

# Kolorektal Kanser Oluşumunda Farklı Mekanizmalar ve Beslenmenin Rolü

## Different Mechanisms and the Role of Nutrition in the Formation of Colorectal Cancer

İB Büşra ATABİLEN<sup>a</sup>,  
İB Gamze AKBULUT<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Beslenme ve Diyetetik Bölümü,  
Gazi Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Ankara, TÜRKİYE

Received: 16.07.2018  
Received in revised form: 19.09.2018  
Accepted: 24.09.2018  
Available online: 15.03.2019

Correspondence:  
Büşra ATABİLEN  
Gazi Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
busra.atbln@hotmail.com

**ÖZET** Kolorektal kanser, dünyada ve ülkemizde en yaygın görülen üçüncü; kansere bağlı mortalite açısından ise dördüncü sırada yer alan önemli bir sağlık sorunudur. Oluşumunda genetik yatkınlığın payı olmakla birlikte; vakaların çoğunluğu sporadik olarak meydana gelmektedir. Özellikle obezite açısından düşünüldüğünde, yağ dokusunda artışla birlikte adipoz dokudan salınan adipokinlerin oranında değişim ile inflamasyon ve oksidatif stresin uyarılması kolorektal kanser gelişiminde uyarıcı olabilmektedir. Ayrıca nükleer faktör kappa-B (NF-κB) transkripsiyon faktörü ile uyarılmış inflamasyon, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunda artış veya inflamasyon ve oksidatif stres kaynaklı adiponektin/leptin oranında oluşan değişim kısır bir döngü halinde çeşitli mekanizmalar yoluyla kolorektal kanser gelişimini destekleyebilmektedir. Beslenme ile ilişkili risk faktörleri açısından ele alındığında ise diyet yağı, posası, antioksidan besin öğeleri, kırmızı et ve işlenmiş et ürünleri gibi birçok faktör kolorektal kanser gelişiminde rol alabilmektedir. Bu derlemede kolorektal kanser oluşumunda rol oynayan farklı mekanizmalar ve beslenme ile ilişkili risk faktörleri değerlendirilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Kolorektal kanser; adipokinler; inflamasyon; oksidatif stres; beslenme

**ABSTRACT** Colorectal cancer, the third most common cancer in the world and in our country and the fourth in terms of cancer-related mortality, is a major health problem. Although there is genetic predisposition in the formation of colorectal cancer, the majority of cases are sporadic. Particularly when considered in terms of obesity, inflammation and oxidative stress induced by the change of adipokines released from the adipocytes with an increase in fat tissue may stimulate the development of colorectal cancer. In addition, increased nuclear factor kappa-B (NF-κB) transcription factor-induced inflammation, oxidative stress and lipid peroxidation or the change in adiponektin/leptin ratio due to inflammation and oxidative stress can support the development of colorectal cancer through various mechanisms in a vicious cycle. When considered in terms of nutritional risk factors, many factors such as dietary fat, dietary fiber, antioxidant nutrients, red meat and processed meat products can play a role in the development of colorectal cancer. In this review, different mechanisms that play a role in the formation of colorectal cancer and nutritional risk factors will be evaluated.

**Keywords:** Colorectal cancer; adipokines; inflammation; oxidative stress; nutrition

**K**anser, ekonomik açıdan gelişmişlik derecesine bakılmaksızın toplumlar üzerinde büyük bir yük oluşturmaktadır. Özellikle günümüzde toplumların yaşlanma sorunuyla karşı karşıya kalmaları ve obezite, fiziksel inaktivite gibi risk faktörleri prevalansındaki artış kanser oluşum hızını artırmaktadır. Global kanser istatistikleri (GLOBOCAN) 2012 yılında dünyada 14,1 milyon yeni kanser vakası ve 8,2 milyon kansere bağlı mortalite oluştuğunu bildirmiştir.<sup>1</sup> Kanserler arasında sıralama yapıldığında

ise kolorektal kanser, her yıl yaklaşık 1,4 milyon yeni tanı ve 694 000 ölüm vakası ile dünya çapında en yaygın görülen üçüncü kanser türüdür.<sup>2</sup> Genetik yatkınlığın hastalık gelişiminde payı olmakla birlikte kolorektal kanserlerin %90'ı sporadik olarak meydana gelmektedir.<sup>3</sup> Bu nedenle çevresel, yaşam tarzı ve beslenme ile ilişkili birçok risk faktörü aslında kolorektal kanser gelişiminde önemli rol oynamaktadır.<sup>4</sup>

Özellikle günümüzde obezite prevalansında artışla birlikte adipoz dokudan salınan leptin ve adiponektin gibi adipokinlerin oranında değişimin meydana gelmesi çeşitli yollarla düzenlenen karsinogeneze neden olabilmektedir.<sup>5</sup> İnflamasyon açısından incelendiğinde ise bu durum ile ilgili hipotez malign neoplazmin daha çok kronik inflamasyon bölgesinde ortaya çıkmasıdır. Çünkü inflamatuvar durum, deoksiribo nükleik asit (DNA) hasarına neden olabilecek veya hücre yaşam döngüsünü etkileyebilecek sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, proteazlar ve reaktif oksijen türleri (ROS)'nin salınımı ile karakterizedir ve bu bileşenlerin salınımı karsinogenez ile sonuçlanabilmektedir.<sup>6</sup> Oksidatif stres ise DNA hasarına neden olması, hücre membranlarındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonunu uyarması ve inflamasyonu uyaran kısır bir döngü başlatması gibi mekanizmalar yoluyla kolorektal kanser oluşumunu başlatabilmektedir.<sup>7-9</sup>

Bu derlemenin amacı çeşitli mekanizmalar ile birbirine bağlı olan adiponektin, leptin, inflamatuvar durum, oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve beslenme ile ilişkili faktörlerin kolorektal kanser gelişimindeki rollerini incelemektir.

## KOLOREKTAL KANSER

Kolorektal kanser, kolon veya rektumun iç duvarında tümör veya doku büyümesi olarak başlayan ve 10-20 yılı aşkın bir sürede yavaş gelişen bir kanser türüdür.<sup>10</sup> Özellikle intestinal epitelyumun yüksek turnover hızına sahip olması bu dokuyu malign transformasyonlar için odak noktası haline getirmektedir.<sup>11</sup> Ancak kolorektal kanser ilk aşamada genellikle kolonun iç duvarında veya rektumda neoplastik veya non-neoplastik özellikte olabilen

polip olarak başlamaktadır.<sup>12</sup> Poliplerin boyutu büyüdükçe malign potansiyeli de artmaktadır. Örneğin 0,5 cm'den daha küçük poliplerde riskin olmadığı kabul edilirken; 2 cm'den büyük poliplerde özellikle invaziv karsinom riski artmaktadır.<sup>13</sup> Bu poliplerden mukus üreten glandular hücrelerde oluşan adenomatöz polip veya adenomlar en yaygın görülen tiptir.<sup>14</sup> Kolorektumun iç duvarında oluşan adenomlar histolojik açıdan neoplastik özelliktedir ve eğer malign hale dönüşürse tüm kolorektal kanserlerin %96'sını oluşturan adenokarsinom olarak adlandırılır.<sup>15</sup>

## KOLOREKTAL KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ, ETİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Kolorektal kanser, dünya çapında en yaygın görülen üçüncü; kansere bağlı mortalite açısından ise dördüncü sırada yer alan önemli bir sağlık sorunudur. Zaman içerisinde çeşitli risk faktörlerine maruziyet, kolorektal kanser tarama durumu ve uygun tedavi hizmetlerine erişim nedeniyle farklı coğrafik bölgeler arasında kolorektal kanser görülme sıklığı açısından büyük bir değişim olsa da; vakaların %55'i gelişmiş ülkelerde meydana gelmektedir.<sup>16</sup> Ayrıca her ne kadar sosyal, ekonomik ve çevresel alandaki hızlı değişimlere bağlı olarak kolorektal kanser insidansının gelişmiş ülkelerde daha yüksek olduğu belirtilse de; gelişmekte olan ülkelerde de obezite, beslenme alışkanlıkları ve sigara kullanımı gibi batı yaşam tarzına adaptasyonun artışı ile birlikte kolorektal kanser görülme sıklığı artmaktadır.<sup>16</sup> Dahası kolorektal kanserin 2030 yılına kadar %60 artış göstererek dünya çapındaki yükünü daha da artırması beklenmektedir.<sup>17</sup>

Kolorektal kanser insidansının cinsiyet faktörüne bağlı değişimi incelendiğinde, dünyanın büyük çoğunluğunda kolorektal kanser insidans hızının erkek bireylerde kadın bireylere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>1</sup> Bunun nedeni tam olarak anlaşılamasa da, risk faktörlerine maruz kalma veya endojen ve ekzojen hormonların etkilerinin cinsiyete özel farklılıklarda rol oynayabileceği düşünülmektedir.<sup>18</sup> Kolorektal kanser insidans hızı ile yaş arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise görülme sıklığının 40 yaşından önce yaygın olmasa da, özellikle 40-50 yaşları arasında artmaya başla-

diği belirtilmiştir. Ancak rektal kanser için 40 yaş altı bireylerde de artan insidans oranı bildirilmektedir.<sup>19</sup>

Ülkemizde ise Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2014 yılı verilerine göre dünya istatistikleri ile benzer şekilde kolorektal kanserin tüm yaş grupları içinde kadın ve erkek bireylerde en sık görülen üçüncü kanser türü olduğu belirtilmiştir.<sup>20</sup>

Birçok risk faktörü kolorektal kanser ile ilişkilidir. Genetik açıdan ele alındığında kolorektal kanser vakalarının %90'ının sporadik olarak meydana geldiği, vakaların %10'undan daha azında genetik bir yatkınlığın söz konusu olduğu görülmektedir.<sup>3</sup> Kolorektal kanser için önemli risk faktörlerinden biri de yaştır. İlerleyen yaş ile birlikte kanser gelişim riski artmaktadır. İnflamatuar bağırsak hastalığı öyküsü olan bireylerde kolorektal kanser gelişme riskinin 4-20 kat daha fazla olduğu bilinmektedir.<sup>21</sup> Ayrıca sigara kullanımı ve alkol tüketimi de kolorektal kanser oluşumunda rol oynayabilmektedir.<sup>22,23</sup>

## KOLOREKTAL KANSER OLUŞUM MEKANİZMASI

Kolorektal kanser, tümörü baskılayan ve DNA onarımında görev alan birçok genin inaktivasyonu ve bazı onkogenlerin aktivasyonunu içeren çok aşamalı bir süreçtir. Ayrıca genomik instabilite dışında anormal metilasyon ve histon modifikasyonları yoluyla oluşan epigenetik değişiklikler de kolorektal kanser gelişiminde rol oynayabilmektedir.<sup>24</sup>

Kolorektal kanser gelişiminde önemli olan genomik ve epigenetik instabilite ile karakterize 3 temel moleküler yolak tanımlanmıştır:<sup>25</sup>

- Kromozomal İnstabilite Yolağı (CIN): Kolorektal kanser vakalarının %70-85'i bu yolla oluşmaktadır. Bu moleküler yolak APC geni ve KRAS onkogeninde mutasyon, tümör baskılayıcı gen TP53'ü içeren kromozom 18q kaybı veya 17q'nun silinmesi ile ilişkilidir.<sup>26</sup>

- CpG Ada Metilatör Fenotip Yolağı (CIMP): Kolorektal kanser vakalarının %15'inden sorumludur. Bu yolda anormal metilasyon nedeniyle MLH1 gibi tümör baskılayıcı gen ekspresyonunda inhi-

bisyon meydana gelmekte ve epigenetik instabilite oluşmaktadır.<sup>25</sup>

- Mikrosatellite İnstabilite Yolağı (MSI): Genomik instabiliteden sorumlu diğer yolaştır. Bu yolda DNA onarımından sorumlu olan MMR geninde mutasyon oluşmaktadır.<sup>25</sup>

Her ne kadar kolorektal kanser oluşumunda önemli olan temel moleküler yollar belirtilse de, henüz tanımlanmamış moleküler mekanizmalar da kolorektal karsinogenezden sorumlu olabilir. Aşağıda kolorektal kanser oluşumunda rol oynayan olası mekanizmalar başlıklar halinde incelenmiştir.

