Bununla birlikte araştırmacılar, bu ilişkinin daha büyük ölçekli RCT’ler ve prospektif çalışmalar tarafından desteklenmesi gerektiğinin önemini vurgulamışlardır (199). Bu çalışmada ise E vitamini alımı ve kanser riskini değerlendiren toplam 15 raporun havuzlanmış analizinde daha yüksek E vitamini alımı daha düşük kanser riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçla ters olarak, E vitamini alımı ve kanser kaynaklı mortaliteyi değerlendiren toplam 4 meta-analizin havuzlanmış analizinde daha yüksek E vitamini alımı ile mortalite arasında dikkate değer bir ilişki olmadığı bulunmuştur. E vitamini (yüksek ve düşük alımı) alımı ve kanser riski için kanser tipi açısından alt grup analizi sadece tüm kanser bazında değerlendirilmiştir. Bu araştırmalar aynı zamanda RCT’lerin meta-analizlerinin dahil edildiği çalışmalardır. Toplam üç uygun çalışmanın havuzlanmış analizinde daha yüksek E vitamini alımı ile kanser riski arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. E vitamini alımının kanser riskini azalttığına dair bu çalışmadaki bulgular kanıt düzeyi açısından yetersizdir. Özellikle RCT’lerin meta-meta-analizlerinde kanser riski açısından dikkate değer bir azalma söz konusu değerildir. Gözlemsel çalışmaların meta-meta-analizlerinde ise E vitamini alımı ile kanser riski arasında ters bir ilişki olduğu

görülmüştür. Dolayısıyla bu bulgular, E vitamini alımı ile kanser oluşma riski ve mortalitesinin incelendiği geniş kapsamlı ve iyi planlanmış RCT'lere artan bir ihtiyaç olduğunu ortaya koymuştur.

Çoğunluğu meyve ile sebzelerden elde edilen ve A vitamini prekürsörü olarak tanımlanan β -karoten iyi bilinen ve güçlü bir biyolojik antioksidandır (90). Mevcut çalışmalar, β -karotenin çeşitli moleküler mekanizmalar aracılığı ile anti kanser etkileri ve olumlu sağlık sonuçları olduğunu göstermiştir (90-92, 198, 209, 219). Birincil çalışmalarda β -karoteninin hormon ve büyüme faktörü sinyalizasyonunun modülasyonunda etkili olabileceği, hücre döngüsünün düzenlenmesine katkıda bulunabileceği ve apoptoz ile otofajiye bağlı hücre ölümünü indükleyebileceği bildirilmiştir (90-92). Ancak literatürde β -karoten ve kanser ile ilişkili yapılmış olan çalışmaların raporları çelişkilidir ve bu araştırmalarda tutarsız sonuçlar bildirilmiştir. Bazı araştırmalarda beta-karoten alımının kanser riskini azaltabileceği öne sürülürken (209, 214, 219, 222), diğer çalışmalarda beta-karoten takviyelerinin kanser riskinde önemli bir değişikliğe yol açmayacağı, hatta bazı durumlarda kanser riski ve mortalitesini artırabileceği ileri sürülmüştür (93, 94, 201, 264). Örneğin, Finlandiya'da yürütülen randomize, çift-kör bir deneme olan ve 50-69 yaş arası 29.133 sigara içen erkeğin dahil edildiği ATBC çalışmasında araştırmacılar, β -karoten takviyesinin sigara içenlerde akciğer kanseri riskini artırdığını bildirmişlerdir (93). Jeon ve ark. (217) tarafından yürütülen ve altı RCT'den toplam 40.544 katılımcının dahil edildiği bir meta-analizde ise beta-karoten takviyelerinin kanser riski veya kanser mortalitesi üzerinde hiçbir önleyici etkisi olmadığı raporlanmıştır. Aynı çalışmada (217), beta-karoten takviyesinin özellikle mesane kanseri riskini önemli ölçüde artırdığı ve halen sigara içenler arasında kanser riskini ise marjinal olarak artırdığı ortaya konulmuştur. Sekiz farklı RKÇ'nin sonuçlarını raporlayan ve 391 ile 39.876 katılımcı arasında değişen örneklem büyüklüklerini içeren toplam 18 uygun çalışmanın dahil edildiği başka bir meta-analizde ise β -karoten alımı ile kanser riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmalarla ters olarak çeşitli örneklemelerden oluşan toplam 10 vaka-kontrol çalışmasının dahil edildiği ve özafagus kanseri ile karotenoid alımını değerlendiren bir meta-analizde daha yüksek β -karoten alımının daha düşük özofagus kanseri riski ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (214). Li ve ark. (219) tarafından 2020 yılında yürütülen özafagus kanseri ile ilişkili başka bir meta-

analizde de β -karoten alımı azalmış özafagus kanseri riskiyle ilişkilendirilmiştir. Meme kanseri ve β -karoten alımının incelendiği bir çalışmada da β -karoten alımının meme kanseri riskini azalttığı yönünde sonuç raporlanmıştır (213). Bu çalışmada ise β -karoten ve kanser riskini değerlendiren toplam 15 raporun havuzlanmış analizinde daha yüksek beta-karoten alımı %8 daha düşük kanser riski ile ilişkilendirilmiştir. Beta-karoten alımı ve kanser kaynaklı mortaliteyi değerlendiren toplam dört meta-analizin havuzlanmış analizinde ise daha yüksek beta-karoten alımı ile mortalite arasında dikkate değer bir ilişki gözlemlenmemiştir. Benzer şekilde total kanser riski ile ilgili sonuç sunan üç uygun çalışmanın havuzlanmış analizinde (alt grup analizi) daha yüksek beta-karoten alımı ile kanser riski arasında bir ilişki gözlemlenmemiştir. Meme kanseri riski ile ilgili dört rapor sunan üç uygun çalışmanın havuzlanmış analizinde ise daha yüksek beta-karoten alımı %13 daha düşük meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Sadece RCT'lerin (altı meta-analiz) dahil edildiği alt grup analizinde daha yüksek beta-karoten alımı artmış kanser riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlar literatürle uyumludur. Her ne kadar tüm çalışmaların havuzlandığı analizlerde ve bazı kanser türlerinde (meme kanseri, özafagus kanseri) beta-karotenin kanser riskini azaltıcı bir etkiye sahip olduğu görülse de alt grup analizlerinde bu ilişki net olarak doğrulanamamıştır. Özellikle RCT'lerde beta-karoten alımının marjinal artmış kanser riskiyle ilişkili olduğu gözlemlenmiş ayrıca beta-karoten alımının kanser mortalitesi üzerinde dikkate değer bir etkisi olmadığı belirlenmiştir. Tüm bu sonuçlar birlikte ele alındığında, beta-karotenin kanser inhibisyonu açısından dikkatli değerlendirilmesi gereken bir bileşen olduğu ve kanser üzerindeki yararlı veya zararlı potansiyel etkilerinin fazla vurgulanmaması gerektiği düşünülmektedir.

Selenyum 19. yüzyılın ilk çeyreğinde keşfedilmiş ve oksijen, kükürt, tellür ve polonyum ile birlikte 16. gruba ait bir kalkojen olarak tanımlanmıştır (95-97). Vücutta antioksidan enzimlerin aktivasyonunda yer alır ve hücre hasarını azaltarak oksidatif stresi önler (95-97). Selenyumun kansere karşı koruyucu etkileri üzerinde birçok araştırma yapılmıştır. Çalışmaların büyük çoğunluğunda selenyumun kanserden koruyucu etkileri vurgulanmıştır (198, 226, 230, 233). Çeşitli gözlemsel ve deneysel birincil çalışmalarda da düşük ve/veya yetersiz selenyum düzeylerinin kanser riskinde artışa yol açabileceğine yönelik sonuçlar raporlanmıştır (98-100). Lee ve ark. (230) tarafından yürütülen 9 RCT'nin dahil edildiği ve toplam 152.538 katılımcıyı içeren bir

meta-analizde, tek başına selenyum takviyesinin kanser oluşma riski üzerinde genel bir önleyici etkiye sahip olduğu bulundu. Aynı çalışmanın alt grup analizlerinde, tek başına selenyum takviyesinin kanser üzerindeki önleyici etkisinin, başlangıç serum selenyum düzeyi düşük ($< 125,6$ ng/mL) olan popülasyonlarda açıkça gözlemlendiği bildirilmiştir (230). Kuria ve ark. (229) tarafından yürütülen ve 37 birincil çalışmanın dahil edildiği yakın tarihli bir meta-analizde ise $55 \mu\text{g/gün}$ önerilen günlük düzeylerde selenyumun kanser riskini azalttığı raporlanmıştır. Selenyum maruziyeti ve pankreas kanseri (233), prostat kanseri (232), mide kanseri (227) ve mesane kanserleri (223) riskinin değerlendirildiği çeşitli meta-analizlerde de selenyumun kanserden koruyucu etkilerinin altı çizilmiştir. Bu çalışmada ise selenyum maruziyeti ve kanser riskini değerlendiren toplam 16 meta-analizden 18 raporun havuzlanmış analizinde daha yüksek selenyum maruziyeti %22 daha düşük kanser riski ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde selenyum maruziyeti ve kanser kaynaklı mortaliteyi değerlendiren toplam dört meta-analizin havuzlanmış analizinde de daha yüksek selenyum maruziyetinin daha düşük mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Alt grup analizlerinde, daha yüksek selenyum maruziyeti %19 daha düşük prostat kanseri riski ve %13 daha düşük total kanser riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular selenyumun kansere karşı koruyucu olabileceğini ancak etkilerinin farklı kanserlere göre değiştiğini ortaya koymuştur. Bu açıdan kanser türleri ve doz yanıt ilişkileri dikkate alınarak daha geniş kapsamlı ve iyi tasarlanmış prospektif çalışmalar planlanması önemli ve kritiktir.

Likopen kırmızı renkli ve yağda çözünebilen bir karotenoid olarak tanımlanmıştır (104). Özellikle domates, karpuz, pembe greyfurt, guava ve diğer bazı meyve ve sebzelerde doğal olarak bulunan bir karotenoid pigmentidir (104, 105). Çeşitli epidemiyolojik, gözlemsel ve klinik çalışmalarda kanseri inhibe edici etkileri bildirilmiştir (214, 234, 237). Diyetle alınan likopen ile farklı kanser türlerinin oluşma riski arasında ters korelasyonlar raporlanmış ve yüksek miktarda domates ve likopen tüketimi, popülasyonlarda daha düşük kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir (104-106). Likopen tüketimi ile akciğer kanseri arasındaki ilişki ise çelişkilidir (107, 108). Örneğin, diyetle likopen alımının değerlendirildiği geniş kapsamlı bir kohort çalışmasında, likopen alımı özellikle daha önce sigara içenler arasında artmış akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (107).

Männistö ve ark. tarafından Kuzey Amerika ve Avrupa'da yürütölmüş olan bir çalışmada ise yaşa göre ayarlanmış modelde α -karoten, β -karoten, β -kriptoksantin, likopen ve lutein/zeaksantin alımları ile akciğer kanseri riski arasında önemli düzeyde ters ilişkiler gözlemlenmiştir (108). Yakın zamanda yapılmış olan insan ve hayvan çalışmalarının değeriendirildiğı geniş kapsamlı bir derlemede ise, insan ve hayvan çalışmalarının çoğunda özellikle prostat kanseri olmak üzere likopenin anti-kanser aktivitelerinin doğrulandığı bildirilmiştir (110). Cataño ve ark. (234) gerçekleştirmiş oldukları ve toplam 27 birincil çalışma ile 223.444 katılımcının dahil edildiğı kapsamlı bir meta-analizde likopenin prostat kanserine karşı koruyucu olduğı raporlanmıştır. Benzer şekilde, likopen ve prostat kanseri ilişkisini değeriendiren ve vaka-kontrol ile kohort çalışmalarının dahil edildiğı bir meta-analizde de bu ilişki doğrulanmıştır (239). Bu çalışmada ise likopen alımı ve kanser riskini değeriendiren toplam 14 meta-analizden 16 raporun havuzlanmış analizinde daha yüksek likopen alımı %8 daha düşük kanser riski ile ilişkilendirilmiştir. Likopenin yüksek ve düşük alımı ve kanser riski için kanser türleri değeriendirilerek alt grup analizi gerçekleştirilmiştir. Prostat kanseri riski ile ilgili yedi rapor sunan beş uygun çalışmanın havuzlanmış analizinde yüksek likopen tüketimi %9 daha düşük prostat kanseri riski ile ilişkili olduğı bulunmuştur. Tüm bulgular birlikte değeriendirildiğinde, likopen alımı özellikle prostat kanseri açısından azalmış bir riskle ilişkilendirilse de bu ilişkinin büyüklüğü zayıftır. Ayrıca likopen için meta-meta-analize dahile edilen araştırmaların tamamının birincil raporları gözlemsel çalışmaların sonuçlarını içermektedir. Bu açıdan mevcut kanıtları açıklığa kavuşturmak aynı zamanda doz-yanıt ilişkilerinin de değeriendirilmesi amacıyla yüksek kaliteli, iyi tasarlanmış ve uzun süreli randomize klinik araştırmaların planlanması kritiktir.

İnsan metabolizması için çinko gereksinimi ve/veya eksikliği ilk olarak 1900'lü yılların üçüncü çeyreğinde fark edilmiştir (118). Çinko, insan metabolizmasında birçok enzimatik ve metabolik fonksiyonda aktif rol almaktadır ve 300'den fazla enzimin aktivitesi için elzemdir. Bununla ilişkili olarak 1500'den fazla transkripsiyon faktörü yapısal bütünlüklerini korumak ve DNA'ya bağlanmak için çinkoya ihtiyaç duyar (120). Çinko, neoplastik hücrelerin büyümesi de dahil olmak üzere bir hücresel büyüme koruyucusu görevi görür ve eksikliğinin, malign transformasyonun çeşitli aşamalarında yer aldığı gösterilmiştir (118-120). Özafagus kasneri ile ilişkili yapılan

bir çalışmada çinko takviyesinin, özofagus epitel hücrelerinde hızla apoptozu indüklediği ve bu sayede özofagus kanseri gelişimini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (122). İki prospektif kohort çalışması ve beş vaka kontrol çalışmasının dahil edildiği ve 1.659 vakayı içeren bir meta-analizde ise diyet çinko alımının pankreas kanseri riskini azaltabileceği öne sürülmüştür (123). Li ve ark. (243) tarafından sindirim sistemi kanserlerinin incelendiği bir meta-analizde de çinko alımının azalmış kolorektal kanser riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada ise çinko alımı ve kanser riskini değerlendiren toplam 6 meta-analizden 8 raporun havuzlanmış analizinde daha yüksek çinko alımı %8 daha düşük kanser riski ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, sindirim sistemi kanserleri ile ilgili altı rapor sunan dört uygun çalışmanın havuzlanmış analizinde de çinko alımı %18 daha düşük sindirim sistemi kanserleri riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular birlikte ele alındığında, özellikle sindirim sistemi kanserlerinde çinko tüketimi ile düşük kanser riski arasında bir bağlantı olabileceği düşünülmektedir. Daha yüksek kanıtlarla bu bulguları desteklemek ve çeşitli kanser türlerindeki etkisini açıklığa kavuşturmak açısından iyi planlanmış ve geniş katılımcıların dahil edildiği RCT'ler planlanması önemlidir.