## ADİPONEKTİN, LEPTİN VE KOLOREKTAL KANSER İLİŞKİSİ

Adipoz dokunun temel fonksiyonu fazla yağ asitlerinin depolanması ve bunların açlık ve termoregülasyon gibi durumlarda yeniden kan dolaşımına verilmesinin düzenlenmesidir. Ancak bunun yanında adipoz doku; endotelial, immun hücreler ve fibroblastlar gibi yapısal hücreleri içermekte ve adipositlerden adipokin adı verilen proteinlerin salgınlamında görev almaktadır.<sup>27</sup>

Adipokinlerden biri olan leptin, 167 aminoasitten oluşan ve 16-kDa ağırlığında bir proteindir. Dolaşımında serbest formda veya proteine bağlı olarak bulunabilmektedir ve dolaşımdaki miktarı doğrudan vücut yağ kütlesi ile orantılıdır.<sup>28</sup> Leptin işlevini hedef hücrelerdeki reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirmektedir ve en önemli fonksiyonları açlık tokluk metabolizması ve besin alımı, üreme fonksiyonları, kısırlık, puberte, enerji harcaması, aterogenezin düzenlenmesidir.<sup>28,29</sup> Bir diğer adipokin olan adiponektin ise 244 aminoasitten oluşan ve 30-kDa ağırlığında bir proteindir ve etkisini hedef hücrelerde bulunan AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörlerine bağlanarak göstermektedir.<sup>27</sup> En önemli fonksiyonları ise insülin duyarlılığının artırılması, antiinflamatuar ve antiapoptotik etkidir.<sup>27,30</sup>

Leptin ve adiponektinin tüm bu belirtilen fonksiyonları dışında kanser gelişimine karşı koruyucu etkileri de bulunmaktadır. Özellikle leptin bu etkisini T lenfositleri apoptozisden koruyarak ve T hücrelerin çoğalmasını ve aktivasyonunu düzenleyerek gerçekleştirmektedir. Aynı zamanda T lenfo-

sitler de sitokin üretimi üzerine etkisi bulunmaktadır ve endotelial hücrelerde oksidatif stresi ve adhezyon moleküllerinin upregülasyonunu uyurabilmektedir. Adiponektin ise antiinflamatuvar etkilere sahip olup bu etkisini nükleer faktör kappa B (NF-κB)'yi inhibe ederek interlökin-6 (IL-6) üretimini azaltması ve antiinflamatuvar sitokinler olan interlökin-10 (IL-10) ve interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) üretimini artırması yoluyla göstermektedir.<sup>31</sup> Ancak normal şartlar altında immün yanıtı düzenleyerek kansere karşı koruyucu rol oynayan bu adipokinlerin oranında değişimin meydana gelmesi çeşitli yollarla düzenlenen karsinogeneze de neden olabilmektedir. Adiponektin/leptin oranında artış apoptozisi artırıp tümör proliferasyonunu engelleyerek kansere karşı koruyucu rol oynarken; adiponektin/leptin oranında azalma ise kanser hücrelerinin hayatta kalma şansını artırıp tümör hücrelerinin çoğalmasını desteklemektedir.<sup>5</sup> Aynı zamanda inflamasyonun durumunda bu adipokinlerin düzeylerinin değişmesi inflamasyonun daha da artmasına neden olarak karsinogenez riskini artırmaktadır. Örneğin proinflamatuvar sitokinler adiponektin üretimini baskılamakta, düşük adiponektin seviyesi ise inflamasyonu teşvik ederek kısır döngü başlatmaktadır.<sup>32</sup>

Leptin ve adiponektinin kolorektal kanser ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda kolorektal kanserli bireylerde adiponektin seviyesinin daha düşük olduğu belirtilmiştir.<sup>33-41</sup> Ayrıca yapılan bir meta analiz sonucuna göre erkeklerde adiponektin seviyesindeki her 1 mcg/mL artışın kolorektal kanser riskinde %2 azalma ile ilişkili olduğu raporlanmıştır.<sup>42</sup> Leptinin kolorektal kanser üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalarda ise leptin düzeyindeki artışın kolorektal kanser riskini artırdığı belirtilmiştir.<sup>40,43</sup>

Sonuç olarak dolaşımdaki miktarları vücut yağ kütlesi ile bağlantılı değişen bu adipokinlerin oranında leptin lehine artış meydana gelmesi kolorektal kanser riskinin artmasında önemli bir etkidir. Bu nedenle özellikle günümüzde vücut yağ dokusunda artış olarak tanımlanan obezite sorunu ile mücadele adipokinlerin düzenlenmesi yoluyla kolorektal kanser gelişiminin önlenmesinde önemli bir adımdır.

## İNFLAMATUAR DURUM, NF-κB VE KOLOREKTAL KANSER İLİŞKİSİ

İnflamasyon ve kanser arasındaki nedensel ilişki ile ilgili hipotez malign neoplazmın kronik inflamasyon bölgesinde ortaya çıkmasıdır. Bununla ilgili veriler incelendiğinde ise bütün malignitelerin %15'den fazlasının kronik inflamatuvar bir hastalıkla başladığı görülmüştür.<sup>6</sup> Maligniteyi uyarıcı inflamasyon mekanizması tam olarak anlaşılmasa da bu süreçte yer alan faktörlerden biri NF-κB'dir. NF-κB, hücre farklılaşmasında ve çoğalmasında önemli rolü olan transkripsiyon faktörüdür. Ayrıca inflamasyonun regülasyonunda yer alan temel faktörlerden biri olduğundan immün sistemin faaliyetlerini sürdürmesinde önemli bir molekül haline gelmektedir.<sup>44</sup>

İnflamatuvar durum, sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, proteazlar ve ROS'ların salınımı ile karakterize olup; bunlar lökositlerin takviyesinde ve endotelial hücrelerin ve fibroblastların uyarılmasında önemlidir. Ancak kronik inflamasyon boyunca salınan bu bileşenlerin DNA hasarına neden olabileceği veya hücre yaşam döngüsünü değiştirebileceği ve karsinogenez ile sonuçlanabileceği bildirilmektedir. Özellikle inflamatuvar durum boyunca salınan sitokinlerin NF-κB aktivasyonu yoluyla kanser gelişimine katkıda bulunabileceği ile ilgili kanıtlar vardır.<sup>6</sup> Bununla ilgili olarak gerçekleştirilen çalışmalarda kolorektal kanserli olan hastalardan alınan kanserli doku örnekleri ve normal doku örnekleri incelenmiş ve kanserli dokularda NF-κB ekspresyonunda artış olduğu bulunmuştur.<sup>45-47</sup>

Kronik inflamasyon varlığında inflamatuvar hücreler tarafından üretilen sitokinler, Ikk/NF-κB yolağının aktifleşmesine katkıda bulunmaktadır. Bu yolağın aktifleşmesi ise birçok kanser hücresi için hayatta kalma şansı demektir.<sup>6</sup> Çünkü NF-κB:

- Reaktif oksijen türlerinin birikimini artırarak apoptozisi engelleyebilmektedir.
- Tümör nekroz faktör-α (TNF-α) ve IL-6 gibi sitokinlerin ekspresyonunu uyararak inflamasyonla ilişkili doku hasarına daha da katkıda bulunmak-tave apoptozise karşı direnç oluşturmaktadır.<sup>6,44</sup>

■ *Cyclin D1* ve *cMyc* hücrelerin büyümesinde ve çoğalmasında etkili genlerin düzenlenmesinde rol oynamaktadır.<sup>6</sup>

■ Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi angiogeneze rol oynayan faktörlerin upregülasyonu NF-κB yolağı ile düzenlenmektedir.<sup>48</sup> Ayrıca angiogenezi destekleyen bir diğer faktör olan siklooksijenaz-2 (COX-2) de NF-κB ile uyarılabilmektedir.<sup>6</sup>

İnflamatuar durumun gelişiminden sorumlu olan tümör nekroz faktör (TNF) ve IL-6 kolorektal kanser gelişiminde rol oynadığı düşünülen temel sitokinlerdir. Ancak son zamanlarda benzer biyokimyasal fonksiyonlara sahip interlökin-11 (IL-11), interlökin-17 (IL-17), interlökin-21 (IL-21), interlökin-22 (IL-22) ve interlökin-23 (IL-23)'ün de kolorektal kanser gelişiminde etkileri olduğu düşünülmektedir.<sup>49,50</sup>

Özellikle IL-17; NF-κB sinyal yolağının, kimokinlerin, büyüme faktörlerinin ve adhezyon moleküllerinin düzenlenmesinde görev almaktadır.<sup>51</sup> Bu nedenle IL-17 kolorektal kanser gelişiminde ve prognozunda önemli bir etkiye sahiptir. Bununla ilgili olarak gerçekleştirilen çalışmalarda kolorektal kanserli bireylerde IL-17'nin NF-κB sinyal yolağını uyardığı ve bu yolağın uyarılması ile kolorektal kanser hücrelerinin migrasyonunun teşvik edilerek hastalığın prognozunun olumsuz yönde etkilendiği bildirilmiştir.<sup>52,53</sup> Ayrıca IL-17'nin kanser hücrelerinde VEGF üretimini teşvik ederek angiogenezi güçlendirdiği ve kolorektal karsinom gelişimini kolaylaştırdığı bilinmektedir.<sup>54</sup>

Yapılan çalışma sonuçlarından yola çıkılarak IL-17'nin kolorektal kanser üzerindeki etkisi ile ilgili önerilen mekanizmalar şunlardır:

■ IL-17, malign hücrelerin hayatta kalmasını ve çoğalmasını kolaylaştıracak inflamasyonu teşvik eder.

■ Tümörlü dokuya karşı oluşan bağışıklık yanıtını inhibe eder.

■ Sekresyonunu uyardığı büyüme faktörleri sayesinde angiogenezi dolayısıyla tümör büyümesi ve gelişimini teşvik eder.<sup>55</sup>

İnterlökin-22 reseptörleri, gastrointestinal yoldaki epitel hücrelerde yoğun bulunması nedeniyle IL-22 kolorektal kanser gelişiminde önemli olan sitokinlerden bir diğeridir.<sup>56</sup> İnterlökin-22 sinyalinde önemli olan temel intrasellüler yolak STAT3 yolağıdır ve IL-22 bu sinyal yolağı ile kolorektal kanser gelişimini uyarılmaktadır. Aynı zamanda IL-22'nin NF-κB ve mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) yolaklarını da aktifleştirerek kanser oluşumunda rol oynayabileceği belirtilmektedir.<sup>50</sup> Kolorektal kanserde doku IL-22 ekspresyonunda anlamlı yükselme yanında; artmış serum IL-22 düzeyinin kemoterapi direnci ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.<sup>49,57</sup> İnterlökin-22 ile benzer olarak IL-23 de inflammatuar durumun düzenlenmesinde, dolayısıyla inflamasyon ile ilişkili kanserlerin oluşumunda görev almaktadır.<sup>50</sup> Ayrıca kolorektal kanserde artmış IL-23 ve IL-23 reseptörlerinin hızlı metastatik hastalık prognozu oluşumuyla ilişkili olduğu da bilinmektedir.<sup>58</sup>

#### OKSİDATİF STRES VE KOLOREKTAL KANSER İLİŞKİSİ

Oksidatif stres, serbest radikal ve ROS'un üretimi ile bunların antioksidan sistem yoluyla eliminasyonu arasındaki dengesizlik olarak tanımlanmaktadır.<sup>59</sup> Genellikle düşük miktarda ROS mitojenik özelliktedir ve hücre çoğalmasını uyarılmaktadır. Ancak fazla miktarda üretildiğinde ROS'lar hücre membran lipitleri ile kolaylıkla reaksiyona girerek membran geçirgenliğini etkilemekte, DNA hasarına ve genomik instabiliteye neden olabilmekte böylece proteinler üzerinde oksidatif modifikasyonlar oluşturarak enzim aktivitelerini olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle ROS'ların aşırı üretimi apoptozis ve nekrozun uyarılması ile ilişkilidir ve ROS'lar direkt etkileri yanında birincil haberci olarak da görev yaparak kanser gelişiminde rol oynayan protein kinaz C ve NF-κB gibi hücre içi sinyal yolaklarının düzenlenmesinde de görev yaparlar.<sup>60</sup>

Oksidatif stres üzerinde etkili olan en önemli faktörlerden biri inflamasyondur. İnflamatuar durumda, hasarlı bölgedeki mast hücreleri ve lökositlerin oksijen kullanımındaki artış ile birlikte ROS'ların üretiminde de artış oluşmaktadır. Diğer yandan inflammatuar hücreler tarafından üretilen ve daha fazla inflammatuar hücrenin bu alana toplan-



masına ve daha fazla reaktif metabolitin üretimine de yol açan araşidonik asit, sitokin ve kimokinler aynı zamanda NF- $\kappa$ B sinyal yolağının da aktifleşmesine neden olabilmektedir. Dahası COX-2'nin uyarılması, inflamatuvar sitokinlerin anormal ekspresyonu ve spesifik mRNA ekspresyonundaki değişiklikler de oksidatif stres ile uyarılmış inflamasyonun oluşmasında rol oynamaktadır. Kısır bir döngü halinde devam eden bu inflamatuvar/oksidatif çevre ise uzun süre zarfında karsinogenezin en önemli nedenidir.<sup>61</sup>

Yine son kanıtlara göre ROS'ların yalnızca karsinogenezin başlamasında değil; gelişiminde ve ilerlemesinde de rol aldığı bildirilmektedir. Oksidatif stresin karsinogenez gelişimine en önemli katkısı DNA hasarı oluşturmaktır. Çünkü DNA hasarı hücre yaşam döngüsünde duraksamaya veya sinyal iletim yollarının, transkripsiyonun uyarımına, replikasyon hatalarına ve genomik stabilitede bozulmaya neden olabilir ki, tüm bunlar kolorektal karsinogenez ile ilişkilidir.<sup>9</sup> Yapılan çalışmalarda bu DNA hasarlarının saptanmasında 8-hidroksi-2-deoksiganosin (8-OH-dG) veya 8-okso-7,8-dihidro-2'-deoksiganosin (8-oxodG) gibi okside olmuş nükleosidi yansıtan biyomarkerler kullanılmakta olup, gerçekleştirilen bir çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre lökosit DNA'sında 8-oxodG seviyesi kolorektal adenom ve kanser tanılı bireylerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.<sup>62</sup> Yine başka bir çalışmada, kontrol grubuna göre kolorektal kanser tanılı bireylerde serum 8-OH-dG seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.<sup>63</sup>

Kolorektal kanser ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar incelendiğinde bu değerlendirme doğrudan total oksidan durumu veya antioksidan enzim düzeylerini saptama yoluyla. Doğrudan total oksidan ve antioksidan durumu inceleyen bir çalışmanın sonucuna göre, kontrol grubuna kıyasla kolorektal kanserli bireylerde plazma total oksidan durum ve oksidatif stres indeksi anlamlı olarak artarken; total antioksidan kapasite anlamlı azalmıştır.<sup>64</sup> Antioksidan enzim düzeylerini inceleyen çalışmalarda ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kolorektal kanser tanılı bireylerde süperoksit dismutaz anlamlı olarak

artmış; katalaz anlamlı azalmış bulunmuştur.<sup>65-67</sup> Başka bir çalışmada ise kolorektal kanserli dokudan alınan örneklerde normal dokuya göre glutasyon peroksidaz aktivitesinde %50 artışa rastlanmıştır.<sup>68</sup> Ancak süperoksit dismutaz ve glutasyon peroksidaz gibi enzim aktivitelerinin kontrol grubuna göre kolorektal kanserli bireylerde azaldığını gösteren bir çalışma da bulunmaktadır.<sup>63</sup>

## LİPİT PEROKSİDASYONU VE KOLOREKTAL KANSER İLİŞKİSİ

Oksidatif stres ile birlikte üretilen reaktif metabolitler hücre membranlarında bulunan uzun zincirli yağ asitleri (PUFA)'nin peroksidasyonuna neden olabilmekte ve oluşan lipit peroksidasyon ürünleri yalnızca hücre membran bütünlüğünün bozulmasına yol açmamakta aynı zamanda apoptozis ve nekroz ile uyarılmış programlanmış hücre ölümüne neden olarak birçok patolojik durumun oluşumuna zemin hazırlamaktadır.<sup>69</sup>

Lipit peroksidasyonu son ürünlerinden biri 4-Hidroksinoneal (4-HNE)'dir. 4-Hidroksinoneal, araşidonik asit veya linoleik asit gibi uzun zincirli yağ asitlerinin peroksidasyonu yoluyla oluşan bir bileşiktir. 4-HNE'nin sistein, lizin, histidin gibi aminoasitlerle reaksiyona girerek proteinlerle veya DNA ile stabil özellikte bileşik oluşturma yeteneği vardır.<sup>70</sup> Aynı zamanda yarılanma ömürleri kısa ve etkileri lokal olan ROS'ların aksine 4-HNE daha reaktiftir ve yarılanma ömrü daha yüksektir. Bu nedenle yüksek konsantrasyonlardaki 4-HNE birçok hücre için sitotoksik ve genotoksik etkiye sahiptir.<sup>71</sup> Bu bileşik aslında hücre membranlarının fizyolojik turnoveri boyunca lipit peroksidasyonu yoluyla düşük seviyede üretilmektedir; ancak oksidatif strese artış ile birlikte 4-HNE üretimi de artmaktadır. Bu nedenle düşük konsantrasyonda hücre sinyal yolları ve gen ekspresyonlarının düzenlenmesinde rol alırken; yüksek konsantrasyonda inflamatuvar ve sitotoksik süreci uyarabilmektedir.<sup>72</sup> Bununla ilgili gerçekleştirilen çalışmada da, kolorektal kanserli bireylerden alınan kanserli doku örneklerinde normal kolon mukozasına göre lipit peroksidasyonunu yansıtan 4-HNE seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.<sup>65</sup> Bu süreçteki etkisi ya doğrudan 4-HNE'nin NF- $\kappa$ B'yi

uyararak COX-2 ekspresyonunu artırmasından kaynaklanmakta ya da hücre içinde glutasyon ile bağlanan 4-HNE'nin aldoz redüktaz enzimi yoluyla glutasyonil-1,4-dihidroksinonan bileşiğine indirgenmesinden ileri gelmektedir. Bu bileşik NF- $\kappa$ B'yi ve COX-2'yi aktifleştirir.<sup>73</sup> Siklooksijenaz-2'nin uyarılması ile prostaglandinlerin üretilmesindeki artışın tümör ilişkili anjionezi düzenlediği, hücre migrasyonunu teşvik ettiği ve apoptozisi inhibe ederek karsinogeneze neden olduğu bilinmektedir.<sup>66</sup> Ayrıca 4-HNE ve adipositlerde üretilen adiponektin ve leptin arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalardan biri fareler üzerinde gerçekleştirilmiş olup farelerden alınan adiposit örnekleri 4-HNE ile muamele edildiğinde adiponektin üretiminde azalma olduğu görülmüştür.<sup>74</sup> Başka bir çalışmada ise non-diyabetik obez bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre 4-HNE seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve 4-HNE seviyesinin leptin ile pozitif; adiponektin ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışma sonuçlarından hareketle 4-HNE'nin protein degradasyonunu etkileyebileceği, dolayısıyla protein yapıda olan adipokinler üzerinde de etkili bir faktör olabileceği belirtilmektedir.<sup>75</sup>

Lipit peroksidasyonu son ürünlerinden bir diğeri malondialdehit (MDA)'dır. 4-hidroksinoneal toksik özellikte iken; MDA lipit peroksidasyonunun mutajenik özellikte son ürünüdür. Oluşan MDA nükleik asit bazları ile reaksiyona girebilmektedir. Eğer DNA onarım sistemi bu oluşan hasarı düzeltebilirse hücre normal döngüsünde devam edebilmekte, düzeltemezse hücre apoptozise uğramakta veya genetik mutasyon uyarılmaktadır. Bu durum karsinogenezin başlatılmasında etkilidir.<sup>76</sup> Bununla ilgili gerçekleştirilen çalışmalarda da kolorektal kanserli bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek MDA seviyeleri belirtilmiştir.<sup>77,78</sup> Ayrıca ileri evre ve opere edilemez kolorektal kanserli bireylerde erken dönem kolorektal kanserli bireylere göre serum MDA seviyesi daha yüksek bulunmuştur.<sup>79</sup> Benzer şekilde Evre III kolorektal kanserli bireylerde Evre II de olanlara göre serum MDA seviyesi daha yüksek bulunmuş ve tümör cerrahisinden

sonra serum MDA seviyesi preopere duruma göre anlamlı olarak azalma saptanmıştır.<sup>80</sup>

Yukarıda bahsedilen ve kolorektal kanser oluşumunda rol oynayan olası faktörlerin tamamı Şekil 1'de özetlenmiştir.