Çoğunluğu balık kaynaklarından elde edilen ve önemli sağlık faydaları olan omega-3 PUFA uzun zincirli EPA, DHA ve DPA olarak sınıflandırılmıştır. ALA ise bitkiler ve otlarla beslenenlerde bulunan ve vücudumuzda kısmen daha uzun zincirli omega-3 yağ asitlerine dönüştürülebilen daha kısa zincirli omega-3 yağ asitleridir (125). Hücre zarlarının da dahil olduğu vücudun birçok bölgesinde bulunurlar ve antiinflamatuvar süreçlerde ve hücre zarlarının viskozitesinde önemli görevleri vardır (126). Omega-3 yağ asitleri, iltihaplanma ve oksidatif stresi azaltarak kanser gelişimini önleyebilir ve kanser hücrelerinin büyümesini durdurabilir (126, 127). Radyoterapi ve kemoterapi alan akciğer kanseri hastaları üzerinde gerçekleştirilen bir meta-analizde, Omega-3 PUFA'ların beslenme durumunu iyileştirebileceği ve inflamasyon göstergelerini düzenleyebileceği bildirilmiştir (128). Wang ve ark. (129) tarafından yürütülen ve gözlemsel çalışmaların (8 vaka kontrol çalışması ve 17 kohort çalışması) dahil edildiği bir meta-analizde ise omega-3 PUFA'ların sindirim sistemi kanserlerinin önlenmesi için sağlıklı bir diyet bileşeni olduğu raporlanmıştır. Chua ve ark. (250) tarafından gerçekleştirilen ve prospektif kohort çalışmalarının incelendiği bir meta-

analizde de ALA alımı ile prostat kanseri arasında ters bir ilişki olduğu öne sürülmüştür. Kolorektal, meme ve prostat kanserinin değerlendirildiği başka bir meta-analizde ise omega-3 alımı ile kolorektal ve meme kanseri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (253). Benzer şekilde RCT'leri kapsayan, 19 birincil araştırmanın dahil edildiği ve total kanser riskinin değerlendirildiği bir meta-analizde ise omega-3 alımının kanser riski üzerine herhangi bir etkisi olmadığı raporlanmıştır (255). Bu çalışmada, omega-3 ve kanser riskini değerlendiren toplam 11 meta-analizden 16 raporun havuzlanmış analizinde omega-3 alımının kanser riski ve kanser mortalitesi üzerine bir etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bulguların literatürün çoğunluğuyla benzer olduğu görülmektedir. Omega-3 yağ asitleri kısa zincirli (ALA) ve uzun zincirli olarak (EPA, DHA, DPA) ayrılanıp havuzlanarak kanser riski açısından alt grup analizleri gerçekleştirilmiştir. Alt grup analizlerinde de omega-3 ile kanser riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir. Bu bulgular, omega-3 yağ asidi alımı ile kanser riski ve mortalitesi arasında dikkate değer bir ilişki olmadığını düşündürmüştür.

Mevcut meta-meta-analiz bütüncül olarak değerlendirildiğinde altı çizilmesi gereken güçlü yönler sahipti. Bu güçlü yönler, araştırmaya çok sayıda meta-analizin dahil edilmesi, analizlerin gücünün artırılarak yeniden değerlendirilmesi ve daha da önemlisi kanıt düzeyinin yükseltilmesi olarak sıralanabilir. Bilindiği üzere halk sağlığı politikaları, en yüksek kanıt düzeyi olarak kabul edilen sistematik incelemeler ve meta-analizler değerlendirilerek oluşturulmaktadır. Dolayısıyla, bu araştırmada, diyet lifi ve mikro besinlerin kanser riski ve mortalitesi üzerindeki etkilerini değerlendiren sistematik incelemeler ve meta-analizler belirlendi. Böylece, yüksek kanıt düzeyinde, kanser ve beslenme kapsamında oluşturulacak halk sağlığı politikaları ile toplum beslenmesine yönelik halk sağlığı politikalarına kaynak teşkil edecek bir rapor sunuldu. Çalışmada, bu güçlü yönlerin yanında vurgulanması gereken bazı kısıtlılıklar da mevcuttu. Özellikle meta-analizlere dahil edilen birincil çalışmalar, hasta seçimi ve tedavi rejimlerinde farklılıklara sahipti. Dolayısıyla hastaların seçiminde özellikle ölüm oranı açısından potansiyel bir yanlılık söz konusu olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Buna ek olarak kanser hastalarının aldığı tedavilerin etkisi de bu çalışmada değerlendirilememiştir. Ayrıca çalışmamıza dahil edilen meta-analizlerin birincil çalışmaları çok çeşitli ülke ve coğrafyalardan hastaları kapsamaktadır. Bu

nedenle sağlık hizmetleri, yaşam tarzları, etnik farklılıklar ve tedavi süreçleri kansere veya besinlerin insan metabolizmasındaki etkilerine yönelik yatkınlığı arttırmış veya azaltmış olabilir. Tüm bunlara ek olarak bazı meta-analizlerde aynı örneklem ve çalışmalara yer verilmiş olabilir. Ancak birincil çalışmalar farklı çalışmalarla birleştirilip yeni bir sonuç bildirildiğinden tüm bu çalışmalar orijinal yeni bir çalışma olarak kabul edilmiştir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırmada, diyet lifi ve bazı temel mikro besin bileşenlerinden D vitamini, E vitamini, beta-karoten, selenyum, likopen, çinko ve omega 3'ün kanser riski ve kanser kaynaklı mortalite üzerine etkileri daha önce yayımlanmış birincil çalışmaların meta-analizleri belirlenerek meta-meta-analiz yöntemiyle kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Mevcut meta-meta-analiz, dahil edilme kriterlerini karşılayan toplamda 120 araştırmanın içerdiği 189 rapor ile ilişkili bilgileri özetlemiş öte yandan birincil ve ikincil çalışmaların bulgularının gücünü artırarak ikna edici kanıtlar sağlamıştır.

Araştırma bulguları ışığında, diyet lifinin gastrointestinal tümörler başta olmak üzere çeşitli kanserlerin oluşma riski ve mortalitesini azaltma potansiyeline sahip olduğu gözlemlenmiştir. D vitamini alımı ve yüksek 25(OH)D seviyelerinin ise kanser riski ve sağkalımı ile ilişkili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. E vitamini ile ilişkili olarak gözlemsel çalışmaların meta-meta-analizlerinde E vitamini alımı ile kanser riski arasında ters bir ilişki olduğu görülmüştür. Ancak bu etki RCT'lerin meta-meta-analizlerinde doğrulanamamıştır. Dolayısıyla E vitamini ile kanser riski ve mortalitesinin incelendiği geniş kapsamlı ve iyi planlanmış RCT'lere artan bir ihtiyaç olduğu açıkça ortaya konulmuştur. RCT'lerin meta-meta-analizinde beta-karoten alımının marjinal artmış kanser riskiyle ilişkili olduğu gözlemlenmiş ayrıca beta-karoten alımının kanser mortalitesi üzerinde dikkate değer bir etkisi olmadığı belirlenmiştir. Dolayısıyla beta-karotenin kanser inhibisyonu açısından dikkatli değerlendirilmesi gereken bir bileşen olduğu ve kanser üzerindeki yararlı veya zararlı potansiyel etkilerinin fazla vurgulanmaması gerektiği düşünülmektedir. Selenyum ile ilişkili olarak kansere karşı koruyucu olabileceği ancak etkilerinin farklı kanserlere göre değiştiği saptanmıştır. Bu açıdan kanser türleri ve doz yanıt ilişkileri dikkate alınarak daha geniş kapsamlı ve iyi tasarlanmış prospektif çalışmalar planlanması önemli ve kritiktir. Likopen alımı ise özellikle prostat kanseri açısından azalmış bir riskle ilişkilendirilse de bu ilişkinin büyüklüğünün zayıf olduğu bulunmuştur. Ayrıca likopen için meta-meta-analize dahile edilen araştırmaların tamamının birincil raporları gözlemsel çalışmaların sonuçlarını içermektedir. Bu açıdan mevcut kanıtları açıklığa kavuşturmak aynı zamanda doz-yanıt ilişkilerinin de değerlendirilmesi amacıyla yüksek kaliteli, iyi tasarlanmış ve uzun süreli randomize klinik araştırmaların

planlanması kritiktir. Özellikle sindirim sistemi kanserlerinde çinko tüketimi ile düşük kanser riski arasında bir bağlantı olabileceği gözlemlenmiştir. Daha yüksek kanıtlarla bu bulguları desteklemek ve çeşitli kanser türlerindeki etkisini açıklığa kavuşturmak açısından iyi planlanmış ve geniş katılımcıların dahil edildiği RCT'ler planlanması gereklidir. Bu çalışmanın bulguları, omega-3 yağ asidi alımının kanser riski ve mortalitesi üzerinde bir etkisi olmadığına yönelik de ikna edici kanıtlar sunmuştur.

Tüm bulgular birlikte ele alındığında, diyet lifi ve mikro besinler kanser oluşma riski ve mortalitesi açısından önemli faydalar sağlayabilir ancak kanser türleri ve mikro besin temelinde dikkatli değerlendirilmesi önerilmektedir. Diyet lifi ve mikro besinler ile kanser üzerinde yapılan çalışmalardaki değişen epidemiyolojik manzarayı değerlendirmek, tıbbi kılavuzlar ve klinik karar verme için sağlam bir temel sağlamak amacıyla kanıtların sürekli olarak değerlendirilmesi kritiktir. Bu çalışmanın bulguları, diyet lifi ve mikro besinler ile kanser konusunda klinik açıdan bireysel karar verme için bir sağlam bir temel oluşturabilir. Dolayısıyla bu açıdan değerlendirildiğinde toplum beslenmesine yönelik geliştirilecek halk sağlığı politikalarına da yön verecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Matthews HK, Bertoli C, de Bruin RAM. Cell cycle control in cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022;23:74-88.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A ve ark. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71:209-249.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33
4. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. WHO; 2020. Accessed December 11, 2020. who.int/data/gho/data/theme/s/mortality-and-global-health-estimates/gh-leading-causes-of-death
5. Duffy MJ, Mullooly M, Bennett K, Crown J. Vitamin D Supplementation: Does It Have a Preventative or Therapeutic Role in Cancer? *Nutr Cancer.* 2023;75(2):450-460.
6. Jia C, Lv X, Liu T, Yang L, Chen H. The Association between Dietary Vitamin C Intake and the Risk of Esophageal Cancer: An Updated Dose-Response Meta-Analysis. *Nutr Cancer.* 2022;74(10):3479-3491.
7. Yu J, Liu Z, Liang D, Li J, Ma S, Wang G ve ark. Meat Intake and the Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutr Cancer.* 2022;74(9):3340-3350.
8. He J, Fu H, Li C, Deng Z, Chang H. Association between Vitamin B₁₂ and Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiological Studies. *Nutr Cancer.* 2022;74(9):3263-3273.
9. Cencioni C, Trestini I, Piro G, Bria E, Tortora G, Carbone C ve ark. Gastrointestinal Cancer Patient Nutritional Management: From Specific Needs to Novel Epigenetic Dietary Approaches. *Nutrients.* 2022;14(8):1542.
10. Castro-Espin C, Agudo A. The Role of Diet in Prognosis among Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Dietary Patterns and Diet Interventions. *Nutrients.* 2022;14(2):348.
11. Molina-Montes E, Ubago-Guisado E, Petrova D, Amiano P, Chirlaque MD, Agudo A ve ark. The Role of Diet, Alcohol, BMI, and Physical Activity in Cancer Mortality: Summary Findings of the EPIC Study. *Nutrients.* 2021;13(12):4293.
12. Arayici ME, Mert-Ozupek N, Yalcin F, Basbinar Y, Ellidokuz H. Soluble and Insoluble Dietary Fiber Consumption and Colorectal Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutr Cancer.* 2022;74(7):2412-2425.
13. Lawler T, Warren Andersen S. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cancer Risk: A Systematic Review of Mendelian Randomization Studies. *Nutrients.* 2023;15(2):422.

14. Oh SE, Youn HG, Oh SJ, Choi MG, Lee JH, Sohn TS ve ark. Trends in vitamin D level and risk of vitamin D deficiency after gastrectomy for gastric cancer: A retrospective study of a single high-volume center experience. *Clin Nutr ESPEN*. 2023;53:74-79.
15. Ibrahim MO, Abuhijleh H, Tayyem R. What Dietary Patterns and Nutrients are Associated with Pancreatic Cancer? Literature Review. *Cancer Manag Res*. 2023;15:17-30.
16. Yan H, Jin X, Yin L, Zhu C, Feng G. Investigating Causal Associations of Circulating Micronutrients Concentrations with the Risk of Lung Cancer: A Mendelian Randomization Study. *Nutrients*. 2022;14(21):4569.
17. Zhu X, Pan D, Wang N, Wang S, Sun G. Relationship Between Selenium in Human Tissues and Breast Cancer: a Meta-analysis Based on Case-Control Studies. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(12):4439-4446.
18. Iqbal S, Ali I. Dietary Trace Element Intake and Risk of Breast Cancer: A Mini Review. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200(12):4936-4948.
19. Radomska D, Czarnomysy R, Radomski D, Bielawska A, Bielawski K. Selenium as a Bioactive Micronutrient in the Human Diet and Its Cancer Chemopreventive Activity. *Nutrients*. 2021;13(5):1649.
20. Loh WQ, Youn J, Seow WJ. Vitamin E Intake and Risk of Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023;15(1):14.
21. Zhang W, Jiang J, He Y, Li X, Yin S, Chen F ve ark. Association between vitamins and risk of brain tumors: A systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Front Nutr*. 2022;9:935706.
22. Brewczyński A, Jabłońska B, Kentnowski M, Mrowiec S, Skłodowski K, Rutkowski T. The Association between Carotenoids and Head and Neck Cancer Risk. *Nutrients*. 2021;14(1):88.
23. Qi WJ, Sheng WS, Peng C, Xiaodong M, Yao TZ. Investigating into anti-cancer potential of lycopene: Molecular targets. *Biomed Pharmacother*. 2021;138:111546.
24. Kah G, Chandran R, Abrahamse H. Curcumin a Natural Phenol and Its Therapeutic Role in Cancer and Photodynamic Therapy: A Review. *Pharmaceutics*. 2023;15(2):639.
25. Chimento A, D'Amico M, De Luca A, Conforti FL, Pezzi V, De Amicis F. Resveratrol, Epigallocatechin Gallate and Curcumin for Cancer Therapy: Challenges from Their Pro-Apoptotic Properties. *Life (Basel)*. 2023;13(2):261.
26. Yang X, Tang Z, Li J, Jiang J. Esophagus cancer and essential trace elements. *Front Public Health*. 2022;10:1038153.
27. Lu Y, Li D, Wang L, Zhang H, Jiang F, Zhang R ve ark. Comprehensive Investigation on Associations between Dietary Intake and Blood Levels of Fatty Acids and Colorectal Cancer Risk. *Nutrients*. 2023;15(3):730.