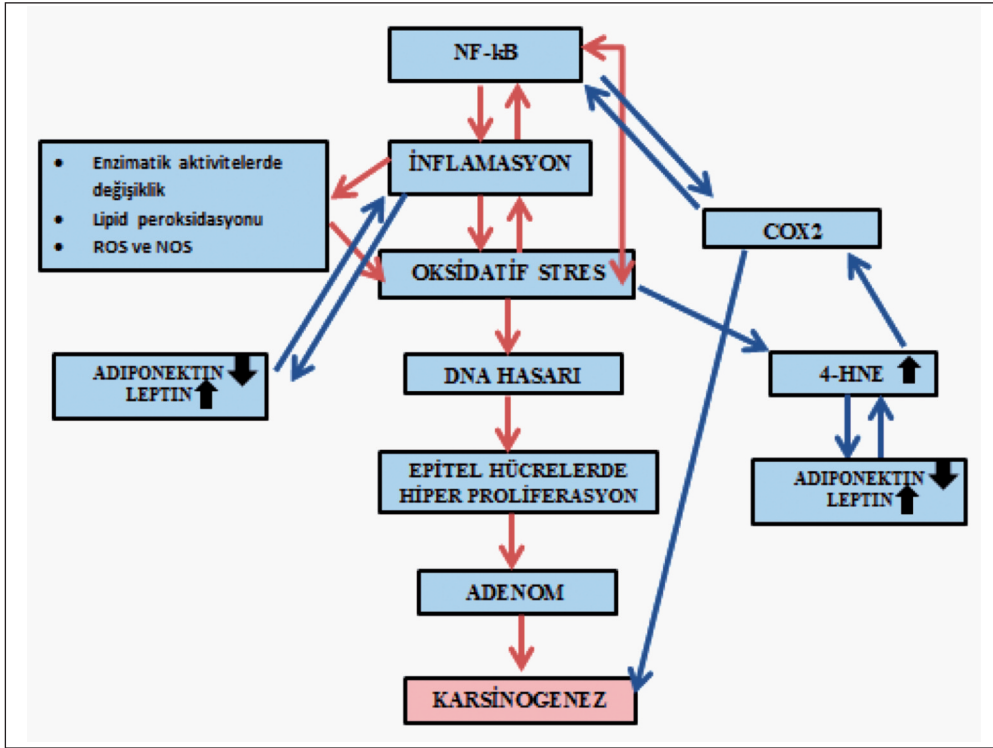
## BESLENMENİN KOLOREKTAL KANSER OLUŞUMUNDA ROLÜ

**Obezite:** Obezite-kanser ilişkisinde insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), insülin direnci, östrojen, proinflatuar sitokinler ve CRP gibi faktörlerin yer aldığı biyolojik süreçler söz konusudur. Bu faktörler arasındaki denge ve/veya etkileşimler kanser riskinin artmasında veya azalmasında etkili olmaktadır.<sup>81</sup>

Obezitenin kolorektal kanser üzerine etkisi ile ilgili çalışmalardan biri vücut yağının insülin, östrojen, IGF-1 gibi hormonlar üzerine etkisini ele almaktadır. Çünkü bu hormonlar hücrel apoptozisi azaltmakta ve karsinogenez için uygun bir ortam oluşturmaktadır.<sup>82</sup> Başka bir çalışmanın hipotezine göre özellikle abdominal yağlanmanın artışıyla oluşan insülin direnci ve kronik hiperinsülinemi IGF-1 biyoyararlılığının artmasına neden olmaktadır. Aynı zamanda insülin, androjen sentezi ve büyüme hormonu reseptörlerinin ekspresyonunu uyararak ve cinsiyet hormonu bağlayıcı globülinler, IGF-1 bağlayıcı globülinler gibi bağlayıcı globülinlerin üretimini de inhibe ederek sürece katkıda bulunmaktadır.<sup>83,84</sup>

Tüm bu faktörlere ek olarak obezite ile adipoz doku disfonksiyonu; leptin, adiponektin ve rezistin gibi adipokinlerin oranlarını etkilemekte, kronik inflamasyona katkıda bulunmakta ve vasküler endotelial büyüme faktörü salınımını artırarak anjiyogenez, invazyon ve metastazı uyarmaktadır.<sup>85</sup>

Obezitenin kolorektal kanser üzerine etkisini inceleyen sistematik bir derleme ve meta-analizin sonucuna göre normal beden kitle indeksine (BKİ) sahip bireylere göre obez bireylerde kolorektal kanser riski 1,3 kat daha fazladır.<sup>86</sup> Başka bir sistematik derleme ve meta-analizin sonucuna göre ise erkeklerde obezite kolorektal kanser riskinde %30-70 artış ile ilişkili iken; kadınlarda bu ilişki daha az tutarlı olarak belirtilmiştir. Aynı zamanda subku-



ŞEKİL 1: Kolorektal kanser oluşumunda adiponektin, leptin, inflamasyon, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu mekanizması; NF-κB (nükleer faktör kappa B); COX-2 (siklooksijenaz-2); 4-HNE (4-hidroksinoneal).

tan yağ dokusuna göre visseral yağ dokusu veya abdominal obezite kolorektal kanser gelişiminde daha önemli risk faktörü olarak bildirilmiştir.<sup>85</sup> Obezite kolorektal kanser gelişimine etkisi yanında, hastalık prognozunu da olumsuz etkileyebilmekte veya tedavinin etkinliğini azaltabilmektedir. Hastalık prognozu üzerine olumsuz etkisini inceleyen bir çalışma sonucuna göre, normal BKİ'deki bireylere göre obez bireylerde tüm nedenlere bağlı mortalite, kansere bağlı mortalite ve hastalığın yeniden oluşum riski artmış olarak bulunmuştur.<sup>87</sup> Obezitenin kolorektal kanser tedavisi üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada BKİ'si >30 kg/m<sup>2</sup> olan kolorektal kanserli bireylerde BKİ'si <30 kg/m<sup>2</sup> olan kolorektal kanserli bireylere göre anti-VEGF tedavisinin etkinliğinin daha az olduğu bulunmuştur.<sup>88</sup> Tüm bu nedenlerden dolayı obeziteden korunma, hastalığın gelişiminin veya kötü prognozun önlenmesinde önemlidir. Yapılan bir çalışmanın sonucuna göre obez bireylerde vücut ağırlığından yeterli kilo kaybı (ortalama %13,56 kayıp) kolorektal dokuda kolonosit proliferasyonunda ve or-

talama insülin konsantrasyonunda anlamlı azalma sağlamaktadır.<sup>89</sup>

Sonuç olarak, vücut yağ dokusunda artış ile karakterize olan obezite özellikle hormonal süreçler üzerindeki etkisiyle kolorektal kanser riskini artırmakta veya hastalık prognozunu olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle özellikle günümüzde artan obezite prevalansı gözönünde bulundurulduğunda, obez bireylerde vücut ağırlığında kontrollü ve sağlıklı azalmanın sağlanması kolorektal kanser riskinin azaltılmasında etkili olacaktır.

**Diyet Yağı:** Yüksek yağlı diyetlerin kolorektal kanser riskini artırdığı ile ilgili hipoteze göre, yüksek yağlı diyetler intestinal safra asitlerinin salınımını artırmaktadır ki bu safra asitleri bağırsak bakterileri tarafından kolorektal kanser oluşumuna neden olabilen deoksikolik asite metabolize edilebilmekte veya bağırsak mikrobiyal kompozisyonunda önemli değişikliklere yol açarak bağırsak tümörögenezinde rol oynayan immün ve inflamatuvar süreçler üzerinde etkili olabilmektedir.<sup>90</sup> Yapılan çalışmalarda, yüksek yağlı diyetlerin



kolorektal kanser oluşumunu uyardığı gösterilmiştir; İngiltere'deki yedi kohort çalışmadan elde edilen verilere ve on üç prospektif kohort çalışmanın derlendiği bir metaanalize göre, diyetsel total yağ alımı ve yağ türünün kolorektal kanser ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir.<sup>91-94</sup> Ancak total yağ alımı ve yağ türünün kolorektal kanser ile ilişkili olmadığını bildiren verilerin yanısıra bazı yağ asitlerinin kanser gelişiminde potansiyel rol oynadığı da belirtilmektedir. Özellikle palmitik asit ve stearik asit kolonositler için potansiyel mutajeniktir ve aşırı araşidonik asit alımı doğrudan kolorektal kanser ile ilişkili olabilir.<sup>95</sup>

Spesifik yağ asitlerinden özellikle omega-3 yağ asitleri incelendiğinde veriler diyetsel omega-3 yağ asitlerinin karsinogenez gelişiminin ve ilerlemesinin önlenmesinde önemli olduğunu göstermektedir.<sup>96-98</sup> Omega-3 yağ asitlerinin karsinogenezi önlemesi ile ilgili birçok mekanizma öne sürülmektedir:

- Omega-3 yağ asitleri araşidonik asit kaynaklı çoğunlukla proinflamatuvar etkilere sahip ökozanoitlerin biyosentezini engellemektedir. Bu durum inflamasyonun, hücre çoğalması, apoptozis ve anjiyogenezin düzenlenmesinde ve kanser hücrelerine karşı immün yanıtın değişmesinden sorumludur.

- Transkripsiyon faktör aktivitesi ve bazı enzimler (ornitin dekarboksilaz, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim-A redüktaz, siklooksijenaz-2 ve lipoksijenaz) gen ekspresyonunu etkileyerek hücre büyümesi, çoğalması ve farklılaşmasında rol oynayabilmektedir.

- Omega-3 yağ asiti kaynaklı prostaglandin E<sub>3</sub> (PGE<sub>3</sub>) steroidlerin östrojene dönüşümünü sağlayan aromataz P450 aktivitesini azaltarak östrojen oluşumunu engellemektedir. Çünkü fazla östrojenin özellikle östrojene duyarlı dokularda proliferatif etkisi vardır ve kanser riskini artırabilmektedir.

- Ayrıca omega 3 yağ asitleri insülin duyarlılığı, serbest radikallerin oluşumunun azaltılması ve hücre membran akıcılığının düzenlenmesinde de rol oynamaktadır.<sup>96</sup>

Omega-3 yağ asitlerinin ailesel adenomatöz polipi olan bireylerde etkisini inceleyen bir çalışmada,

müdahale grubuna 6 ay boyunca 2 g/gün omega-3 takviyesi yapıldığında mukozadaki poliplerin sayısında ve büyüklüğünde azalma olduğu bulunmuştur.<sup>97</sup> Kolorektal kanserli bireylerde omega-3 yağ asitlerinin inflamatuvar markerler üzerine etkisini inceleyen bir sistematik derleme ve metaanaliz çalışmasının sonucunda, omega-3 yağ asiti takviyesinin IL-6 seviyesini anlamlı olarak azalttığı, albümin seviyesini ise artırdığı bulunmuştur.<sup>98</sup> Ancak omega 3 yağ asitlerinin kolorektal kanser üzerine etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>99,100</sup>

Sonuç olarak yüksek yağlı diyetlerin kolorektal kanser gelişimindeki rolü ile ilgili kanıtlar yetersiz olmakla birlikte; yüksek yağlı diyetlerin sağlık üzerine olumsuz etkileri düşünüldüğünde diyet yağ miktarının sağlıklı sınırlar içerisinde tutulması önemlidir. Ayrıca omega-3 yağ asitlerinin kolorektal kanser üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle diyetle omega-3 içeriğinin artırılması hastalık gelişiminin önlenmesinde etkili olabilir. Ancak diyetle omega-3 içeriği artırılırken; omega-3/omega-6 oranına da dikkat edilmelidir.

**Diyet Posası:** Diyet posasını sindirilemez özellikte ve gastrointestinal sistem boyunca ilerlerken herhangi bir fonksiyon göstermeyen bitki materyalleri olarak tanımlamak yerine, besin öğelerine bağlanarak besin öğelerinin emilim ve metabolizmasının düzenlenmesi ve yeni metabolitlerin oluşumunun sağlanması gibi birçok önemli görevleri olan diyet bileşeni şeklinde tanımlamak daha doğrudur.<sup>101</sup> Bu nedenle birçok hastalıkta olduğu gibi kolorektal kanserden korunmada da diyet posası önemli bir faktördür.

Kolorektal kanser ve diyet posası arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışmada diyet posasının kolorektal kansere karşı koruyucu rol oynadığı sonucuna ulaşılmıştır.<sup>102-105</sup> Son zamanlarda yayınlanan bir meta-analizin sonucuna göre ise her 10 g/gün diyet posasının kolorektal kanser riskini %10 azalttığı bildirilmektedir.<sup>102</sup> Ayrıca kolorektal kanser ile toplam diyet posası arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların yanı sıra özellikle tahıldan sağlanan diyet posasının kolorektal kanserden korunmada daha önemli olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>106,107</sup>

Kolorektal kanserden korunmada diyet posasının rolü ile ilgili birçok mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan biri, diyet posasının sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotasının oluşumunu desteklemesidir. Diğer bir mekanizma diyet posasının fermentasyonu ile oluşan kısa zincirli yağ asitleridir. Bu yağ asitleri kanser hücre döngüsünün durdurulması, apoptozis, kanser hücre migrasyonu ve invazyonunun önlenmesinde görev almaktadır. Ayrıca proinflatuar sitokinlerin salınımını önleyerek kronik inflamasyon oluşumunu baskılamaktadır. Dahası diyet posası kolon içeriğinin transit zamanını azaltarak karsinojen maddelere maruz kalımı azaltmakta ve sağlıklı bir intestinal bariyer oluşumunu desteklemektedir.<sup>108</sup> Bu nedenle kolorektal kanser gelişiminin önlenmesinde diyetdeki sebze, meyve ve özellikle tam tahıl miktarının artırılması önemlidir.

**Antioksidan besin ögeleri:** Antioksidan besin ögeleri hem reaktif oksijen türlerinin yakalanmasında hem de inflamasyon, hücre proliferasyonu, genlerde mutasyon oluşumu ve DNA hasarı gibi karsinogenezi başlatan süreçlerden sorumlu oksidatif strese karşı hücrelerin korunmasında görev almaktadır.<sup>61</sup> Bu nedenle kolorektal kanser ve antioksidan besin ögeleri arasındaki ilişki ele alınması gereken konulardan biridir. Ancak antioksidan besin ögeleri ve kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sonuçları çelişkilidir. Yapılan bir çalışmada C vitamini, E vitamini, β-karoten ve selenyum gibi besin ögelerinin yüksek miktarda (besinlerden gelen+supleman) alımı azalmış kolorektal kanser riski ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca bu besin ögeleri suplemanlarının besinlerden sağlananın ötesinde bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir.<sup>109</sup> Başka bir çalışma sonucunda ise diyet total antioksidan kapasitesinin kolorektal kanser riski ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>110</sup> Ancak antioksidanların kolorektal kanser üzerindeki etkisini değerlendiren bir sistematik derleme ve meta-analizde, antioksidanların (A, C, E vitamini, beta karoten ve selenyum) tek başına veya kombinasyon halinde kolorektal kanserden korunmada etkilerinin olmadığı gösterilmiştir.<sup>111</sup> Benzer şekilde diyet total antioksidan kapasitesi ve kolorektal kanser arasında herhangi bir ilişkinin olmadığını belirten çalışmalar da vardır.<sup>112,113</sup>

Antioksidan özellikleri olan A, E, C vitaminleri ve selenyumun yanında besinlerdeki fenolik bileşenlerin ve flavonoidlerin de kolorektal kanser ile ilişkisi ele alınabilir. Örneğin antioksidan etkiye sahip fenolik bileşenler doğrudan bu etkilerinin yanında MAPK, fosfoinozotid 3-kinaz (PI3-kinaz), IGF-1, NF-κB ve ROS aracılığı ile düzenlenen birçok metabolik yolağı da etkilemektedir.<sup>114</sup> Bu nedenle kolorektal kansere karşı koruyucu rol oynayabilirler. Fakat bu bileşenlerin kolorektal kanser üzerindeki etkileri ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Flavonoidlerden özellikle diallil trisülfid anjiyogenezi önlemekte ve karsinojenik detoksifikasyon ve apoptozisi uyarmaktadır.<sup>115</sup> Bu nedenle kolorektal kansere karşı koruyucu rol oynayabilmektedir. Dünya Kanser Araştırma Fonu ve Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü (WCRF/AICR) raporunda bu bileşeni içeren sarımsağın kolorektal kansere karşı koruyucu rol oynayabileceğini belirtmiştir.<sup>116</sup> Ancak 5 prospektif çalışmanın analiz edildiği bir meta-analizde sarımsak ve sarımsak suplementasyonu ile kolorektal kanser arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.<sup>117</sup> Diyetin total flavonoid içeriğinin kolorektal kanser ile ilişkisini derlendiren bir kohort çalışmanın sonucuna göre ise total flavonoid içeriği veya flavanoid alt gruplarının kolorektal kanser ile ilişkisi bulunamamıştır.<sup>118</sup>

Tüm bu çalışma sonuçlarından hareketle ve kolorektal kanserli bireylerde serum total antioksidan kapasitesinin azaldığını bildiren bir çalışmanın sonucuna göre, yeterli antioksidan alımı genel olarak sağlığın korunumu ve devamı için gereklidir.<sup>64</sup> Ancak antioksidan desteklerinin rutin kullanımının özellikle besin ögesi yetersizliği olmayanlarda kolorektal kansere karşı koruyucu olmadığı belirtilmektedir.<sup>90</sup> Bu nedenle antioksidan besin ögelerini supleman olarak almak yerine diyet ile yeterli miktarda sağlamak kolorektal kanser riskinin azaltılmasında etkili olabilir.

**Kırmızı et ve işlenmiş et ürünleri:** Dünya Kanser Araştırma Fonu ve Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü yayınladıkları bir sistematik derlemede, kırmızı ve işlenmiş et ürünlerinin tüketiminin kolorektal kanser riskini artırdığı ile ilgili yeterli, tatmin edici verilerin yer aldığını bildir-

mektedir.<sup>116</sup> Bununla ilgili olarak kırmızı ve işlenmiş et ürünleri tüketiminin kolorektal kanser riskini artırması ile ilgili birçok hipotez önerilmiştir:

Kırmızı ve işlenmiş et ürünlerinin tüketiminin diyetle artırılması ile birlikte diyet yağ içeriği de artmaktadır. Diyetin yağ içeriğinin artması bağırsaklarda tümör gelişimini uyaran sekonder yağ asitlerinin sekresyonunu uyurabilmektedir. Aynı zamanda artmış yağ içeriği serbest radikallerin üretimini artırarak kolon epitelyumunun zarar görmesine neden olabilmektedir.

■ Kırmızı ve işlenmiş et ürünleri protein açısından da zengindir. Diyetle aşırı protein alımı bu proteinlerin bağırsakta fermentasyonu sonucu oluşan ve mukoza için toksik özellikte olan amonyak ve hidrojen sülfid üretiminin artmasına neden olabilmektedir.

■ Özellikle işlenmiş et ürünlerinde bulunan araşidonik asit, trans yağ asitleri, metionin ve ekzojen hormonal gelişimi uyarıcıları gibi bileşenler kolorektal kanser gelişimine zemin hazırlayabilmektedir.<sup>119</sup>

■ Kırmızı ette demir-porfirin pigmenti olan hem, bağırsakta sitotoksititeyi uyurabilmekte ve kolon yüzey epitelyumuna zarar verebilmektedir.

■ Özellikle işlenmiş et ürünlerinde koruyucu olarak eklenen nitrit, et içindeki organik bileşenlerin N-nitroza bileşenlerine dönüşümüne neden olabilmektedir. Oluşan birçok N-nitrosa bileşenin mutasyona neden olduğu ve karsinogenezi uyardığı bilinmektedir. Ayrıca kırmızı et içinde bulunan Hem demirin endojen N-nitrosa bileşenlerinin oluşumunda katalitik etkiye sahip olduğu da belirtilmiştir.