28. Yue T, Xiong K, Deng J, Hu W, Tan T, Li S ve ark. Meta-analysis of omega-3 polyunsaturated fatty acids on immune functions and nutritional status of patients with colorectal cancer. *Front Nutr.* 2022;9:945590.
29. Li N, Guo X, Sun C, Lowe S, Su W, Song Q ve ark. Dietary carbohydrate intake is associated with a lower risk of breast cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Nutr Res.* 2022;100:70-92.
30. Nucci D, Santangelo OE, Provenzano S, Fatigoni C, Nardi M, Ferrara P ve ark. Dietary Fiber Intake and Risk of Pancreatic Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(21):11556.
31. Ströhle A, Zänker K, Hahn A. Nutrition in oncology: the case of micronutrients (review). *Oncol Rep.* 2010;24(4):815-28.
32. Brown D, Loeliger J, Stewart J, Graham KL, Goradia S, Gerges C ve ark. Relationship between global leadership initiative on malnutrition (GLIM) defined malnutrition and survival, length of stay and post-operative complications in people with cancer: A systematic review. *Clin Nutr.* 2023 Mar;42(3):255-268.
33. Bu Y, Qu J, Ji S, Zhou J, Xue M, Qu J ve ark. Dietary patterns and breast cancer risk, prognosis, and quality of life: A systematic review. *Front Nutr.* 2023 Jan 20;9:1057057.
34. Cleophas, TJ, Zwinderman AH. Meta-Meta-analysis. In *Modern Meta-Analysis. Review and Update of Methodologies.* Berlin/Heidelberg, Germany: Springer; 2017. 135-143.
35. Bae JM. Meta-epidemiology. *Epidemiol Health.* 2014;36:e2014019.
36. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A ve ark. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer.* 2021; 149(4): 778-89.
37. Kara F, Keskinliç B. Türkiye kanser istatistikleri 2017. Ankara: Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2021. 22-33.
38. TÜİK. Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri [Internet]. 2019 [04 Mart 2023]. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710#:~:text=%C3%96l%C3%BCmler%20nedenlerine%20g%C3%B6re%20incelendi%C4%9Finde%2C%202019,ile%20solunum%20sistemi%20hastal%C4%B1klar%C4%B1%20izledi.&text=Grafikteki%20rakamlar%2C%20yuvarlamadan%20dolay%C4%B1%20toplam%C4%B1%20vermeyebilir>.
39. Walter W, Nutritional Epidemiology: Monographs in Epidemiology and Biostatistics, 3. Baskı. Oxford Academic; 2013.
40. McCullough M, Giovannucci E. Nutritional Epidemiology. David Heber, Editör. *Nutritional Oncology.* İkinci baskı. Academic Press; 2006. 85-96.
41. Thornton K, Villamor E. Nutritional Epidemiology, Caballero B, Paul M, Toldrá FF, Editörler. *Encyclopedia of Food and Health,* Academic Press; 2016. 104-107.

42. Key TJ, Bradbury KE, Perez-Cornago A, Sinha R, Tsilidis KK, Tsugane S. Diet, nutrition, and cancer risk: what do we know and what is the way forward? *BMJ*. 2020;368:m511.
43. Zhong GC, Li Z, You AJ, Zhu Q, Wang CR, Yang PF. Plant-based diets and the risk of pancreatic cancer: a large prospective multicenter study. *Am J Clin Nutr*. 2023;117(2):235-242.
44. Qin X, Chen J, Jia G, Yang Z. Dietary factors and pancreatic cancer risk: an umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies. *Adv Nutr*. 2023:S2161-8313(23)00263-6.
45. Acuna N, Park SY, Le Marchand L, Hébert JR, Boushey C, Wilkens LR ve ark. Diet quality and risk of gastric adenocarcinoma: The Multiethnic Cohort. *Am J Clin Nutr*. 2023;117(1):46-54.
46. Wang X, Glubb DM, O'Mara TA. Dietary Factors and Endometrial Cancer Risk: A Mendelian Randomization Study. *Nutrients*. 2023;15(3):603.
47. Takachi R, Inoue M, Shimazu T, Sasazuki S, Ishihara J, Sawada N ve ark. Consumption of sodium and salted foods in relation to cancer and cardiovascular disease: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(2):456-64.
48. Lam TK, Freedman ND, Fan JH, Qiao YL, Dawsey SM, Taylor PR ve ark. Prediagnostic plasma vitamin C and risk of gastric adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(5):1289-97.
49. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ ve ark. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(18):1483-92.
50. Plummer M, Vivas J, Lopez G, Bravo JC, Peraza S, Carillo E ve ark. Chemoprevention of precancerous gastric lesions with antioxidant vitamin supplementation: a randomized trial in a high-risk population. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(2):137-46.
51. Kono S. Secular trend of colon cancer incidence and mortality in relation to fat and meat intake in Japan. *Eur J Cancer Prev*. 2004;13:127-32.
52. Yun Z, Nan M, Li X, Liu Z, Xu J, Du X ve ark. Processed meat, red meat, white meat, and digestive tract cancers: A two-sample Mendelian randomization study. *Front Nutr*. 2023;10:1078963.
53. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, Knüppel S, Laure Preterre A, Iqbal K ve ark. Food groups and risk of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2018;142(9):1748-1758.
54. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, Fedirko V, Wang M, Cook NR ve ark. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(2):158-169.
55. Zhao L, Jin L, Petrick JL, Zeng H, Wang F, Tang L ve ark. Specific botanical groups of fruit and vegetable consumption and liver cancer and chronic liver

- disease mortality: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2023;117(2):278-285.
56. Guo W, Ge X, Lu J, Xu X, Gao J, Wang Q ve ark. Diet and Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Cirrhosis, and Liver Cancer: A Large Prospective Cohort Study in UK Biobank. *Nutrients.* 2022;14(24):5335.
 57. Vieira AR, Abar L, Vingeliene S, Chan DS, Aune D, Navarro-Rosenblatt D ve ark. Fruits, vegetables and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2016;27(1):81-96.
 58. Pirie K, Peto R, Green J, Reeves GK, Beral V. Million Women Study Collaborators. Lung cancer in never smokers in the UK Million Women Study. *Int J Cancer.* 2016;139:347-54.
 59. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A ve ark. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;334(18):1150-5.
 60. Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med.* 1994;330:1029-35.
 61. Shafie F, Tajadod S, Aslany Z, Allahyari P, Vahdat M, Shekari S ve ark. Breast cancer and dietary fat quality indices in Iranian women: A case-control study. *Front Oncol.* 2023;12:993397.
 62. Castro-Espin C, Bonet C, Crous-Bou M, Katzke V, Le Cornet C, Jannasch F ve ark. Dietary patterns related to biological mechanisms and survival after breast cancer diagnosis: results from a cohort study. *Br J Cancer.* 2023 Feb 3.
 63. Shin S, Fu J, Shin WK, Huang D, Min S, Kang D. Association of food groups and dietary pattern with breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2023;42(3):282-297.
 64. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective. Continuous update project expert report 2018 [04 Mart 2023]. Erişim adresi: <https://www.wcrf.org/dietandcancer>.
 65. Dimitrakopoulou VI, Tsilidis KK, Haycock PC, Dimou NL, Al-Dabhani K, Martin RM ve ark. Circulating vitamin D concentration and risk of seven cancers: Mendelian randomisation study. *BMJ.* 2017;359:j4761.
 66. Sadeghian M, Asadi M, Rahmani S, Sadeghi N, Hosseini SA, Zare Javid A. Lycopene Does Not Affect Prostate-Specific Antigen in Men with Non-Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutr Cancer.* 2021;73(11-12):2796-2807.
 67. Oczkowski M, Dziendzikowska K, Pasternak-Winiarska A, Włodarek D, Gromadzka-Ostrowska J. Dietary Factors and Prostate Cancer Development, Progression, and Reduction. *Nutrients.* 2021;13(2):496.
 68. Barber TM, Kabisch S, Pfeiffer AFH, Weickert MO. The Health Benefits of Dietary Fibre. *Nutrients.* 2020;12(10):3209.

69. DeVries JW, Camire ME, Cho S, Craig S, Gordon D, Jones JM ve ark. The definition of dietary fiber. *Cereal Foods World*. 2001;46(3):112-29.
70. Chan CW, Lee PH. Association between dietary fibre intake with cancer and all-cause mortality among 15 740 adults: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Hum Nutr Diet*. 2016;29(5):633-42.
71. Weickert MO, Pfeiffer AF. Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. *J Nutr*. 2008;138(3):439-42.
72. Nucci D, Fatigoni C, Salvatori T, Nardi M, Realdon S, Gianfredi V. Association between Dietary Fibre Intake and Colorectal Adenoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8):4168.
73. Yang Y, Yang L, Zhou L, Tang S. A Critical Review of the Effect of Dietary Fiber Intake on the Prevention of Colorectal Cancer in Eastern Asian Countries. *J Healthc Eng*. 2021;2021:6680698.
74. Mokbel K, Mokbel K. Chemoprevention of Breast Cancer With Vitamins and Micronutrients: A Concise Review. *In Vivo*. 2019;33(4):983-997.
75. Cuenca-Micó O, Aceves C. Micronutrients and Breast Cancer Progression: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(12):3613.
76. de Sousa Coelho MDPS, Pereira IC, de Oliveira KGF, Oliveira IKF, Dos Santos Rizzo M, de Oliveira VA ve ark. Chemopreventive and anti-tumor potential of vitamin E in preclinical breast cancer studies: A systematic review. *Clin Nutr ESPEN*. 2023;53:60-73.
77. Irimie AI, Braicu C, Pasca S, Magdo L, Gulei D, Cojocneanu R ve ark. Role of Key Micronutrients from Nutrigenetic and Nutrigenomic Perspectives in Cancer Prevention. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(6):283.
78. Gil Á, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(2):87-95.
79. Raiten DJ, Picciano MF. Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond. Executive summary. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1673S-7S.
80. Li M, Chen P, Li J, Chu R, Xie D, Wang H. Review: the impacts of circulating 25-hydroxyvitamin D levels on cancer patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7):2327-36.
81. Keum N, Chen QY, Lee DH, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality by daily vs. infrequent large-bolus dosing strategies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer*. 2022;127(5):872-878.
82. Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*. 2019;30(5):733-743.
83. Haykal T, Samji V, Zayed Y, Gakhil I, Dhillon H, Kheiri B ve ark. The role of vitamin D supplementation for primary prevention of cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2019;9(6):480-488.

84. Muñoz A, Grant WB. Vitamin D and Cancer: An Historical Overview of the Epidemiology and Mechanisms. *Nutrients*. 2022;14(7):1448.
85. Malafa MP, Neitzel LT. Vitamin E succinate promotes breast cancer tumor dormancy. *J Surg Res*. 2000;93(1):163-70.
86. Barnett KT, Fokum FD, Malafa MP. Vitamin E succinate inhibits colon cancer liver metastases. *J Surg Res*. 2002;106(2):292-8.
87. Borek C. Dietary antioxidants and human cancer. *Integr Cancer Ther*. 2004;3(4):333-41.
88. Yang J, Qian S, Na X, Zhao A. Association between Dietary and Supplemental Antioxidants Intake and Lung Cancer Risk: Evidence from a Cancer Screening Trial. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(2):338.
89. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*. 2010;4(8):118-26.
90. Köpcke W, Krutmann J. Protection from sunburn with beta-Carotene--a meta-analysis. *Photochem Photobiol*. 2008;84(2):284-8.
91. Russo M, Moccia S, Spagnuolo C, Tedesco I, Russo GL. Carotenoid-Enriched Nanoemulsions and γ -Rays Synergistically Induce Cell Death in a Novel Radioresistant Osteosarcoma Cell Line. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15959.
92. Kim Y, Jung S, Park G, Shin H, Heo SC, Kim Y. β -Carotene suppresses cancer cachexia by regulating the adipose tissue metabolism and gut microbiota dysregulation. *J Nutr Biochem*. 2023;114:109248.
93. Middha P, Weinstein SJ, Männistö S, Albanes D, Mondul AM. β -Carotene Supplementation and Lung Cancer Incidence in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study: The Role of Tar and Nicotine. *Nicotine Tob Res*. 2019;21(8):1045-1050.
94. Zhang Y, Yang J, Na X, Zhao A. Association between β -carotene supplementation and risk of cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2023:nuac110.
95. Garbo S, Di Giacomo S, Łażewska D, Honkisz-Orzechowska E, Di Sotto A, Fioravanti R et al. Selenium-Containing Agents Acting on Cancer-A New Hope? *Pharmaceutics*. 2022;15(1):104.
96. Ali W, Benedetti R, Handzlik J, Zwergel C, Battistelli C. The innovative potential of selenium-containing agents for fighting cancer and viral infections. *Drug Discov Today*. 2021;26(1):256-263.
97. Greenwood NN, Earnshaw A. *Chemistry of the Elements*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 2012.
98. Méplan C, Hesketh J. Selenium and cancer: a story that should not be forgotten-insights from genomics. *Cancer Treat Res*. 2014;159:145-66.
99. Whanger PD. Selenium and its relationship to cancer: an update. *Br J Nutr*. 2004;91(1):11-28.

100. Fedirko V, Jenab M, Méplan C, Jones JS, Zhu W, Schomburg L ve ark. Association of Selenoprotein and Selenium Pathway Genotypes with Risk of Colorectal Cancer and Interaction with Selenium Status. *Nutrients*. 2019;11(4):935.
101. Vinceti M, Filippini T, Cilloni S, Crespi CM. The Epidemiology of Selenium and Human Cancer. *Adv Cancer Res*. 2017;136:1-48.
102. Terry PD, Qin B, Camacho F, Moorman PG, Alberg AJ, Barnholtz-Sloan JS ve ark. Supplemental Selenium May Decrease Ovarian Cancer Risk in African-American Women. *J Nutr*. 2017;147(4):621-627.
103. Graff RE, Judson G, Ahearn TU, Fiorentino M, Loda M, Giovannucci EL ve ark. Circulating Antioxidant Levels and Risk of Prostate Cancer by TMPRSS2:ERG. *Prostate*. 2017;77(6):647-653.
104. Ozkan G, Günal-Köroğlu D, Karadag A, Capanoglu E, Cardoso SM, Al-Omari B ve ark. A mechanistic updated overview on lycopene as potential anticancer agent. *Biomed Pharmacother*. 2023;161:114428.
105. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(4):317-31.
106. Jung H, Shin S. Association between Tomato and Lycopene Consumption and Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality: Korean Genome and Epidemiology Study Cohort. *Mol Nutr Food Res*. 2023;67(4):e2200452.
107. Sun Y, Wu J, Yoon HS, Buchowski MS, Cai H, Deppen SA ve ark. Associations of Dietary Intakes of Carotenoids and Vitamin A with Lung Cancer Risk in a Low-Income Population in the Southeastern United States. *Cancers (Basel)*. 2022;14(20):5159.
108. Männistö S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Albanes D, Anderson K, van den Brandt PA ve ark. Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(1):40-8.
109. Dhillon VS, Deo P, Fenech M. Effect of Selenium and Lycopene on Radiation Sensitivity in Prostate Cancer Patients Relative to Controls. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):979.
110. Kapała A, Szlendak M, Motacka E. The Anti-Cancer Activity of Lycopene: A Systematic Review of Human and Animal Studies. *Nutrients*. 2022;14(23):5152.
111. Shelash Al-Hawary SI, Abdalkareem Jasim S, M Kadhim M, Jaafar Saadoon S, Ahmad I, Romero Parra RM ve ark. Curcumin in the treatment of liver cancer: From mechanisms of action to nanoformulations. *Phytother Res*. 2023.
112. Ghobadi N, Asoodeh A. Co-administration of curcumin with other phytochemicals improves anticancer activity by regulating multiple molecular targets. *Phytother Res*. 2023.
113. Liu X, Qi M, Li X, Wang J, Wang M. Curcumin: a natural organic component that plays a multi-faceted role in ovarian cancer. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):47.