■ Yüksek protein içeriğine sahip kırmızı et ve ürünlerinin yüksek sıcaklıkta pişirme işlemine tabi tutulması yüzeylerinde karsinojenik özellikte olan heterosiklik aromatik amin (HAA)'lerin oluşumuna neden olmaktadır.<sup>120</sup>

İki büyük kohort çalışmanın verilerinin analiz edildiği bir çalışmanın sonucuna göre, işlenmiş et ürünleri kolorektal kanser özellikle de distal kolon kanseri riski ile pozitif ilişkili bulunmuştur. İşlenmemiş et ürünleri tüketimi ile kolorektal kan-

ser arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.<sup>121</sup> Başka bir sistematik derleme ve metaanaliz çalışmasının sonucuna göre, kırmızı ve işlenmiş et ürünleri tüketimi ile kolorektal kanser arasında pozitif ilişki bulunurken; tümör lokalizasyonu ile et tüketimi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.<sup>122</sup>

Tüketilen et türü ile kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen bir sistematik derleme ve metaanalizin sonucuna göre, düşük düzeyde tüketime göre yüksek düzeyde sığır ve kuzu eti tüketimi artmış kolorektal kanser riski ile ilişkili bulunurken; domuz eti ve kümes hayvanlarının etleri açısından incelendiğinde anlamlı herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Özellikle domuz eti açısından düşünüldüğünde sığır ve kuzu etindeki hem demir miktarı domuz etine göre daha azdır. Bu durum sonuçları açıklamada yardımcı olabilir.<sup>123</sup> Başka bir çalışmada ise tüketilen etin çeşidi dışında tüketim sıklığı da kolorektal kanser gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Çalışma sonucuna göre >1 kez/gün tüketimde ≤1 kez/hafta tüketime göre risk yaklaşık 1,7 kat daha fazladır.<sup>124</sup>

Ete uygulanan pişirme yöntemi kolorektal kanser oluşumunda etkili olan faktörlerden biridir. Etin pişirilme yöntemi, uygulanan sıcaklık, pişirme süresi ve etin türüne bağlı olarak polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH)'lar ve HAA oluşabilmektedir. Özellikle PAH'lardan benzo(a)piren ve HAA potansiyel mutajen ve kanserojen özelliktedir. Heterosiklik aromatik aminler kreatin veya kreatinin ile karbonhidratlar arasında yüksek sıcaklıkta oluşan reaksiyon sonucunda meydana gelmektedir. Yüksek sıcaklıkta tavada kızartma, ızgara ve barbekü HAA oluşumunu artırmaktadır. Benzer şekilde PAH'lar da etin yüksek sıcaklıkta ızgara veya barbeküde pişirilmesi sırasında oluşmaktadır. Ancak bu yöntemlere ek olarak tütsülenmiş veya kurutulmuş etlerde de PAH miktarı yüksektir.<sup>125</sup> Bununla ilgili olarak gerçekleştirilen bir çalışmanın sonucuna göre de tavada kızartılmış biftek, fırında ızgara yapılmış kaburga etleri ile kolorektal kanser arasında pozitif ilişki bulunmuştur.<sup>126</sup>

Sonuç olarak kırmızı ve işlenmiş et ürünlerinin tüketimindeki artış kolorektal kanser riskinin

artışında önemli bir etkiye sahiptir. Ayrıca ete uygulanan pişirme yöntemi veya et türü de kolorektal kanser riskinde farklı etkilere sahip olabilmektedir. Bu nedenle kolorektal kanserden korunmada kırmızı et ve özellikle işlenmiş et ürünleri tüketiminin miktarının azaltılması ve etlerde kanserojen özellikte bileşikler oluşumuna neden olan pişirme yöntemleri yerine sağlıklı pişirme yöntemlerinin tercih edilmesi gerekmektedir.

**Süt ve süt ürünleri, kalsiyum:** Süt ve süt ürünleri ve kalsiyumun kolorektal kansere karşı koruyucu olabileceği bildirilmektedir. Özellikle süt ve süt ürünleri içerisindeki kalsiyum bağırsakta sekonder yağ asitleri ve iyonize olmuş yağ asitlerini bağlayarak ve bu metabolitlerin kolon epitelyumuna karşı proliferatif etkisini azaltarak kolorektal kansere karşı koruyucu rol oynayabilmektedir.<sup>127</sup> Buna ek olarak kalsiyumun hücrelerde farklılaşmaya ve apoptozise neden olan intrasellüler yolakları etkileyebileceği ve *K-ras* geni mutasyon sayısında azalma oluşturabileceği de bildirilmiştir.<sup>128,129</sup> Kalsiyuma ek olarak süt ve süt ürünleri içerisinde bulunan antioksidan ve antiinflamatuvar etkiye sahip konjuge linoleik asit ve bütirik asidin, laktoferrinin ve fermente süt ürünlerindeki laktik asit bakterilerinin de kolorektal kansere karşı koruyucu etkiye sahip olabileceği bilinmektedir.<sup>130-132</sup>

Yapılan çalışmalarda da, süt ve süt ürünleri ve kalsiyumun kolorektal kansere karşı koruyucu rol oynayabileceği sonucuna ulaşılmaktadır. Prospektif bir çalışmanın sonucuna göre total süt tüketimi ve diyetel kalsiyum alımı ile kolorektal kanser arasında negatif ilişki bulunmuştur.<sup>133</sup> Bir meta-analizin sonucuna göre, benzer şekilde süt ve toplam süt ürünleri tüketimi kolorektal kanser riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur.<sup>134</sup> Farklı türde süt ürünleri (fermente süt, fermente olmayan süt ve peynir) ile kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen bir sistematik derleme ve meta-analizde ise ortalama 525 g/gün fermente olmayan süt tüketimi ile erkeklerde kolon kanseri riskinin %26 azaldığı gösterilmiştir. Fermente süt ve peynir tüketimi ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni olarak ise peynir için yapım aşamasında sülfür içeren aminoasitlerce zengin whey proteinlerinin kaybı dolayısıyla hücrel antioksidanlardan biri

olan glutatyon sentezinde azalma olabileceği belirtilirken; fermente süt ürünleri için ise prebiyotik özellikte olan laktöz miktarında azalmanın etkili olabileceği belirtilmiştir.<sup>135</sup> Süt ve süt ürünleri ve kalsiyumun kolorektal kansere karşı koruyucu olma özelliğinin yanında postdiagnostik dönemde yüksek total kalsiyum ve süt alımının kolorektal kanserli bireylerde mortalite riskinde azalma ile ilişkisi de savunulmaktadır.<sup>136</sup>

Dünya Kanser Araştırma Fonu ve Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü'nün 2011 raporunda da, kalsiyum ve kolorektal kanser arasında anlamlı ters ilişki belirtilmiş ve en yüksek ile en düşük kalsiyum alım kategorileri arasında %20-30'luk bir risk azalması bildirilmiştir.<sup>116</sup> Kolorektal kanser ve kalsiyum arasında ilişkiyi değerlendiren bir meta-analizin sonucuna göre total kalsiyum alımı için her 300 mg/gün artan alımın kolorektal kanser riskinde %8 azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda benzer şekilde kalsiyum suplementasyonu için de her 300 mg/gün artan alımın kolorektal kanser riskinde %9 azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>137</sup> Ancak kalsiyum alımının 1000 mg/gün üzerine çıkmasının kolorektal kansere karşı herhangi bir yararı olmadığı da gösterilmiştir.<sup>138</sup>

**B grubu vitaminler ve metiyonin:** Tek karbon metabolizması çeşitli B grubu vitaminleri, homosistein ve metionin arasındaki etkileşimleri içeren karmaşık biyokimyasal bir süreçtir. Bu biyokimyasal süreçte folat ve metionin metil gruplarının en büyük kaynağı iken; riboflavin, B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> vitaminleri ise tek karbon metabolizması için önemli ko-faktörlerdir ve metil gruplarının biyoyararlılığını düzenlenmesinde görev alırlar. Tek karbon metabolizmasının herhangi bir aşamasında oluşan aksaklık; DNA replikasyonu, DNA onarımı ve gen ekspresyonunda bozulma gibi her biri karsinogenezi uyaran değişimlere yol açabilmektedir.<sup>139</sup> Bu nedenle B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> vitamini, folik asit ve metionin kolorektal kanser gelişiminde rol oynayabilmektedir.

Folik asit açısından incelendiğinde folat alım seviyesi ve kolorektal kanser insidansı arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir meta-analizin sonucuna



göre, yüksek folik asit alım düzeylerinin kolorektal kanser riskinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek folik asit seviyesi kolorektal kanser riskini %8-15 oranında azaltabilmektedir. Ancak çalışmalardaki folik asit miktarlarının farklılığı nedeniyle yüksek folik asit seviyesi için bir limit belirlemek zordur.<sup>140</sup> Başka bir meta-analizin sonucuna göre ise folik asit suplementasyonu ve kolorektal kanser arasında ilişki bulunamazken; total folik asit alımının kolorektal kanser riskinde anlamlı bir azalma sağladığı bildirilmiştir.<sup>141</sup> Bu azalma özellikle genetik polimorfizm nedeniyle enzim aktivitesi %50 azalmış bireylerde daha da göze çarpmaktadır.<sup>142</sup> Ancak her ne kadar folik asit alımının kolorektal kanser riskinde azalmaya neden olabileceği çalışma sonuçlarında bildirilse de, folik asit için çift etki teorisi de öne sürülmektedir. Yani sağlıklı bireylerde yüksek folik asit alımı kanser riskini azaltırken; folik asit maruziyetinin artması prekanserojen hücrelerin malign transformasyon hızını da artırabilmektedir.<sup>143</sup> Bu nedenle kolorektal polip veya prekanserojen lezyonu olan bireylerde folik asit miktarının artırılması kolorektal kanser riskini artırabilir.<sup>140</sup>

Folik asit yanında diyetset metionin, temel metil donörü olan S-adenozil metionin üretimi için gereklidir. Bu nedenle metionin seviyesi düşük olduğunda daha fazla folik asit (tetrahidofolat olarak) metil grubu vericisi olarak kullanılmakta ve bunun sonucunda oluşan tetrahidofolat seviyesindeki düşüklük DNA sentezini etkileyebilmektedir.<sup>144</sup> Sonuçta düşük metionin alımı olan bireylerde yüksek folik asit alımı koruyucu etki gösterebilir. Yapılan bir çalışmanın sonucunda da düşük metionin/yüksek folik asit alımı olan bireylerde kolorektal kanser riskinde anlamlı bir azalma gözlenirken; yüksek metionin/yüksek folik asit alımı olan bireylerde riskte artış olduğu bildirilmiştir.<sup>145</sup>