114. Byun SY, Kim DB, Kim E. Curcumin ameliorates the tumor-enhancing effects of a high-protein diet in an azoxymethane-induced mouse model of colon carcinogenesis. *Nutr Res.* 2015;35(8):726-35.
115. Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol.* 2008;75(4):787-809.
116. Allegra A, Innao V, Russo S, Gerace D, Alonci A, Musolino C. Anticancer Activity of Curcumin and Its Analogues: Preclinical and Clinical Studies. *Cancer Invest.* 2017;35(1):1-22.
117. Lavian S, Mardaneh P, Bagherniya M, Emami SA, Butler AE, Sahebkar A. The effect of synthetic curcumin analogues on obesity, diabetes and cardiovascular Disease: a literature review. *Curr Med Chem.* 2023.
118. Prasad AS, Miale A Jr, Farid Z, Sandstead HH, Schulert AR. Clinical and experimental. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism. 1963. *J Lab Clin Med.* 1990;116(5):737-49.
119. Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol.* 2012;86(4):521-34.
120. Prasad AS, Kucuk O. Zinc in Cancer Prevention. *Cancer Metastasis Rev.* 2002;21:291-295.
121. Zowczak M, Iskra M, Torliński L, Cofta S. Analysis of serum copper and zinc concentrations in cancer patients. *Biol Trace Elem Res.* 2001;82(1-3):1-8.
122. Fong LY, Nguyen VT, Farber JL. Esophageal cancer prevention in zinc-deficient rats: rapid induction of apoptosis by replenishing zinc. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(20):1525-33.
123. Li L, Gai X. The association between dietary zinc intake and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2017;37(3):BSR20170155.
124. Wu X, Tang J, Xie M. Serum and hair zinc levels in breast cancer: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:12249.
125. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11):CD003177.
126. Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Adv Nutr.* 2012;3(1):1-7.
127. Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, Bettger WJ, Fisher RH. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids.* 2000;35(12):1305-12.
128. Tao X, Zhou Q, Rao Z. Efficacy of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Patients with Lung Cancer Undergoing Radiotherapy and Chemotherapy: A Meta-Analysis. *Int J Clin Pract.* 2022;2022:6564466.
129. Wang J, Zhang Y, Zhao L. Omega-3 PUFA intake and the risk of digestive system cancers: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(19):e20119.

130. Yan S, Li M, Yang D, Pan Y, Wang C, Zhao H, Li B, Cui W. Associations between Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Anti-Inflammatory Effects in Patients with Digestive System Cancer: A Meta-Analysis. *Nutr Cancer*. 2020;72(7):1098-1114.
131. Nindrea RD, Aryandono T, Lazuardi L, Dwiprahasto I. Association of Dietary Intake Ratio of n-3/n-6 Polyunsaturated Fatty Acids with Breast Cancer Risk in Western and Asian Countries: A Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(5):1321-1327.
132. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
133. Brooke BS, Schwartz TA, Pawlik TM. MOOSE Reporting Guidelines for Meta-analyses of Observational Studies. *JAMA Surg*. 2021;156(8):787-788.
134. Furlan AD, Pennick V, Bombardier C, van Tulder M; Editorial Board, Cochrane Back Review Group. 2009 updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Back Review Group. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(18):1929-41.
135. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
136. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, Cochrane Collaboration, 2008. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [M]*. Wiley-Blackwell.
137. ProMeta-3 professional statistical software for conducting meta-analysis. It is based on ProMeta 2.1 deployed by Internovi in 2015. <https://idostatistics.com/prometa3/>
138. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
139. Leimu R, Koricheva J. Cumulative meta-analysis: A new tool for detection of temporal trends and publication bias in ecology. *Proc Biol Sci*. 2004;271:1961-1966.
140. Miak-Lye IM, Mak S, Lee J, Luger T, Taylor SL, Shanman R et al. Massage for Pain: An Evidence Map. *J Altern Complement Med*. 2019;25(5):475-502.
141. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-34.
142. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994;50(4):1088-101.
143. Aune D, Chan DSM, Greenwood DC, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Vieira R et al. Dietary fiber and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2012;23(6):1394-402.
144. Bandera EV., Kushi LH, Moore DF, Gifkins DM, McCullough ML. Association between dietary fiber and endometrial cancer: A dose-response meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(6):1730-7.

145. Chen K, Zhao Q, Li X, Zhao J, Li P, Lin S ve ark. Dietary fiber intake and endometrial cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018;10(7):1-15.
146. Coleman HG, Murray LJ, Hicks B, Bhat SK, Kubo A, Corley DA ve ark. Dietary fiber and the risk of precancerous lesions and cancer of the esophagus: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2013;71(7):474-82.
147. Dong JY, He K, Wang P, Qin LQ. Dietary fiber intake and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(3):900-5.
148. Huang X, Wang X, Shang J, Lin Y, Yang Y, Song Y ve ark. Association between dietary fiber intake and risk of ovarian cancer: a meta-analysis of observational studies. *J Int Med Res*. 2018;46(10):3995-4005.
149. Jayedi A, Emadi A, Khan TA, Abdolshahi A, Shab-Bidar S. Dietary Fiber and Survival in Women with Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutr Cancer*. 2021;73(9):1570-80.
150. Li H, Mao H, Yu Y, Nan Y. Association between dietary fiber and endometrial cancer: a meta-analysis. *Nutr Cancer*. 2020;72(6):959-67.
151. Li N, Guo X, Sun C, Lowe S, Su W, Song Q ve ark. Dietary carbohydrate intake is associated with a lower risk of breast cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Nutr Res*. 2022;100(81):70-92.
152. Liu L, Wang S, Liu J. Fiber consumption and all-cause, cardiovascular, and cancer mortalities: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol Nutr Food Res*. 2015;59(1):139-46.
153. Ma Y, Hu M, Zhou L, Ling S, Li Y, Kong B ve ark. Dietary fiber intake and risks of proximal and distal colon cancers: A meta-analysis. *Med (United States)*. 2018;97(36).
154. Mao QQ, Lin YW, Chen H, Qin J, Zheng XY, Xu X ve ark. Dietary fiber intake is inversely associated with risk of pancreatic cancer: A meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017;26(1):89-96.
155. Sheng T, Shen R lin, Shao H, Ma T hong. No association between fiber intake and prostate cancer risk: A meta-analysis of epidemiological studies. *World J Surg Oncol*. 2015;13(1).
156. Wang CH, Qiao C, Wang RC, Zhou WP. Dietary fiber intake and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Sci Rep*. 2015;5:1-10.
157. Xu H, Ding Y, Xin X, Wang W, Zhang D. Dietary fiber intake is associated with a reduced risk of ovarian cancer: a dose-response meta-analysis. *Nutr Res*. 2018;57:1-11.
158. Xu K, Sun Q, Shi Z, Zou Y, Jiang X, Wang Y ve ark. A Dose-Response Meta-Analysis of Dietary Fiber Intake and Breast Cancer Risk. *Asia-Pacific J Public Heal*. 2022;34(4):331-7.
159. Zhang Z, Xu G, Ma M, Yang J, Liu X. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;145(1):113-120.e3.

160. Zhao J, Zhu Y, Du M, Wang Y, Vallis J, Parfrey PS ve ark. Association between Dietary Fiber Intake and Mortality among Colorectal Cancer Survivors: Results from the Newfoundland Familial Colorectal Cancer Cohort Study and a Meta-Analysis of Prospective Studies. *Cancers (Basel)*. 2022;14(15).
161. Zheng B, Shen H, Han H, Han T, Qin Y. Dietary fiber intake and reduced risk of ovarian cancer: A meta-analysis. *Nutr J*. 2018;17(1).
162. Boughanem H, Canudas S, Hernandez-alonso P, Becerra-tomás N, Babio N, Salas-salvadó J ve ark. Vitamin d intake and the risk of colorectal cancer: An updated meta-analysis and systematic review of case-control and prospective cohort studies. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11).
163. Cheema HA, Fatima M, Shahid A, Bouaddi O, Elgenidy A, Rehman AU ve ark. Vitamin D supplementation for the prevention of total cancer incidence and mortality: An updated systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2022;8(11):e11290.
164. Chen X, Li L, Liang Y, Huang T, Zhang H, Fan S, Sun W, Wang Y. Relationship of vitamin D intake, serum 25(OH) D, and solar ultraviolet-B radiation with the risk of gastric cancer: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2022;18(5):1417-1424.
165. Ekmekcioglu C, Haluza D, Kundi M. 25-hydroxyvitamin D status and risk for colorectal cancer and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(2).
166. Gao J, Wei W, Wang G, Zhou H, Fu Y, Liu N. Circulating vitamin D concentration and risk of prostate cancer: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:95-104.
167. Goulão B, Stewart F, Ford JA, MacLennan G, Avenell A. Cancer and Vitamin D supplementation: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(4):652-63.
168. Guo XF, Zhao T, Han JM, Li S, Li D. Vitamin D and liver cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2020;29(1):175-82.
169. Guo Z, Huang M, Fan D, Hong Y, Zhao M, Ding R, Cheng Y, Duan S. Association between vitamin D supplementation and cancer incidence and mortality: A trial sequential meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;30:1-15.
170. Han J, Guo X, Yu X, Liu S, Cui X, Zhang B ve ark. 25-Hydroxyvitamin D and Total Cancer Incidence and Mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrients*. 2019;11(10):1-17.
171. Hernández-Alonso P, Boughanem H, Canudas S, Becerra-Tomás N, Fernández de la Puente M, Babio N ve ark. Circulating vitamin D levels and colorectal cancer risk: A meta-analysis and systematic review of case-control and prospective cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63(1):1-17.
172. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D, and dairy products: A meta-analysis of 26,335 cases from 60 observational studies. *Nutr Cancer*. 2009;61(1):47-69.

173. Keum N, Giovannucci E. Vitamin D supplements and cancer incidence and mortality: A meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;111(5):976-80.
174. Khayatzaadeh S, Feizi A, Saneei P, Esmailzadeh A. Vitamin D intake, serum Vitamin D levels, and risk of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci*. 2015;20(8):790-6.
175. Kim Y, Je Y. Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: A meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;110(11):2772-84.
176. Lee JE, Li H, Chan AT, Hollis BW, Lee IM, Stampfer MJ ve ark. Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: the Physicians' Health Study and a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(5):735-43.
177. Liao Y, Huang JL, Qiu MX, Ma ZW. Impact of serum vitamin D level on risk of bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *Tumour Biol*. 2015;36(3):1567-72.
178. Liao MQ, Gao XP, Yu XX, Zeng YF, Li SN, Naicker N ve ark. Effects of dairy products, calcium and vitamin D on ovarian cancer risk: A meta-analysis of twenty-nine epidemiological studies. *Br J Nutr*. 2020;124(10):1001-12.
179. Liu Y, Yu Q, Zhu Z, Zhang J, Chen M, Tang P ve ark. Vitamin and multiple-vitamin supplement intake and incidence of colorectal cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Med Oncol*. 2015;32(1):1-10.
180. Liu J, Dong Y, Lu C, Wang Y, Peng L, Jiang M ve ark. Meta-analysis of the correlation between vitamin D and lung cancer risk and outcomes. *Oncotarget*. 2017;8(46):81040-51.
181. Liu Y, Wang X, Sun X, Lu S, Liu S. Vitamin intake and pancreatic cancer risk reduction: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(13):e0114.
182. Lopez-Caleya JF, Ortega-Valín L, Fernández-Villa T, Delgado-Rodríguez M, Martín-Sánchez V, Molina AJ. The role of calcium and vitamin D dietary intake on risk of colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2022;33(2):167-182.
183. Maalmi H, Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer*. 2014;50(8):1510-21.
184. Maalmi H, Walter V, Jansen L, Boakye D, Schöttker B, Hoffmeister M ve ark. Association between blood 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal cancer patients: An updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018;10(7).
185. Pu Y, Zhu G, Xu Y, Zheng S, Tang B, Huang H ve ark. Association Between Vitamin D Exposure and Head and Neck Cancer: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2021;12(February):1-11.

186. Shahvazi S, Soltani S, Ahmadi SM, de Souza RJ, Salehi-Abargouei A. The Effect of Vitamin D Supplementation on Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Horm Metab Res.* 2019;51(1):11-21.
187. Sun K, Zuo M, Zhang Q, Wang K, Huang D, Zhang H. Anti-Tumor Effect of Vitamin D Combined with Calcium on Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutr Cancer.* 2021;73(11-12):2633-42.
188. Wei H, Jing H, Wei Q, Wei G, Heng Z. Associations of the risk of lung cancer with serum 25-hydroxyvitamin D level and dietary vitamin D intake: A dose-response PRISMA meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(37):e12282.
189. Xu Y, Qian M, Hong J, Ng DM, Yang T, Xu L, Ye X. The effect of vitamin D on the occurrence and development of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36(7):1329-1344.
190. Zhang X, Huang XZ, Chen WJ, Wu J, Chen Y, Wu CC ve ark. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels, vitamin D intake, and pancreatic cancer risk or mortality: A meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(38):64395-406.
191. Zhang X, Niu W. Meta-analysis of randomized controlled trials on vitamin D supplement and cancer incidence and mortality. *Biosci Rep.* 2019;39(11):BSR20190369.
192. Zhang Y, Jiang X, Li X, Găman MA, Kord-Varkaneh H, Rahmani J ve ark. Serum Vitamin D Levels and Risk of Liver Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies. *Nutr Cancer.* 2021;73(8):1-9.
193. Zhang R, Zhang Y, Liu Z, Pei Y, Xu P ve ark. Association between Vitamin D Supplementation and Cancer Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2022;14(15):3717.
194. Zhao Y, Chen C, Pan W, Gao M, He W, Mao R ve ark. Comparative efficacy of vitamin D status in reducing the risk of bladder cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Nutrition.* 2016;32(5):515-23.
195. Zhou L, Chen B, Sheng L, Turner A. The effect of vitamin D supplementation on the risk of breast cancer: a trial sequential meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;182(1):1-8.
196. Alkhenizan A, Hafez K. The role of vitamin E in the prevention of cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Saudi Med.* 2007;27(6):409-14.
197. Bardia A, Tleyjeh IM, Cerhan JR, Sood AK, Limburg PJ, Erwin PJ ve ark. Efficacy of antioxidant supplementation in reducing primary cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(1):23-34.
198. Chen J, Jiang W, Shao L, Zhong D, Wu Y, Cai J. Association between intake of antioxidants and pancreatic cancer risk: a meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr.* 2016;67(7):744-53.
199. Cui L, Li L, Tian Y, Xu F, Qiao T. Association between dietary vitamin E intake and esophageal cancer risk: An updated meta-analysis. *Nutrients.* 2018;10(7):1-12.

200. Fulan H, Changxing J, Yi Baina W, Wencui Z, Chunqing L, Fan W ve ark. Retinol, vitamins A, C, and e and breast cancer risk: A meta-analysis and meta-regression. *Cancer Causes Control*. 2011;22(10):1383-96.
201. Jiang L, Yang KH, Tian JH, Guan QL, Yao N, Cao N ve ark. Efficacy of antioxidant vitamins and selenium supplement in prostate cancer prevention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Cancer*. 2010;62(6):719-27.
202. Kubo A, Corley DA. Meta-analysis of antioxidant intake and the risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(10):2323-30.
203. Leng Y, Zhou H, Meng F, Tian T, Xu J, Yan F. Association of Vitamin E on the risk of ovarian cancer: A meta-analysis. *Biosci Rep*. 2019;39(12):1-8.
204. Liu Y, Yu Q, Zhu Z, Zhang J, Chen M, Tang P ve ark. Vitamin and multiple-vitamin supplement intake and incidence of colorectal cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Med Oncol*. 2015;32(1):1-10.
205. Peng L, Liu X, Lu Q, Tang T, Yang Z. Vitamin E intake and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of observational studies. *Med Sci Monit*. 2015;21:1249-55.
206. Schwingshackl L, Boeing H, Stelmach-Mardas M, Gottschald M, Dietrich S, Hoffmann G ve ark. Dietary Supplements and risk of cause-specific death, cardiovascular disease, and cancer: A systematic review and meta-analysis of primary prevention trials. *Adv Nutr*. 2017;8(1):27-39.
207. Shen C, Huang Y, Yi S, Fang Z, Li L. Association of vitamin E intake with reduced risk of kidney cancer: A meta-analysis of observational studies. *Med Sci Monit*. 2015;21:3420-6.
208. Zhu YJ, Bo YC, Liu XX, Qiu CG. Association of dietary vitamin E intake with risk of lung cancer: A dose-response meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017;26(2):271-7.
209. Aune D, Chan DSM, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC ve ark. Dietary compared with blood concentrations of carotenoids and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(2):356-73.
210. Aune D, Keum N, Giovannucci E, Fadnes LT, Boffetta P, Greenwood DC ve ark. Dietary intake and blood concentrations of antioxidants and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(5):1069-91.
211. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2004;364(9441):1219-28.
212. Corbi G, Ali S, Intrieri M, Modafferri S, Calabrese V, Davinelli S ve ark. Association Between Beta-Carotene Supplementation and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Med*. 2022;9:1-14.

213. Gandini S, Merzenich H, Robertson C, Boyle P. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur J Cancer*. 2000;36(5):636-46.
214. Ge XX, Xing MY, Yu LF, Shen P. Carotenoid intake and esophageal cancer risk: A meta-analysis. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2013;14(3):1911-8.
215. Han X, Zhao R, Zhang G, Jiao Y, Wang Y, Wang D ve ark. Association of Retinol and Carotenoids Content in Diet and Serum With Risk for Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Front Nutr*. 2022;9.
216. Hu F, Wang Yi B, Zhang W, Liang J, Lin C, Li D ve ark. Carotenoids and breast cancer risk: A meta-analysis and meta-regression. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131(1):239-53.
217. Jeon YJ, Myung SK, Lee EH, Kim Y, Chang YJ, Ju W ve ark. Effects of beta-carotene supplements on cancer prevention: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Cancer*. 2011;63(8):1196-207.
218. Kordiak J, Bielec F, Jabłoński S, Pastuszak-Lewandoska D. Role of Beta-Carotene in Lung Cancer Primary Chemoprevention: A Systematic Review with Meta-Analysis and Meta-Regression. *Nutrients*. 2022;14(7).
219. Li K, Zhang B. The association of dietary β -carotene and vitamin A intake on the risk of esophageal cancer: A meta-analysis. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2020;112(8):620-6.
220. Park SJ, Myung SK, Lee Y, Lee YJ. Effects of vitamin and antioxidant supplements in prevention of bladder cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Korean Med Sci*. 2017;32(4):628-35.
221. Yu N, Su X, Wang Z, Dai B, Kang J. Association of dietary vitamin A and β -carotene intake with the risk of lung cancer: A Meta-analysis of 19 publications. *Nutrients*. 2015;7(11):9309-24.
222. Zhou Y, Wang T, Meng Q, Zhai S. Association of carotenoids with risk of gastric cancer: A meta-analysis. *Clin Nutr*. 2016;35(1):109-16.
223. Amaral AF, Cantor KP, Silverman DT, Malats N. Selenium and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(9):2407-15.
224. Cai X, Wang C, Yu W, Fan W, Wang S, Shen N ve ark. Selenium Exposure and Cancer Risk: An Updated Meta-analysis and Meta-regression. *Sci Rep*. 2016;6:1-18.
225. Cui Z, Liu D, Liu C, Liu G. Serum selenium levels and prostate cancer risk: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(5):e5944.
226. Etminan M, Fitzgerald JM, Gleave M, Chambers K. Intake of selenium in the prevention of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2005;16(9):1125-31.
227. Gong HY, He JG, Li BS. Meta-analysis of the association between selenium and gastric cancer risk. *Oncotarget*. 2016;7(13):15600-5.
228. Jenkins DJA, Kitts D, Giovannucci EL, Sahye-Pudaruth S, Paquette M, Blanco Mejia S, Patel D, Kavanagh M, Tsirakis T, Kendall CWC, Pichika SC,

- Sievenpiper JL. Selenium, antioxidants, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(6):1642-1652.
229. Kuria A, Fang X, Li M, Han H, He J, Aaseth JO ve ark. Does dietary intake of selenium protect against cancer? A systematic review and meta-analysis of population-based prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(4):684-94.
 230. Lee EH, Myung SK, Jeon YJ, Kim Y, Chang YJ, Ju W ve ark. Effects of selenium supplements on cancer prevention: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Cancer*. 2011;63(8):1185-95.
 231. Ma J, Li Q, Fang X, Chen L, Qiang Y, Wang J, Wang Q, Min J, Zhang S, Wang F. Increased total iron and zinc intake and lower heme iron intake reduce the risk of esophageal cancer: A dose-response meta-analysis. *Nutr Res*. 2018;59:16-28.
 232. Sayehmiri K, Azami M, Mohammadi Y, Soleymani A, Tardeh Z. The association between selenium and prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2018;19(6):1431-7.
 233. Wang L, Wang J, Liu X, Liu Q, Zhang G, Liang L. Association between selenium intake and the risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of observational studies. *Biosci Rep*. 2016;36(5):1-6.
 234. Cataño JG, Trujillo CG, Caicedo JI, Bravo-Balado A, Robledo D, Mariño-Alvarez AM, Pedraza A, Arcila MJ, Plata M. Eficacia del consumo de licopenos en la prevención primaria de cáncer de próstata: una revisión sistemática de la literatura y meta-análisis [Efficacy of lycopene intake in primary prevention of prostate cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis.]. *Arch Esp Urol*. 2018;71(2):187-197.
 235. Chen J, Song Y, Zhang L. Lycopene/tomato consumption and the risk of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2013;59(3):213-23.
 236. Chen P, Zhang W, Wang X, Zhao K, Negi DS, Zhuo L ve ark. Lycopene and risk of prostate cancer. *Med (United States)*. 2015;94(33):e1260.
 237. Etminan M, Takkouche B, Caamaño-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(3):340-5.
 238. Li X, Xu J. Meta-analysis of the association between dietary lycopene intake and ovarian cancer risk in postmenopausal women. *Sci Rep*. 2014;4:1-9.
 239. Rowles JL, Ranard KM, Smith JW, An R, Erdman JW. Increased dietary and circulating lycopene are associated with reduced prostate cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017;20(4):361-77.
 240. Wang Y, Cui R, Xiao Y, Fang J, Xu Q. Effect of carotene and lycopene on the risk of prostate cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2015;10(9):1-20.

241. Wang X, Yang HH, Liu Y, Zhou Q, Chen ZH. Lycopene Consumption and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutr Cancer*. 2016;68(7):1083-96.
242. Yang T, Yang X, Wang X, Wang Y, Song Z. The role of tomato products and lycopene in the prevention of gastric cancer: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Med Hypotheses*. 2013;80(4):383-8.
243. Li P, Xu J, Shi Y, Ye Y, Chen K, Yang J ve ark. Association between zinc intake and risk of digestive tract cancers: Asystematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2014;33(3):415-20.
244. Mahmoud AM, Al-Alem U, Dabbous F, Ali MM, Batai K, Shah E ve ark. Zinc intake and risk of prostate cancer: Case-control study and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(11):1-18.
245. Qiao L, Feng Y. Intakes of heme iron and zinc and colorectal cancer incidence: A meta-Analysis of prospective studies. *Cancer Causes Control*. 2013;24(6):1175-83.
246. Alexander DD, Bassett JK, Weed DL, Barrett EC, Watson H, Harris W. Meta-analysis of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids (LCω-3PUFA) and prostate cancer. *Nutr Cancer*. 2015;67(4):543-54.
247. Cao Y, Hou L, Wang W. Dietary total fat and fatty acids intake, serum fatty acids and risk of breast cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer*. 2016;138(8):1894-904.
248. Carayol M, Grosclaude P, Delpierre C. Prospective studies of dietary alpha-linolenic acid intake and prostate cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2010;21(3):347-55.
249. Carleton AJ, Sievenpiper JL, De Souza R, McKeown-Eyssen G, Jenkins JA. Case-control and prospective studies of dietary a-linolenic acid intake and prostate cancer risk: A meta-analysis. *BMJ Open*. 2013;3(5):1-11.
250. Chua ME, Sio MCD, Sorongon MC, Dy JS. Relationship of Dietary Intake of Omega-3 and Omega-6 Fatty Acids with Risk of Prostate Cancer Development: A Meta-Analysis of Prospective Studies and Review of Literature. *Prostate Cancer*. 2012;2012:1-11.
251. Hanson S, Thorpe G, Winstanley L, Abdelhamid AS, Hooper L, Abdelhamid A ve ark. Omega-3, omega-6 and total dietary polyunsaturated fat on cancer incidence: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Br J Cancer*. 2020;122(8):1260-70.
252. Hou R, Yao S-S, Liu J, Wang L-L, Wu L, Jiang L. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids, fish consumption, and endometrial cancer risk: A meta-analysis of epidemiological studies. *Oncotarget*. 2017;8(53):91684-93.
253. Liu J, Li X, Hou J, Sun J, Guo N, Wang Z. Dietary Intake of N-3 and N-6 Polyunsaturated Fatty Acids and Risk of Cancer: Meta-Analysis of Data from 32 Studies. *Nutr Cancer*. 2021;73(6):901-13.
254. Wang Y, Liu K, Long T, Long J, Li Y, Li J ve ark. Dietary fish and omega-3 polyunsaturated fatty acids intake and cancer survival: A systematic review and

- meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;1-17.
255. Zhang YF, Gao HF, Hou AJ, Zhou YH. Effect of omega-3 fatty acid supplementation on cancer incidence, non-vascular death, and total mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Public Health*. 2014;14(1).
 256. Zheng JS, Hu XJ, Zhao YM, Yang J, Li D. 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*. 2013;347(7917):1-10.
 257. Duval S, Tweedie R. A nonparametric “Trim and Fill” method of accounting for Publication Bias in Meta-Analysis. *J Am Stat Assoc*. 2000;95:89–98.
 258. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T ve ark. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet*. 2003;361(9368):1496-501.
 259. Mandez MA, Pera G, Agudo A, Bueno-de-Mesquita HB, Palli D, Boeing H ve ark. Cereal fiber intake may reduce risk of gastric adenocarcinomas: the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer*. 2007;121(7):1618-23.
 260. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieft-de-Jong JC ve ark. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ*. 2014;348:g1903.
 261. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(5):342-57.
 262. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). *Cancer Causes Control*. 2005;16(2):83-95.
 263. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE ve ark. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(1):56-65.
 264. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;297(8):842-857.

8. EKLER

EK 1: Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	goaek@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	6407-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☒
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kanserin Beslenme Epidemiyolojisine Moleküler Bir Bakış:Diyet Fiber, Mikro-besin Alımı ve Kanseri Riski: Meta-Meta Analizi ile Kapsamlı Bir Haritalama İncelemesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ Onkoloji Enstitüsü
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐ ÇOK MERKEZLİ ☒

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021/16-26	Tarih:27.05.2021
	Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ'un sorumlusu olduğu "Kanserin Beslenme Epidemiyolojisine Moleküler Bir Bakış:Diyet Fiber, Mikro-besin Alımı ve Kanser Riski: Meta-Meta Analizi ile Kapsamlı Bir Haritalama İncelemesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	

ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐	H ☒
Prof.Dr. Emel Çalıkoğlu (Başkan Yardımcısı)	Preventif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☐	H ☒
Prof.Dr. Suna Asilsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Nil Hocaoglu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒
Dr.Öğr.Üyesi Özlenen Şimşek Papur	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒
Dr.Öğr.Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç Yüksel	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒

EK 2: Tez ile İlişkili Yayınlar

1. SCI-Expanded kapsamındaki dergide (Nutrients, ISSN: 2072-6643) yayımlanmış tez sahibinin ilk isim olduğu makale (<https://doi.org/10.3390/nu15122722>).



nutrients



Article

Vitamin D Intake, Serum 25-Hydroxyvitamin-D (25(OH)D) Levels, and Cancer Risk: A Comprehensive Meta-Analysis Including Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials and Observational Epidemiological Studies

Mehmet Emin Arayıcı ^{1,*}, Yasemin Basbinar ² and Hulya Ellidokuz ^{3,4}

- ¹ Department of Preventive Oncology, Institute of Health Sciences, Dokuz Eylül University, 15 July Medicine and Art Campus, Inciralti-Balcova 35340 İzmir, Türkiye
² Department of Translational Oncology, Institute of Oncology, Dokuz Eylül University, 35340 İzmir, Türkiye; ybasbinar65@gmail.com
³ Department of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, 35340 İzmir, Türkiye; hulyazeyda@gmail.com
⁴ Department of Preventive Oncology, Institute of Oncology, Dokuz Eylül University, 35340 İzmir, Türkiye
* Correspondence: mehmet.e.arayici@gmail.com; Tel.: +90-5325761965

Abstract: It is a well-established fact that inadequate Vitamin D (Vit-D) levels have negative effects on the development and progression of malignant diseases, particularly cancer. The purpose of this paper was to elucidate the effects of Vit-D intake and serum 25-hydroxyvitamin-D (25(OH)D) levels on cancer incidence and mortality, the current evidence in this field, and the biases of this evidence, using the meta-analysis method. Meta-analyses focusing on Vit-D intake, serum 25(OH)D levels, and cancer risk/mortality were identified. A structured computer literature search was undertaken in PubMed/Medline, Web of Science (WoS), and Scopus electronic databases using predetermined keyword combinations. Primary and secondary meta-analyses were carried out, combining odds ratios (ORs), risk ratios (RRs), and hazard ratios (HRs) for outcomes reported in selected meta-analyses. A total of 35 eligible meta-analyses (59 reports yielded from these studies) assessing the association between Vit-D and cancer incidence and/or mortality were included in this study. In the pooled analysis, higher Vit-D intake and serum 25(OH)D levels were associated with lower cancer risk (OR = 0.93, 95% confidence interval (CI): 0.90–0.96, $p < 0.001$; OR = 0.80, 95% CI: 0.72–0.89, $p < 0.001$, respectively) and cancer-related mortality (RR = 0.89, 95% CI: 0.86–0.93, $p < 0.001$; RR = 0.67, 95% CI: 0.58–0.78, $p < 0.001$, respectively). When meta-analyses whose primary reports included only randomized controlled trials were pooled, there was no significant association between Vit-D intake and cancer risk (OR = 0.99, 95% CI: 0.97–1.01, $p = 0.320$). In subgroup analysis, Vit-D consumption was associated with a significant decrease in colorectal and lung cancer incidence (OR = 0.89, 95% CI: 0.83–0.96, $p = 0.002$; OR = 0.88, 95% CI: 0.83–0.94, $p < 0.001$, respectively). Taken together, both Vit-D intake and higher 25(OH)D levels may provide remarkable benefits in terms of cancer incidence and mortality; however, careful evaluation according to cancer types is critically important and recommended.