B<sub>6</sub> vitamini, tek karbon metabolizmasındaki rolü yanında anjiogenezi inhibe etme, nitrik oksit salınımını baskılama ve oksidatif stresi azaltmadaki etkinliği nedeniyle kolorektal kanserde koruyucu olabilmektedir. Bunun yanında B<sub>6</sub> vitamini düzeylerindeki düşüklük kolorektal kanser patogenezinde de önemli rol oynayan kronik inflamasyon ile ilişkili olabilmektedir. Üstelik B<sub>6</sub> vitaminin di-

yetsel ve suplemental alımı ile kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonucunda tutarsız ve anlamlı olmayan negatif veya pozitif ilişki bildirilmektedir. Sadece plazma pridoksal-5-fosfat (PLP) seviyesi yüksek olan grupta düşük olan gruba göre kolorektal kanser riskinde %30-50 oranında azalma raporlanmıştır.<sup>146</sup> Başka bir meta-analizin sonucuna göre ise PLP seviyesinde her 100 pmol/mL artışın kolorektal kanser riskinde %49 azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>147</sup> B<sub>6</sub> vitamininin yanında riboflavinin kolorektal kanser ile ilişkisini inceleyen bir meta-analizin sonucuna göre ise, riboflavin alımı ile kolorektal kanser arasında negatif ilişki olduğu bildirilmiştir ve bu ilişki riboflavinin yalnızca tek karbon metabolizmasında rol almasından dolayı değil okside olmuş glutatyonun indirgenmesinde de rol aldığı için olabilir.<sup>148</sup>

Sonuç olarak B grubu vitaminlerden riboflavin, folik asit ve B6 vitamini ile metil donörü olan metioninin kolorektal kansere karşı koruyucu olabileceği bildirilmektedir. Ancak diyetset alıma ek olarak suplementasyon yoluyla yüksek miktarlarda alımın koruyucu etkisi tartışmalıdır.

**D vitamini:** D vitamini aktif formu kalsitriol, potansiyel olarak streoid hormon öncüsüdür ve vücuttaki birçok genin ekspresyonunun düzenlenmesinde görev almaktadır. Örneğin antiproliferatif etki, apoptozisin uyarılması ve hücre farklılaşmasının uyarımı gibi birçok sinyal yolağının düzenlenmesinde rolü vardır. Ayrıca NF- $\kappa$ B ve COX-2 ekspresyonlarını baskılayarak antiinflamatuvar etki göstermekte, vasküler endotelial büyüme faktörünü azaltarak anjiogenezi inhibe etmekte, invazyon ve metastaz oluşumunu engellemektedir.<sup>149</sup> Bu nedenle kolorektal kanser oluşumunda koruyucu rolü olan faktörlerden biridir.

Kolorektal kanser ve D vitamini arasındaki ilişki ultraviyole ışınları, doğrudan 25 hidroksi vitamin D seviyesinin ölçülmesi veya diyetset ve suplemental alımın değerlendirilmesi gibi farklı açılardan ele alınabilmektedir. Güneş ışınlarına maruziyet D vitamini için majör kaynaktır. Nitekim coğrafik lokasyon nedeniyle güneş ışınlarına maruziyet durumunun değişmesi kolorektal kan-



ser prevalansını da etkileyebilmektedir.<sup>150</sup> Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC)'nın raporuna göre birçok ekolojik çalışmadan elde edilen veriler ekvatoral uzaklaştıkça kolorektal kanser insidansı ve mortalitesinde artış olduğunu bildirmektedir.<sup>151</sup> D vitamini alımı ve kolorektal kanser arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir meta-analizin sonucuna göre, D vitamini alımı kolorektal kanser riskinde %11 azalmayı sunmaktadır.<sup>152</sup> Başka bir çalışmada ise 1000 IU/gün D vitamini alımı <100 IU/gün alıma göre %50 daha az risk ile ilişkili bulunmuştur.<sup>153</sup> Dolaşımdaki 25 hidroksi vitamin D seviyesi ile kolorektal kanser arasındaki ilişki değerlendirildiğinde bir çalışmada negatif ilişki bulunurken; başka bir çalışmada 25 hidroksi vitamin D seviyesi ile kolorektal kanser arasında pozitif ilişki bulunmuştur.<sup>154,155</sup> Onkolojik hastalarda D vitamini düzeyinin prognostik etkisinin incelendiği bir çalışmada ise genel hasta popülasyonunda başlangıç D vitamini düzeyi ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken; kolorektal kanserli bireylerde ilişki anlamlı bulunmuştur.<sup>156</sup>

Dünya Kanser Araştırma Fonu ve Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü'nün incelediği meta-analiz sonuçlarının tutarsız olması ve anlamlı bir sonuca ulaşamamış olması nedeniyle, D vitamini seviyesi veya D vitamini alımının kolorektal kansere karşı koruyucu olabileceği bilgisinin sınırlı olduğu bildirilmiştir.<sup>116</sup> Her ne kadar yapılan çalışma sonuçlarından D vitamini için optimal doz belirlemek zor olsa da, 1000-2000 IU/gün D vitamini alımı veya en azından serumda 30 ng/mL düzeyinin sağlanması kolorektal kanserden korunma için önemlidir.<sup>150</sup>

**Probiyotik ve prebiyotikler:** Bağırsak mikrobiyota kompozisyonu kolorektal kanser ile ilişkili olabilecek faktörlerden biridir. Bu nedenle probiyotik, prebiyotik veya simbiyotikler yardımıyla bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi inflamasyonu azaltarak ve immün sistemi olumlu yönde etkileyerek kolorektal kansere karşı koruyucu olabilmektedir.<sup>157</sup>

Probiyotikler ve Prebiyotikler için Uluslararası Bilim Derneği (ISAPP) probiyotikleri “yeterli miktarda verildiğinde konağın sağlığı üzerinde

olumlu etkiler oluşturan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlamaktadır.<sup>158</sup> Bu tanımdan da yola çıkarak probiyotiklerin olası mutajenlerin ve karsinogenlerin inaktivasyonunda rol alması, intestinal pH'yı düzenlemesi, immünomodülatör etkileri, intestinal mikrofloranın düzenlenmesi, hücrel proliferasyon ve farklılaşmayı kontrol eden tirozin kinaz sinyal yolağının baskılanmasında görev alması gibi nedenlerle kolorektal kansere karşı koruyucu olabilecekleri belirtilmektedir.<sup>157</sup> Prebiyotikler için ISAPP'nin tanımı ise, “seçici olarak fermentasyonla gastrointestinal mikrobiyota kompozisyonu ve aktivitesinde spesifik değişiklikler oluşturan ve böylelikle konağın sağlığını olumlu yönde etkileyen bileşenler” şeklinde belirlenmiştir.<sup>158</sup> Prebiyotiklerin kolorektal kanser üzerindeki koruyucu etkileri kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini uyarması, bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi ve patojen mikroorganizmaların çoğalmasını engellemesi, COX-2 ve NF-κB ekspresyonunun baskılanması, immünomodülasyon ve apoptozisin uyarılması yoluyla.<sup>157</sup> Yapılan çalışmalarda da probiyotik ve prebiyotiklerin kolorektal kanser üzerindeki potansiyel antikarsinogenik etkileri kanıtlanmıştır.<sup>159-163</sup>

Probiyotik ve prebiyotiklerin kompozisyonu halinde kullanılan simbiyotiklerin de kolorektal kanser üzerine olumlu etkileri vardır. Yapılan bir çalışmada 12 hafta boyunca kolorektal kanserli ve polipeptomili bireylere simbiyotik desteği (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium lactis* Bb12, oligofruktoz ile zenginleştirilmiş inülin) verildiğinde bağırsak mikrobiyotasında laktobasil ve bifidobakteri sayısının arttığı ve *C. perfringens* miktarının azaldığı bulunmuştur.<sup>164</sup> Başka bir çalışmada da *B. lactis* ve dirençli nişasta içeren simbiyotik desteğiyle mikroflorada spesifik yararlı etkinin uyarıldığı bildirilmiştir.<sup>165</sup>

Sonuç olarak çalışmaların verileri probiyotik, prebiyotik ve simbiyotiklerin antikarsinogenik etkileri olduğunu gösterse de potansiyel probiyotik suşları, uygulama dozu, zamanı, kanserin evresi ve türüne bağlı olarak probiyotik ve prebiyotiklerin spesifik metabolitlerinin belirlenmesi gerekmektedir.<sup>157</sup>

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuçta, genomik ve epigenetik instabilitenin kolorektal kanser oluşumunda temel yolaklar olduğu bilinmekle birlikte son zamanlarda vücut yağ dokusunda artışa bağlı olarak veya inflamasyon ve oksidatif stres kaynaklı adiponektin/leptin oranında değişimin; NF-κB transkripsiyon faktörü ile uyarılmış inflamasyon ve oksidatif stresin; lipid peroksidasyonundaki artış ile birlikte NF-κB sinyal yolağının yeniden uyarılarak inflamatuvar durumun uyarılmasının kısır bir döngü halinde kolorektal kanser gelişimini desteklediği de bildirilmektedir. Kolorektal kanser oluşumunda beslenme ile ilişkili risk faktörleri incelendiğinde ise çalışma sonuçlarından kesin bir yargıya ulaşmak şu an için mümkün olmasa da, yüksek yağlı diyetlerin, kırmızı ve işlenmiş et ürünleri tüketimindeki artışın kolorektal kanser gelişiminde rol oynayabileceği belirtilmektedir. Özetle, omega-3 yağ asitlerinin, diyetin posa içeriğinin artırılmasının, diyetle yeterli antioksidan besin öğelerinin sağlanmasının, süt ve süt ürünlerinin, probiyotik ve prebiyotiklerin, yeterli D vitamini düzeyinin kolorektal kansere karşı koruyucu olabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle kolorektal kanser gelişiminin önlenmesinde özellikle adiponektin/leptin oranında değişimi, oksidatif

stresi ve inflamatuvar durumu uyaran vücut yağ dokusunda artış ile karakterize obezite faktörü kontrol altına alınmalıdır. Ayrıca oksidatif stres ve inflamatuvar durumun düzenlenmesinde rol oynayan antioksidan enzim sistemi ve immün sistemin faaliyetini etkin olarak sürdürebilmesi için yeterli ve dengeli beslenmeye ve diyet antioksidan içeriğinin artırılmasına dikkat edilmelidir.

### Finansal Kaynak

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

### Çıkar Çatışması

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

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Büşra Atabilen, Gamze Akbulut; **Tasarım:** Büşra Atabilen, Gamze Akbulut; **Denetleme/Danışmanlık:** Gamze Akbulut; **Kaynak Taraması:** Büşra Atabilen; **Makalenin Yazımı:** Büşra Atabilen; **Eleştirel İnceleme:** Gamze Akbulut.