Keywords: cancer; meta-analysis; vitamin D; mortality; incidence



Citation: Arayıcı, M.E.; Basbinar, Y.; Ellidokuz, H. Vitamin D Intake, Serum 25-Hydroxyvitamin-D (25(OH)D) Levels, and Cancer Risk: A Comprehensive Meta-Analysis Including Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials and Observational Epidemiological Studies. *Nutrients* 2023, 15, 2722. <https://doi.org/10.3390/nu15122722>

Academic Editor: William B. Grant

Received: 5 May 2023

Revised: 5 June 2023

Accepted: 9 June 2023

Published: 12 June 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Cancer, which is a complicated group of malignant disorders characterized by abnormal cell proliferation and an uncontrolled cell cycle, remains a major cause of death globally, regardless of human development levels, in countries all over the world [1–4]. According to Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) data, approximately 19.3 million new cancer cases were reported, and 10 million deaths were attributed to cancer worldwide in 2020 [2,3]. Based on the 2019 data provided by the World Health Organization (WHO),

Nutrients 2023, 15, 2722. <https://doi.org/10.3390/nu15122722>

<https://www.mdpi.com/journal/nutrients>

Library Genesis Sci-Hub: removin... Find ETDs - ndit mehmetemin.arayici... Sakai : Home : Ge... CutePDF Editor Cancer Epidemiol... This is a web-bas... What is an eviden...

Master Journal List Search Journals Match Manuscript Downloads Help Center

Welcome, Mehmet Emin Arayıcı Settings Log Out

Want to receive updates from select journals, publishers and organizations, including call for papers, curated articles, new journal & book updates, and conference & events updates? Dismiss Subscribe

Already have a manuscript? Use our Manuscript Matcher to find the best relevant journals! Find a Match

Refine Your Search Results

nutrients Search Sort By: Relevancy

Search Results Found 3 results (Page 1) Share These Results

Exact Match Found

NUTRIENTS

Publisher: MDPI, ST ALBAN-ANLAGE 66, BASEL, SWITZERLAND, CH-4052
ISSN / eISSN: 2072-6643
Web of Science Core Collection: Science Citation Index Expanded
Additional Web of Science Indexes: Biological Abstracts | BIOSIS Previews | Essential Science Indicators

Share This Journal View profile page

Filters Clear All

Web of Science Coverage

Open Access

Category

Country / Region

Language

Frequency

2. SCI-Expanded kapsamındaki dergide (Nutrition and Cancer, ISSN: 0163-5581) yayımlanmış tez sahibinin ilk isim olduğu makale (<https://doi.org/10.1080/01635581.2021.2008990>).

NUTRITION AND CANCER
2022, VOL. 74, NO. 7, 2412–2425
<https://doi.org/10.1080/01635581.2021.2008990>



Check for updates

Soluble and Insoluble Dietary Fiber Consumption and Colorectal Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis

Mehmet Emin Arayici^a , Nazlı Mert-Ozupek^b , Femin Yalcin^c , Yasemin Basbinar^d and Hulya Ellidokuz^e

^aInstitute of Health Sciences, Department of Preventive Oncology, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey; ^bInstitute of Health Sciences, Department of Basic Oncology, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey; ^cDepartment of Engineering Sciences, Faculty of Engineering and Architecture, Izmir Katip Celebi University, Izmir, Turkey; ^dInstitute of Oncology, Department of Translational Oncology, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey; ^eInstitute of Oncology, Department of Preventive Oncology, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer worldwide with a high mortality rate. Dietary fibers, both soluble and insoluble, are essential for reducing the risk of CRC. In this study, a meta-analysis was performed to examine the relationship between the soluble and insoluble dietary fiber consumption and CRC risk. The highest vs. lowest fiber concentrations were compared by using PRISMA guidelines. To determine publishing bias, the Egger test; assess study heterogeneity I^2 statistics were used. Studies that reported adjusted relative risk estimates with 95% confidence intervals (CI) for the associations of interest were included. The results reveal that the relationship between soluble and insoluble fiber intake and the risk of CRC is almost equal [The total fiber ES = 0.75 (95% CI = 0.66–0.86), soluble fiber ES = 0.78 (95% CI = 0.66–0.92), insoluble fiber ES = 0.77 (95% CI = 0.67–0.88)]. Funnel plot and Egger's linear regression tests demonstrated that there was no publication bias. Both soluble and insoluble fiber consumption appear to be protective against CRC, with a clinically significant reduction in CRC risk. It is critical to identify preventive steps to avoid the CRC development, especially by leading a healthier lifestyle that includes healthy diet.

ARTICLE HISTORY

Received 6 July 2021
Accepted 16 November 2021

1. Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the second and third most common diagnosed cancer type in women and men in the world, respectively (1). According to the World Health Organization data, in 2018, CRC accounted for 1.80 million new cases and 862000 deaths worldwide (2). The risk factors of CRC are often believed to include inflammatory bowel disease, CRC history in first-degree relative, genetic predisposition, body mass index (BMI), ethnicity, physical activity, smoking and high alcohol consumption, and consumption of red meat, fruit and vegetables, gender, and menopause (3, 4). Since CRC is a common and fatal cancer type, CRC prevention is essential.

Dietary fibers, first defined by Hipsley in 1953, are essential nutrients frequently used by botanists, chemists, and consumers (4–6). Trowell defined the dietary fiber as plant food residue that is resistant to hydrolysis by human nutritional enzymes and

consists of lignin, cellulose, and hemicellulose (7). The most recent definition was made by the “American Association of Cereal Chemists (AACC)” in 2000. Dietary fibers are described as edible plant parts or carbohydrate analogues that are resistant to digestion and absorption in the human small intestine, as well as full or partial fermentation in the large intestine, according to the AACC (8). Dietary fiber contains, lignins, polysaccharides (such as cellulose and hemicellulose), oligosaccharides (short-chain polysaccharides), and associated plant substances (such as cutin, suberin, waxes) (5). There are various health benefits of dietary fibers such as lowering glycemic, cardiovascular risk, CRC risk, prebiotic activity and controlling of body weight (9). Dietary fibers are divided into two classes as “soluble” and “insoluble” fibers according to their biochemical properties in the intestine and their ability to dissolve in water (10). Although

CONTACT Mehmet Emin Arayici mehmet.e.arayici@gmail.com Institute of Health Sciences, Department of Preventive Oncology, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey.
© 2021 Taylor & Francis Group, LLC

The screenshot shows the search results page on the mjl.clarivate.com website. The search term "nutrition and cancer" has been entered, resulting in 536 results. The page displays a list of journals relevant to the search, with "NUTRITION AND CANCER-AN INTERNATIONAL JOURNAL" highlighted. The page also includes filters for Web of Science Coverage, Open Access, Category, Country/Region, and Language. A sidebar on the left offers options to find a match or refine search results. The top navigation bar includes links for Master Journal List, Search Journals, Match Manuscript, Downloads, and Help Center. A welcome message for Mehmet Emin Arayici is visible at the top right.

3. SCI-Expanded kapsamındaki dergide (Clinical and Experimental Medicine, ISSN: 1591-8890) yayımlanmış tez sahibinin ilk isim olduğu makale (<https://doi.org/10.1007/s10238-022-00911-3>).

Clinical and Experimental Medicine
<https://doi.org/10.1007/s10238-022-00911-3>

ORIGINAL ARTICLE



The impact of cancer on the severity of disease in patients affected with COVID-19: an umbrella review and meta-meta-analysis of systematic reviews and meta-analyses involving 1,064,476 participants

Mehmet Emin Arayıcı¹ · Yasemin Basbınar² · Hulya Ellidokuz^{3,4}

Received: 2 August 2022 / Accepted: 30 September 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2022

Abstract

During the COVID-19 pandemic, cancer patients were among the most vulnerable patient groups to the SARS-CoV-2 infection effects. This paper aimed to conduct an umbrella review and meta-meta-analysis to determine the severity of disease in cancer patients affected by COVID-19. The umbrella review and meta-meta-analysis were undertaken according to the PRISMA and MOOSE guidelines. The PubMed/Medline, Web of Science, and Scopus databases were searched for published papers from the start of the pandemic through July 18, 2022. The pooled effect sizes (ES) and odds ratios (ORs) were calculated using a random effect model in the 95% confidence interval (CI) for ICU (Intensive Care Unit) admissions and mortality in cancer patients infected with SARS-CoV-2. Egger's linear regression test, schematic illustrations of funnel plots, and Begg and Mazumdar's rank correlation tests were used to quantify the possibility of publication bias. The pooled ES was calculated based on 1,031,783 participants, and mortality was significantly increased in cancer patients affected by COVID-19 (OR = 2.02, 95% CI: 1.74–2.35, $p < 0.001$). The pooled ES for ICU admission was also significantly increased in cancer patients infected with SARS-CoV-2 (OR = 1.84, 95% CI: 1.44–2.34, $p < 0.001$). As a result, this synthesis of systematic reviews and meta-analyses by the meta-meta-analysis method revealed that disease severity is higher in cancer patients affected by COVID-19. Since cancer patients are a more sensitive and specific patient group, they should be evaluated more carefully, especially during the COVID-19 pandemic and other pandemics that may occur in the future.

Keywords SARS-CoV-2 · COVID-19 · Cancer · ICU admission · Mortality

Introduction

The World Health Organization (WHO) reported the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak as a pandemic in early 2020, after a case was discovered in China on December 12, 2019 [1–6]. The virus that causes COVID-19 disease was called SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). The COVID-19 pandemic has caused enormous morbidity and mortality all over the world [7]. WHO documented that COVID-19 worldwide mortality had reached 6.3 million by July 2022 [1].

Cancer, which includes several disorders such as abnormal cell development and an unregulated cell cycle, is still one of the leading causes of mortality globally [8]. During the pandemic, cancer patients were among the most vulnerable patient groups to the SARS-CoV-2 infection effects [2, 3, 5, 6, 9]. The vast majority of patients suffering from

✉ Mehmet Emin Arayıcı
mehmet.e.arayici@gmail.com
Yasemin Basbınar
ybaskin65@gmail.com
Hulya Ellidokuz
hulyazeyda@gmail.com

¹ Department of Preventive Oncology, Institute of Health Sciences, Dokuz Eylül University, 15 July Medicine and Art Campus, Inciralti-Balcova, 35340 Izmir, Turkey

² Department of Translational Oncology, Institute of Oncology, Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey

³ Department of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey

⁴ Department of Preventive Oncology, Institute of Oncology, Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey

Published online: 07 October 2022

Springer

← → ↻ mjl.clarivate.com/search-results

Library Genesis Sci-Hub: remov... Find ETDS - ndltd mehmetemin.arayici... Sakai : Home : Ge... CutePDF Editor Cancer Epidemiol... This is a web-bas... What is an eviden...

Master Journal List Search Journals Match Manuscript Downloads Help Center

Welcome, Mehmet Emin Arayıcı
[Settings](#) [Log Out](#)

Want to receive updates from select journals, publishers and organizations, including call for papers, curated articles, new journal & book updates, and conference & events updates? [Dismiss](#) [Subscribe](#)

Already have a manuscript?
Use our Manuscript Matcher to find the best relevant journals!
[Find a Match](#)

Refine Your Search Results

Clinical and Experimental Medicine [Search](#) Sort By: Relevancy

Search Results
Found 5,378 results (Page 1) [Share These Results](#)

Exact Match Found

CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

Publisher: SPRINGER-VERLAG ITALIA SRL, VIA DECEMBRIO, 28, MILAN, ITALY, 20137
ISSN / eISSN: 1591-8890 / 1591-9528
Web of Science Core Collection: Science Citation Index Expanded
Additional Web of Science Indexes: Biological Abstracts | BIOSIS Previews | Essential Science Indicators

[Share This Journal](#) [View profile page](#)

Filters [Clear All](#)

Web of Science Coverage

Open Access

Category

Country / Region

Language

Frequency

4. SCI-Expanded kapsamındaki dergide (Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, ISSN: 1591-8890) yayımlanmış tez sahibinin ilk isim olduğu makale (<https://doi.org/10.1007/s00432-022-04191-y>).

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology (2023) 149:2915–2928
<https://doi.org/10.1007/s00432-022-04191-y>

RESEARCH



Effects of SARS-CoV-2 infections in patients with cancer on mortality, ICU admission and incidence: a systematic review with meta-analysis involving 709,908 participants and 31,732 cancer patients

Mehmet Emin Arayıcı¹ · Nazlıcan Kıpçak² · Ufuktan Kayacık³ · Cansu Kelbat² · Deniz Keskin² · Muhammed Emin Kilicarslan² · Ahmet Veli Kilinc² · Sumeyye Kirgoz² · Anil Kirilmaz² · Melih Alihan Kizilkaya² · İrem Gaye Kizmaz² · Enes Berkin Kocak² · Enver Kochan² · Begum Kocpinar² · Fatmanur Kordon² · Batuhan Kurt² · Hulya Ellidokuz^{3,4}

Received: 30 May 2022 / Accepted: 6 July 2022 / Published online: 13 July 2022
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2022

Abstract

Background Cancer patients constitute one of the highest-risk patient groups during the COVID-19 pandemic. In this study, it was aimed to perform a systematic review and meta-analysis to determine both the incidence and ICU (Intensive Care Unit) admission rates and mortality in SARS-CoV-2 infected cancer patients.

Methods The PRISMA guidelines were closely followed during the design, analysis, and reporting of this systematic review and meta-analysis. A comprehensive literature search was performed for the published papers in PubMed/Medline, Scopus, medRxiv, Embase, and Web of Science (WoS) databases. SARS-CoV-2 infection pooled incidence in the cancer populations and the risk ratio (RR) of ICU admission rates/mortality in cancer and non-cancer groups, with 95% confidence intervals (CIs), were calculated using the random-effects model.

Results A total of 58 studies, involving 709,908 participants and 31,732 cancer patients, were included in this study. The incidence in cancer patients was calculated as 8% (95% CI: 8–9%). Analysis results showed that mortality and ICU admission rate was significantly higher in patients with cancer (RR = 2.26, 95% CI: 1.94–2.62, $P < 0.001$; RR = 1.45, 95% CI: 1.28–1.64, $p < 0.001$, respectively).

Conclusion As a result, cancer was an important comorbidity and risk factor for all SARS-CoV-2 infected patients. This infection could result in severe and even fatal events in cancer patients. Cancer is associated with a poor prognosis in the COVID-19 pandemic. Cancer patients should be assessed more sensitively in the COVID-19 outbreak.

Keywords SARS-CoV-2 · Cancer · ICU admission · Mortality

Introduction

The COVID-19 outbreak caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which started with a case detected in China on 12 December 2019, was declared as a pandemic by the World Health Organization (WHO) on 11 March 2020 (WHO 2022, 2021; Rothe et al. 2020; Lu et al. 2020; Ge et al. 2020; Sung et al. 2021; Zhang et al. 2020). Currently (May 1, 2020), WHO reported there are 500 million confirmed cases worldwide, with over 6

million deaths documented (WHO 2022). One of the most important problems caused by pandemics is the difficulty in the management of chronic diseases, the frequency of which is increasing with the prolongation of life expectancy in today's world. Today, cancer constitutes a very important subset of chronic diseases. According to the GLOBOCAN (Global Cancer Observatory), in 2040, there will be 9.5 million new cancer cases globally and approximately 6.2 million new cancer-related deaths (GLOBOCAN 2022). It is obvious that the fight against this disease, which is currently very difficult to manage, requires the participation of many branches, and is quite deadly, has become even more difficult during the COVID-19 outbreak. But cancer and cancer-related deaths are just as important as the COVID-19 pandemic (Sung et al. 2021). This reveals the

✉ Mehmet Emin Arayıcı
 mehmet.e.arayici@gmail.com

Extended author information available on the last page of the article

Library Genesis Sci-Hub: remov... Find ETDS - ndtd mehmetemin.arayici Sakai : Home : Ge... CutePDF Editor Cancer Epidemiol... This is a web-bas... What is an eviden...

Master Journal List Search Journals Match Manuscript Downloads Help Center

Welcome, Mehmet Emin Arayıcı Settings Log Out

Want to receive updates from select journals, publishers and organizations, including call for papers, curated articles, new journal & book updates, and conference & events updates?

Already have a manuscript? Use our Manuscript Matcher to find the best relevant journals! Find a Match

Refine Your Search Results

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology Search

Sort By: Relevancy

Search Results

Found 22,227 results (Page 1) Share These Results

Exact Match Found

JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND CLINICAL ONCOLOGY

Publisher: SPRINGER, ONE NEW YORK PLAZA, SUITE 4600, NEW YORK, United States, NY, 10004

ISSN / eISSN: 0171-5216 / 1432-1335

Web of Science Core Collection: Science Citation Index Expanded

Additional Web of Science indexes: Biological Abstracts | BIOSIS Previews | Current Contents Life Sciences | Essential Science Indicators

Share This Journal View profile page

Filters Clear All

Web of Science Coverage

Open Access

Category

Country / Region

Language

Frequency

5. SCI-Expanded kapsamındaki dergide (Journal of Clinical Medicine, ISSN: 2077-0383) yayımlanmış makale (<https://doi.org/10.3390/jcm12175434>).

Article

The Prognostic Nutritional Index (PNI): A New Biomarker for Determining Prognosis in Metastatic Castration-Sensitive Prostate Carcinoma

Halil Ibrahim Ellez ^{1,*}, Merve Keskinkilic ¹, Hüseyin Salih Semiz ², Mehmet Emin Arayici ³, Erdem Kısa ⁴ and İlhan Oztop ²

¹ Department of Internal Medicine, Division of Medical Oncology, Dokuz Eylül University, İzmir 35340, Türkiye; mervekeskinkilic90@gmail.com
² Institute of Oncology, Department of Medical Oncology, Dokuz Eylül University, İzmir 35340, Türkiye; hsalihsemiz@hotmail.com (H.S.S.); ilhan.oztop@deu.edu.tr (I.O.)
³ Institute of Health Sciences, Department of Preventive Oncology, Dokuz Eylül University, İzmir 35340, Türkiye; mehmet.e.arayici@gmail.com
⁴ Department of Urology, Tepecik Education and Research Hospital, Health Science University, İzmir 35180, Türkiye; cderdemkisa@hotmail.com
* Correspondence: halilibrahim.ellez@deu.edu.tr

Abstract: Prognostic nutritional index (PNI), which is calculated using the albumin level reflecting nutritional status and lymphocyte count reflecting immune status, is useful in showing nutritional and immunological status related to survival and prognosis in many cancers. In this study, we aimed to evaluate the biomarker potential and effect of PNI in determining the prognosis of metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC). This retrospective observational study included the complete data of 108 patients with mCSPC who were treated for at least three months between 1 January 2010, and 1 June 2021. The relationships between cancer-specific survival (CSS), overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and PNI were evaluated. The Kaplan–Meier method for OS, PFS, and CSS, as well as univariate and multivariate Cox regression models, were used for the statistical analyses. The median age of 108 patients included in the study was 68.54 (61.05–74.19) years. A value of 49.75 was determined to be the best cut-off point for the PNI. OS (months) was found to be significantly lower in patients with low PNI (median: 34.93, 95% CI: 21.52–48.34) than in patients with high PNI (median: 65.60, 95% CI: 39.36–91.83) ($p = 0.016$). Patients with high PNI (median: 48.20, 95% CI: 34.66–61.73) had significantly better CSS (months) than patients with low PNI (median: 27.86, 95% CI: 24.16–31.57) ($p = 0.001$). There was no statistically significant difference in PFS between patients with high PNI values (median: 24.60, 95% CI: 10.15–39.05) and patients with low PNI values (median: 20.03, 95% CI: 11.06–29.03) ($p = 0.092$). The PNI is a good predictor of OS and CSS in patients with mCSPC. The prediction of PFS, albeit showing a trend towards significance, was not statistically significant, probably due to the small number of cases.

Keywords: prostate cancer; prognostic nutritional index; inflammation; prognosis

1. Introduction

Prostate cancer (PCa) is the most common cancer in males. It also ranks second in terms of cancer-related deaths in men [1]. The primary method in the therapy of metastatic castration-sensitive PCa (mCSPC) is testosterone suppressive therapy (androgen deprivation therapy, ADT). ADT can be administered surgically (bilateral orchiectomy) or medically (luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) analogs) [2]. Androgen deprivation therapy (ADT) has been the gold standard of care for patients with mHSPC for almost 80 years. However, while androgen suppression was provided via surgical methods in the past, nowadays, it is provided via medical methods and surgical methods are rarely used. Considering the rather disappointing outcomes of ADT in patients with mHSPC,

Citation: Ellez, H.I.; Keskinkilic, M.; Semiz, H.S.; Arayici, M.E.; Kısa, E.; Oztop, I. The Prognostic Nutritional Index (PNI): A New Biomarker for Determining Prognosis in Metastatic Castration-Sensitive Prostate Carcinoma. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 5434. <https://doi.org/10.3390/jcm12175434>

Academic Editor: Cristian Fiori

Received: 19 May 2023

Revised: 6 August 2023

Accepted: 15 August 2023

Published: 22 August 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

J. Clin. Med. **2023**, *12*, 5434. <https://doi.org/10.3390/jcm12175434>

<https://www.mdpi.com/journal/jcm>

Library Genesis | Sci-Hub: removin... | Find ETDS - ndttd | mehmetemin.arayici... | Sakal - Home : Ge... | CutePDF Editor | Cancer Epidemiol... | This is a web-bas... | What is an eviden...

Master Journal List | Search Journals | Match Manuscript | Downloads | Help Center | Login | Create Free Account

Want to receive updates from select journals, publishers and organizations, including call for papers, curated articles, new journal & book updates, and conference & events updates? | Dismiss | Subscribe

Already have a manuscript? | Use our Manuscript Matcher to find the best relevant journals! | Find a Match

Filters | Clear All

Web of Science Coverage | Open Access | Category | Country / Region | Language | Frequency

Refine Your Search Results

journal of clinical medicine | Search | Sort By: Relevancy

Search Results

Found 5,166 results (Page 1) | Share These Results

Exact Match Found

JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE

Publisher: MDPI, ST ALBAN-ANLAGE 66, BASEL, SWITZERLAND, CH-4052

ISSN / eISSN: 2077-0383

Web of Science Core Collection: Science Citation Index Expanded

Additional Web of Science Indexes: Current Contents Clinical Medicine | Essential Science Indicators

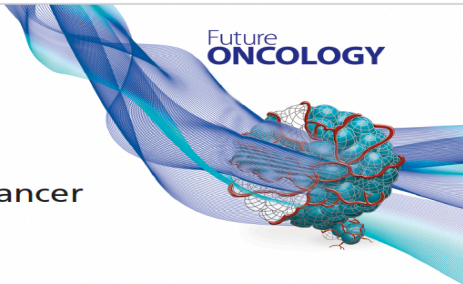
Share This Journal | View profile page

* Requires free login

6. SCI-Expanded kapsamındaki dergide (Future Oncology, ISSN: 1479-6694) yayımlanmış makale (<https://doi.org/10.2217/fon-2022-1023>).

Research Article

For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com



The prognostic indicator in breast cancer treated with CDK4/6 inhibitors: the prognostic nutritional index

Merve Keskinilic¹, Huseyin Salih Semiz², Gul Polat³, Mehmet Emin Arayici⁴, Tugba Yavuzsen² & Ilhan Oztop²

¹Department of Medical Oncology, Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Izmir, 35330, Turkey
²Department of Medical Oncology, Dokuz Eylul University, Institute of Oncology, Izmir, 35330, Turkey
³Department of Internal Medicine, Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Izmir, 35330, Turkey
⁴Department of Preventive Oncology, Dokuz Eylul University, Institute of Health Sciences, Izmir, 35330, Turkey
*Author for correspondence: Tel.: +90 554 224 82 28; mervekeskinilic90@gmail.com

Aims: The aim of this study was to evaluate the effect of prognostic nutritional index (PNI) on prognosis in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer who received CDK4/6 inhibitor + endocrine therapy. **Methods:** Patients receiving a CDK4/6 inhibitor were evaluated retrospectively. The PNI was calculated as: $(10 \times \text{serum albumin [g/dl]}) + (\text{total lymphocyte count} \times 10^9/\text{l}) \times 5$. **Results:** In a study of 106 patients, a statistically significant survival advantage was observed in the high-PNI group over the low-PNI group (mean overall survival: 28.03 ± 0.487 months vs 22.46 ± 1.14 months; $p = 0.013$). **Conclusion:** For the first time in the literature, this study demonstrated the prognostic role of PNI in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer treated with CDK4/6 inhibitors.

Plain language summary: What is this article about? In cancer, in addition to known prognostic and predictive markers (e.g., age, performance status, clinicopathological features and disease stage), nutritional status and immunity can predict treatment response and survival in many cancer types. In recent studies, simple indices have been created from various parameters available from blood samples. The prognostic nutritional index (PNI) is a simple immune-nutritional marker calculated using albumin, which reflects the nutritional status, and lymphocytes (immune cells). The predictive value of PNI in patients receiving conventional treatments (e.g., chemotherapy and radiotherapy) has been demonstrated in various cancers, including breast cancer, but there is no information about the prognostic and predictive value of PNI in patients treated with CDK4/6 inhibitor + endocrine therapy (ET), a targeted therapy recommended as first-line therapy in hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (HR⁺, HER2⁻ MBC). What were the results? We investigated the effect of the immune-nutritional status of patients using CDK4/6 inhibitors and ET on response to treatment and overall survival in HR⁺, HER2⁻ MBC. Patients with high PNI values had longer survival and, although not statistically significant, higher treatment response rates. What do the results of the study mean? Although the number of patients in our study was small, this result showed that the immune-nutritional status should be evaluated appropriately and necessary support should be given in patients receiving CDK4/6 inhibitors. Due to the small number of patients in the study, we believe that the importance of PNI can be further emphasized with prospective and multicenter studies.

Tweetable abstract: The prognostic nutritional index (PNI) as a useful, simple and new prognostic indicator in patients with HR-positive, HER2-negative metastatic breast cancer treated with CDK4/6 inhibitor + endocrine therapy.

First draft submitted: 16 October 2022; Accepted for publication: 17 February 2023; Published online: 26 April 2023

Keywords: breast cancer • CDK4/6 inhibitor • prognostic nutritional index (PNI)

Future
Medicine

Library Genesis

Sci-Hub: remov...

Find ETDS - ndtd

mehmetemin.aray...

Sakal : Home : Ge...

CutePDF Editor

Cancer Epidemiol...

This is a web-bas...

What is an eviden...

Master Journal List

Search Journals

Match Manuscript

Downloads

Help Center

Login

Create Free Account

Want to receive updates from select journals, publishers and organizations, including call for papers, curated articles, new journal & book updates, and conference & events updates?

Dismiss

Subscribe

Already have a manuscript?

Use our Manuscript Matcher to find the best relevant journals!

Find a Match

Refine Your Search Results

future oncology

Search

Sort By: Relevancy

Search Results

Found 424 results (Page 1)

Share These Results

Exact Match Found

FUTURE ONCOLOGY

Publisher: FUTURE MEDICINE LTD., UNITEC HOUSE, 3RD FLOOR, 2 ALBERT PLACE, FINCHLEY CENTRAL, LONDON, England, N3 1QB

ISSN / eISSN: 1479-6694 / 1744-8301

Web of Science Core Collection: Science Citation Index Expanded

Additional Web of Science Indexes: Current Contents Clinical Medicine | Essential Science Indicators

Share This Journal

View profile page

123

9. KATKI

Bu tez çalışması **100/2000 YÖK** Doktora Burs Programı ve **TÜBİTAK 2211-A** Genel Yurt İçi Doktora Burs Programı (Başvuru numarası: 1649B032002748) tarafından desteklenmiştir.



10. ÖZGEÇMİŞ

MEHMET EMİN ARAYICI

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

İletişim Adresi

Telefon

E-posta

İnternet Sayfası

Öğrenim Bilgileri

15 Ekim 2020 - 12 Haziran 2023 (2 yıl 8 ay)
Lisans, Açıköğretim, ANADOLU ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
İŞLETME FAKÜLTESİ, İŞLETME PR. (AÇIKÖĞRETİM)
Diploma Numarası: 2023-58353
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 2.22 / 4.0

26 Şubat 2020 - Şu Anda (3 yıl 7 ay)
Doktora, Doktora, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ (DR)
Diploma Numarası: -

20 Eylül 2018 - 09 Temmuz 2020 (1 yıl 10 ay)
Ön Lisans, Açıköğretim, ANADOLU ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
AÇIKÖĞRETİM FAKÜLTESİ, ADALET PR. (AÇIKÖĞRETİM)
Diploma Numarası: 2020-102015
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 2.57 / 4.0

08 Şubat 2018 - 17 Şubat 2020 (2 yıl 1 ay)
Yüksek Lisans, Tezli Program, EGE ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, HALK SAĞLIĞI (YL)
Diploma Numarası: 2019/93/0120
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.18 / 4.0

14 Ekim 2011 - 22 Haziran 2015 (3 yıl 9 ay)
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, KIRKLARELİ ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK YÜKSEKOKULU, BESLENME VE DİYETETİK PR.
Diploma Numarası: 2015.22.05.0428
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 2.72 / 4.0

31 Ağustos 2009 - 11 Ekim 2011 (2 yıl 2 ay)
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
MÜHENDİSLİK FAKÜLTESİ, METALURJİ VE MALZEME MÜHENDİSLİĞİ PR.

Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

TÜRKÇE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

RUSÇA (Okuma: Başlangıç, Yazma: Başlangıç, Konuşma: Başlangıç)

ALMANCA (Okuma: Orta, Yazma: Başlangıç, Konuşma: Başlangıç)

Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanları

Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanı Bilgileri

Sağlık Bilimleri -- Tıp -- Dahili Tıp Bilimleri -- Halk Sağlığı -- Epidemiyoloji

Sağlık Bilimleri -- Beslenme ve Diyetetik

Sağlık Bilimleri -- Tıp -- Temel Tıp Bilimleri -- Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi

Anahtar Kelimeler

Biyoistatistik
Kanser Epidemiyolojisi
Halk Sağlığı
Beslenme ve Diyetetik
Epidemiyoloji
Meta Analiz
Moleküler Onkoloji
Beslenme
Biyoinformatik

Ar-Ge Yetkinlik

Makaleler

M. E. ARAYICI, S. O. KORKUT-UYSAI, A. LEBLEBİCİ, Z. AKCALI, D. T. EDİZER, S. KABUL, D. CİMRİN & E. B. ELLİDOKUZ, Evaluation of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels before and during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study and trend analysis involving 86,772 samples, PLOS ONE, 2023, 1932-6203,

S. SAHİN, N. KOKAKOC, M. E. ARAYICI, B. K. BAYBAS, H. BOYACIOĞLU & S. F. AKÇİCEK, Evaluation of the quality of life in the university of third age students: a cross-sectional study, EUROPEAN GERIATRIC MEDICINE, 2023, 1878-7649, 14, 2, 389-396.

A. AKCALI, M. S. YILDIZ, M. E. ARAYICI & H. ELLİDOKUZ, Impact of the COVID-19 pandemic on publication rate in periodontology and implantology in Turkey, Brazilian Dental Science, 2023, 2178-6011, 26, 1, e3667.

M. KESKİNKİLİCİ, H. S. SEMİZ, G. POLAT, M. E. ARAYICI, T. YAVUZSEN & I. OZTOP, The prognostic indicator in breast cancer treated with CDK4/6 inhibitors: the prognostic nutritional index, FUTURE ONCOLOGY, 2023, 1479-6694.

M. E. ARAYICI, Y. BASBİNAR & H. ELLİDOKUZ, Vitamin D Intake, Serum 25-Hydroxyvitamin-D (25(OH)D) Levels, and Cancer Risk: A Comprehensive Meta-Analysis Including Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials and Observational Epidemiological Studies, NUTRIENTS, 2023, 2072-6643, 15, 12.

H. S. SEMİZ, M. KESKİNKİLİÇ, H. I. ELLEZ, M. E. ARAYICI & A. KARAOĞLU, APPROACH TO THE TREATMENT OF METASTATIC CASTRATION-SENSITIVE PROSTATE CARCINOMA: A SINGLE CENTER EXPERIENCE, JOURNAL OF BASIC AND CLINICAL HEALTH SCIENCES, 2022, 2458-8938, 6, 1, 296-304.

H. S. SEMİZ, M. E. ARAYICI & H. ELLİDOKUZ, Androgen Deprivation Therapy and SARS-CoV-2 Infection in Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis, Eurasian Journal of Medical Investigation, 2022, 2602-3164, 6, 3, 273-278.

H. S. SEMİZ, U. KUCUK, E. KİSA, M. KESKİNKİLİÇ, D. E. SUYUN, M. E. ARAYICI, E. ATAG & A. KARAOĞLU, CD47 (don't eat me signal) expression levels and its relationship with clinicopathologic features in early-stage prostate carcinoma, PROSTATE, 2022, 0270-4137.

O. BAYRAK, M. E. ARAYICI, N. KAYACIK, S. İSİDOĞRU, S. YESİL, H. ELLİDOKUZ & E. ELLİDOKUZ, COLORECTAL CANCER RISK ASSESSMENT ; AWARENESS, MEDITERRANEAN DIET, AND EARLY DETECTION, JOURNAL OF BASIC AND CLINICAL HEALTH SCIENCES, 2022, 2458-8938, 6, 1, 286-295.

M. E. ARAYICI, N. KİPÇAK, U. KAYACIK, C. KELBAT, D. KESKİN, M. E. KİLİCARSLAN, A. V. KİLİNC, S. KIRGOZ, A. KIRILMAZ, M. A. KIZILKAYA, I. G. KIZMAZ, E. B. KOCAK, E. KOCHAN, B. KOCPIÑAR, F. KORDON, B. KURT & H. ELLİDOKUZ, Effects of SARS-CoV-2 infections in patients with cancer on mortality, ICU admission and incidence: a systematic review with meta-analysis involving 709,908 participants and 31,732 cancer patients, JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND CLINICAL ONCOLOGY, 2022, 0171-5216.

G. G. SEMİZ, I. SELİMOĞLU, M. E. ARAYICI, S. YENER, A. COMLEKCI & T. DEMİR, Evaluation of the efficiency of insulin degludec/insulin aspart therapy in controlling hyperglycemia and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus: a real-life experience, INTERNATIONAL JOURNAL OF DIABETES IN DEVELOPING COUNTRIES, 2022, 0973-3930.

M. E. ARAYICI, N. MERT-OZUPEK, F. YALÇIN, Y. BASBİNAR & H. ELLİDOKUZ, Soluble and Insoluble Dietary Fiber Consumption and Colorectal Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis, NUTRITION AND CANCER-AN INTERNATIONAL JOURNAL, 2022, 0163-5581, 74, 7, 2412-2425.

H. S. SEMİZ, M. KESKİNKİLİÇ, H. I. ELLEZ, A. M. ARSLAN, M. E. ARAYICI & E. KİSA, The Prognostic Role of Inflammatory Biomarkers in Metastatic Castration Sensitive Prostate Carcinoma, Eurasian Journal of Medical Investigation, 2022, 2602-3164, 7, 1, 50-57.

M. E. ARAYICI, Y. BASBİNAR & H. ELLİDOKUZ, The impact of cancer on the severity of disease in patients affected with COVID-19: an umbrella review and meta-meta-analysis of systematic reviews and meta-analyses involving 1,064,476 participants, CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE, 2022, 1591-8890.

H. S. SEMİZ, E. KİSA, E. C. YILDIRIM, E. ATAG, M. E. ARAYICI, T. MUEZZİNOĞLU & A. KARAOĞLU, What Is Your Choice for Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Prostate Carcinoma: Surgical or Medical?, TURKISH JOURNAL OF UROLOGY, 2022, 2149-3057, 48, 4, 287-293.

M. E. ARAYICI, F. YALÇIN KÜÇÜKBAYRAK & H. ELLİDOKUZ, Kanser Kaydının Önemi ve Kanser Kontrolündeki Yeri, Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi, 2021, 1300-0853, 30, 5, 366-375.

M. E. ARAYICI, G. SANLAV, S. YILMAZ, H. H. OZDEMİR, Y. BASBİNAR & H. ELLİDOKUZ, NUTRITION AND MICRONUTRIENTS IN CANCER PATIENTS POSITIVE FOR COVID-19, JOURNAL OF BASIC AND CLINICAL HEALTH SCIENCES, 2021, 2458-8938, 5, 3, 233-239.

M. E. ARAYICI, U. YÜCEL & Z. A. ÖCEK, Knowledge and Attitudes of Ege University Midwifery, Nutrition-Dietetic, and Nursing Students About Natural Functional Foods, JOURNAL OF BASIC AND CLINICAL HEALTH SCIENCES, 2020, 2458-8938, 4, 3, 364-370.

Bildiriler

M. Ç. ÜNAL, F. UNCÜOĞLU, G. GÜNGÖR SEMİZ, M. E. ARAYICI, A. S. YENER, C. ALTAY & B. AKINCI, Loss of visceral adipose tissue may lead to a shortened aortomesenteric distance in congenital generalized lipodystrophy, Poster Sunumu, 25th European Congress of Endocrinology (ECE), 13 Mayıs 2023, 16 Mayıs 2023.

M. E. ARAYICI, U. YÜCEL & Z. A. ÖCEK, Knowledge and Attitudes of University Students About Natural Functional Foods: Example of Ege University, Özet Bildiri, 9th World Conference on Health Sciences (HSCI-2022), 17 Kasım 2022, 17 Kasım 2022, 11 - 11.

D. U. ÖZTÜRK, M. C. ÖZKAN, H. S. ŞENGEZER, S. ÖZŞAHİN, H. E. ŞAHİN, Ş. ÖZDEMİR, A. E. İSCAN, U. S. URUT, M. E. ARAYICI, H. ELLİDOKUZ, Y. DOĞAN & Ö. YILMAZ, Evaluation of antinuclear antibody (ANA) test and pattern distribution in patients in a university hospital: a cross-sectional study, Poster Sunumu, International Molecular Immunology and Immunogenetics Congress (MIMIC-V), 20 Ekim 2022, 22 Ekim 2022.

Ö. ÜNSAL, M. Ç. ÜNAL, G. GÜNGÖR SEMİZ, A. OKUMUŞ, M. E. ARAYICI & T. DEMİR, SGLT-2 İnhibitörlerinin Uzun Dönem Etkisinin ve Gerçek Yaşam Verilerinin Değerlendirilmesi, Poster Sunumu, ENDOKURS-6, 14 Ekim 2022, 16 Ekim 2022.

G. GÜNGÖR SEMİZ, M. Ç. ÜNAL, İ. SELİMOĞLU, S. KALENDER, E. ERBAY, M. E. ARAYICI, A. ÇÖMLEKÇİ, F. BAYRAKTAR, A. S. YENER & T. DEMİR, İnsülin glarjin U300 tedavisinin glikemik kontrol ve hipoglisemi üzerine etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi-gerçek yaşam verisi, Poster Sunumu, ENDOKURS-6, 14 Ekim 2022, 16 Ekim 2022.

M. E. ARAYICI, Kanser Tedavisinde İmmün-Beslenme Desteği Ve Güncel Kanıtlar, Sözlü Sunum, 8. Hitit Öğrenci Kongresi, 12 Mayıs 2022, 15 Mayıs 2022, 29 - 29.

M. Ç. ÜNAL, G. C. TERZİOĞLU, M. E. ARAYICI & T. DEMİR, Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalarında Eksenatid Tedavisinin Uzun Dönem Etkileri: Gerçek Yaşam Verileri, Sözlü Sunum, 58. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi, 11 Mayıs 2022, 15 Mayıs 2022, 262 - 263.

H. S. SEMİZ, M. E. ARAYICI & H. ELLİDOKUZ, Prostat Kanserli Hastalarda Androjen Deprivasyon Tedavisi ve SARS-CoV-2 Enfeksiyonu: Bir Meta-Analiz, Sözlü Sunum, Hedef Kanser 2022, 21 Nisan 2022, 24 Nisan 2022.

S. GÜLTEKİN ARAYICI & M. E. ARAYICI, Kanser Hastalarında Psikolojik Dayanaklılık: Literatür İncelemesi, Sözlü Sunum, 4. Uluslararası Pozitif Psikoloji Kongresi, 18 Mart 2022, 19 Mart 2022, 42 - 44.

M. E. ARAYICI, Y. BAŞBINAR & H. ELLİDOKUZ, COVID-19 Infection Results in Cancer, Sözlü Sunum, ISPEC 3. INTERNATIONAL CONFERENCE ON MEDICAL & HEALTH SCIENCES, 24 Aralık 2021, 25 Aralık 2021, 57 - 57.

M. E. ARAYICI, N. MERT ÖZÜPEK, F. YALÇIN KÜÇÜKBAYRAK, Y. BAŞBINAR & H. ELLİDOKUZ, Soluble and Insoluble Dietary Fibre and Colorectal Cancer Risk: A Meta-Analysis, Sözlü Sunum, 4th International Conference on Natural Products for Cancer Prevention and Therapy, 18 Aralık 2021, 19 Aralık 2021.

M. E. ARAYICI, Y. BAŞBINAR & H. ELLİDOKUZ, Covid-19 Dönemi Kanser Hastalarında Beslenme Yaklaşımları, Tam Metin Bildiri, Uluslararası Genç Araştırmacılar Öğrenci Kongresi, 09 Aralık 2021, 11 Aralık 2021, 149 - 158.

M. E. ARAYICI, Y. BAŞBINAR & H. ELLİDOKUZ, Covid-19 Dönemi Kanser Hastalarında Beslenme Yaklaşımları, Tam Metin Bildiri, Uluslararası Genç Araştırmacılar Öğrenci Kongresi, 09 Aralık 2021, 11 Aralık 2021, 149 - 158.

G. G. SEMİZ, İ. SELİMOĞLU, M. E. ARAYICI, A. S. YENER, A. ÇÖMLEKÇİ & T. DEMİR, İNSÜLİN DEĞLUDEC/İNSÜLİN ASPART TEDAVİSİNİN GLİSEMİK KONTROL VE HIPOGLİSEMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ-TEK MERKEZ DENEYİMİ, Sözlü Sunum, ENDOKURS, 10 Kasım 2021, 14 Kasım 2021, 61 - 61.

M. E. ARAYICI, Y. BAŞBINAR & H. ELLİDOKUZ, ÇEVRESEL MARUZİYETLER, GENÇ-ÇEVRE ETKİLEŞİMİ VE KANSER RİSKİ, Sözlü Sunum, TRAKYA ÜNİVERSİTELER BİRLİĞİ V. LİSANSÜSTÜ ÖĞRENCİ KONGRESİ 2021 , 04 Kasım 2021, 05 Kasım 2021, 81 - 81.

M. E. ARAYICI, F. YALÇIN KÜÇÜKBAYRAK, Y. BAŞBINAR & H. ELLİDOKUZ, Vitamin D and the Risk of Cancer in Type 2 Diabetes Mellitus Patients, Sözlü Sunum, III. International Cancer and Ion Channels Congress, 16 Eylül 2021, 18 Eylül 2021, 46, S1, 66 - 66.

M. E. ARAYICI, F. YALÇIN KÜÇÜKBAYRAK, Y. BAŞBINAR & H. ELLİDOKUZ, Kanserın Önlenmesinde Nutrigenetik ve Nutrigenomik Bakış Açısıyla Mikrobelerin Rolü, Sözlü Sunum, V. Uluslararası Beslenme, Obezite ve Toplum Sağlığı Kongresi 2021, İstanbul, 19 Mayıs 2021, 20 Mayıs 2021, 613 - 613.

M. E. ARAYICI, F. YALÇIN KÜÇÜKBAYRAK, Y. BAŞBINAR & H. ELLİDOKUZ, Yapay Zeka ve Kanser: Sistematiik Bir Veri Tabanı Analizi, Sözlü Sunum, II. Uluslararası Sağlıkta Yapay Zeka Kongresi , 16 Nisan 2021, 18 Nisan 2021, 2757-9778, 1, 2, 80 - 80.

Ödüller

Diğer, Ulusal, SÖZLÜ BİLDİRİ İKİNCİLİK ÖDÜLÜ, BİLİMSEL ETKİNLİK, KONGRE, Ödül Alınan Kurum: 58. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi (Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş) (Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş), TÜRKİYE, 14 Mayıs 2022.

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

BİDEB Destekleri

MEHMET EMİN ARAYICI, Araştırma Burs ve Destekleri Müdürlüğü, 2214-A Yurt Dışı Araştırma Burs Programı (Doktora öğrencileri için), Başvurusu Reddedildi, 2022 - 2.
MEHMET EMİN ARAYICI, Araştırma Burs ve Destekleri Müdürlüğü, 2214-A Yurt Dışı Araştırma Burs Programı (Doktora öğrencileri için), Burs Almaya Hak Kazandı, 2023 - 1.
MEHMET EMİN ARAYICI, Etkinlik Destekleri ve Eğitim Bursları Müdürlüğü, 2211-A Genel Yurt İçi Doktora Burs Programı, Destekleniyor, 2020 - 2, 01.10.2020 - 30.09.2024.

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Hakemlik/Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı

ARDEB/BİDEB 0

TEYDEB 0

Toplam 0