## KAYNAKLAR

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108. [Crossref] [PubMed]
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86. [Crossref] [PubMed]
- Bogaert J, Prenen H. Molecular genetics of colorectal cancer. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(1):9-14. [PubMed] [PMC]
- Haggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009;22(4):191-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Grossmann ME, Cleary MP. The balance between leptin and adiponectin in the control of carcinogenesis-focus on mammary tumorigenesis. *Biochimie.* 2012;94(10):2164-71. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wang S, Liu Z, Wang L, Zhang X. NF-kappaB signaling pathway, inflammation and colorectal cancer. *Cell Mol Immunol.* 2009;6(5):327-34. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Bowie A, O'Neill LA. Oxidative stress and nuclear factor-kappaB activation: a reassessment of the evidence in the light of recent discoveries. *Biochem Pharmacol.* 2000;59(1):13-23. [Crossref]
- Mandal P. Potential biomarkers associated with oxidative stress for risk assessment of colorectal cancer. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2017;390(6):557-65. [Crossref] [PubMed]
- Perše M. Oxidative stress in the pathogenesis of colorectal cancer: cause or consequence? *BioMed Research International.* 2013; 2013.
- Marley AR, Nan H. Epidemiology of colorectal cancer. *Int J Mol Epidemiol Genet.* 2016;7(3):105-14. [PubMed] [PMC]
- Aran V, Victorino AP, Thuler LC, Ferreira CG. Colorectal cancer: epidemiology, disease mechanisms and interventions to reduce onset and mortality. *Clin Colorectal Cancer.* 2016;15(3):195-203. [Crossref] [PubMed]
- Winawer SJ, Zauber AG. The advanced adenoma as the primary target of screening. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2002;12(1):1-9. [Crossref]
- Nusko G, Mansmann U, Partzsch U, Altendorf-Hofmann A, Groitl H, Wittekind C, et al. Invasive carcinoma in colorectal adenomas: multivariate analysis of patient and adenoma characteristics. *Endoscopy.* 1997;29(07):626-31. [Crossref] [PubMed]
- Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(11):3053-63. [Crossref] [PubMed]

15. Stewart SL, Wike JM, Kato I, Lewis DR, Michaud F. A population-based study of colorectal cancer histology in the United States, 1998-2001. *Cancer*. 2006;107(5 Suppl):1128-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Favoriti P, Carbone G, Greco M, Pirozzi F, Pirozzi RE, Corcione F. Worldwide burden of colorectal cancer: a review. *Updates Surg*. 2016;68(1):7-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Murphy G, Devesa SS, Cross AJ, Inskip PD, McGlynn KA, Cook MB. Sex disparities in colorectal cancer incidence by anatomic subsite, race and age. *Int J Cancer*. 2011;128(7):1668-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Tawadros PS, Paquette IM, Hanly AM, Mellgren AF, Rothenberger DA, Madoff RD. Adenocarcinoma of the rectum in patients under age 40 is increasing: impact of signet-ring cell histology. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(5):474-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2017. p.4.
21. Janout V, Kollárová H. Epidemiology of colorectal cancer. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2001;145(1):5-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Cross AJ, Boca S, Freedman ND, Caporaso NE, Huang WY, Sinha R, et al. Metabolites of tobacco smoking and colorectal cancer risk. *Carcinogenesis*. 2014;35(7):1516-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Pöschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol*. 2004;39(3):155-65. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Arnold CN, Goel A, Blum HE, Boland CR. Molecular pathogenesis of colorectal cancer: implications for molecular diagnosis. *Cancer*. 2005;104(10):2035-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Worthley DL, Leggett BA. Colorectal cancer: molecular features and clinical opportunities. *Clin Biochem Rev*. 2010;31(2):31-8. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Grady WM. Genomic instability and colon cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2004;23(1-2):11-27. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(7):461-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301(4):E567-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*. 2015;64(1):131-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Blüher M. Importance of adipokines in glucose homeostasis. *Diabetes Management*. 2013; 3(5):389-400. [[Crossref](#)]
31. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):911-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):326-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. An W, Bai Y, Deng SX, Gao J, Ben QW, Cai QC, et al. Adiponectin levels in patients with colorectal cancer and adenoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2012;21(2):126-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Name N, Boonpipattanapong T, Palanusont A, Maneechay W, Sangkhathat S. Alteration of leptin and adiponectin in multistep colorectal tumorigenesis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(4):2119-23. [[Crossref](#)]
35. Gialamas SP, Petridou ET, Tseleni-Balafouta S, Spyridopoulos TN, Matsoukis IL, Kondi-Pafiti A, et al. Serum adiponectin levels and tissue expression of adiponectin receptors are associated with risk, stage, and grade of colorectal cancer. *Metabolism*. 2011;60(11): 1530-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Gonullu G, Kahraman H, Bedir A, Bektas A, Yücel I. Association between adiponectin, resistin, insulin resistance, and colorectal tumors. *Int J Colorectal Dis*. 2010;25(2):205-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Joshi RK, Kim WJ, Lee SA. Association between obesity-related adipokines and colorectal cancer: a case-control study and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(24):7941-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Kumor A, Daniel P, Pietruczuk M, Małeckapanas E. Serum leptin, adiponectin, and resistin concentration in colorectal adenoma and carcinoma (CC) patients. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24(3):275-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Otake S, Takeda H, Fujishima S, Fukui T, Orii T, Sato T, et al. Decreased levels of plasma adiponectin associated with increased risk of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2010;16(10):1252-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Interaction between adiponectin and leptin influences the risk of colorectal adenoma. *Cancer Res*. 2010;70(13):5430-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Öztürk B, Kutlutürk F, Barut M, Akbaş A, Demirtaş A, Sezer E. [Serum adiponectin levels in three different solid tumors]. *Turkish Journal of Diabetes and Obesity*. 2018;2(2):65-71. [[Crossref](#)]
42. Xu XT, Xu Q, Tong JL, Zhu MM, Huang ML, Ran ZH, et al. Meta-analysis: circulating adiponectin levels and risk of colorectal cancer and adenoma. *J Dig Dis*. 2011;12(4):234-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Koda M, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Surmacz E, Sulkowski S. Overexpression of the obesity hormone leptin in human colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2007;60(8):902-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Zubair A, Frieri M. Role of nuclear factor-κB in breast and colorectal cancer. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(1):44-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Abdullah M, Rani AA, Sudoyo AW, Makmun D, Handjari DR, Hernowo BS. Expression of NF-κB and COX2 in colorectal cancer among native Indonesians: the role of inflammation in colorectal carcinogenesis. *Acta Med Indones*. 2013;45(3):187-92. [[PubMed](#)]
46. De Simone V, Franzè E, Ronchetti G, Colantoni A, Fantini MC, Di Fusco D, et al. Th17-type cytokines, IL-6 and TNF-α synergistically activate STAT3 and NF-κB to promote colorectal cancer cell growth. *Oncogene*. 2015;34(27):3493-503. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Hai Ping P, Feng Bo T, Li L, Nan Hui Y, Hong Z. IL-1β/NF-κB signaling promotes colorectal cancer cell growth through miR-181a/PTEN axis. *Arch Biochem Biophys*. 2016;604:20-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF-κB signaling in inflammation and cancer. *Mol Cancer*. 2013;12(1):86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. West NR, McCuaig S, Franchini F, Powrie F. Emerging cytokine networks in colorectal cancer. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(10):615-29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Wang K, Karin M. Tumor-elicited inflammation and colorectal cancer. *Advances in Cancer Research*. 2015;128:173-96. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*. 2004;21(4):467-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Chin CC, Chen CN, Kuo HC, Shi CS, Hsieh MC, Kuo YH, et al. Interleukin-17 induces CC chemokine receptor 6 expression and cell migration in colorectal cancer cells. *J Cell Physiol*. 2015;230(7):1430-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Ren H, Wang Z, Zhang S, Ma H, Wang Y, Jia L, et al. IL-17A promotes the migration and invasiveness of colorectal cancer cells through NF-κB-mediated MMP expression. *Oncol Res*. 2016;23(5):249-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Liu J, Duan Y, Cheng X, Chen X, Xie W, Long H, et al. IL-17 is associated with poor prognosis and promotes angiogenesis via stimulating VEGF production of cancer cells in colorectal carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;407(2):348-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Wu D, Wu P, Huang Q, Liu Y, Ye J, Huang J. Interleukin-17: a promoter in colorectal cancer progression. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:436307. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

56. Zenewicz LA, Flavell RA. IL-22 and inflammation: leukin' through a glass onion. *Eur J Immunol.* 2008;38(12):3265-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Jiang R, Wang H, Deng L, Hou J, Shi R, Yao M, et al. IL-22 is related to development of human colon cancer by activation of STAT3. *BMC Cancer.* 2013;13(1):59. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. Tosolini M, Kirilovsky A, Mlecnik B, Fredriksen T, Mauger S, Bindea G, et al. Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, th2, treg, th17) in patients with colorectal cancer. *Cancer Res.* 2011;71(4):1263-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Duracková Z. Some current insights into oxidative stress. *Physiol Res.* 2010;59(4):459-69. [[PubMed](#)]
60. Barrera G. Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. *ISRN Oncol.* 2012;2012:137289. [[Crossref](#)]
61. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med.* 2010;49(11):1603-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
62. Guz J, Foksinski M, Siomek A, Gackowski D, Rozalski R, Dziaman T, et al. The relationship between 8-oxo-7, 8-dihydro-2'-deoxyguanosine level and extent of cytosine methylation in leukocytes DNA of healthy subjects and in patients with colon adenomas and carcinomas. *Mutat Res.* 2008;640(1):170-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Chang D, Wang F, Zhao YS, Pan HZ. Evaluation of oxidative stress in colorectal cancer patients. *Biomed Environ Sci.* 2008;21(4):286-9. [[Crossref](#)]
64. Wu R, Feng J, Yang Y, Dai C, Lu A, Li J, et al. Significance of serum total oxidant/antioxidant status in patients with colorectal cancer. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170003. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
65. Skrzydlewska E, Stankiewicz A, Sulkowska M, Sulkowski S, Kasacka I. Antioxidant status and lipid peroxidation in colorectal cancer. *J Toxicol Environ Health Part A.* 2001;64(3):213-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Liu H, Liu X, Zhang C, Zhu H, Xu Q, Bu Y, et al. Redox imbalance in the development of colorectal cancer. *J Cancer.* 2017;8(9):1586-97. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
67. Maffei F, Angeloni C, Malaguti M, Moraga JMZ, Pasqui F, Poli C, et al. Plasma antioxidant enzymes and clastogenic factors as possible biomarkers of colorectal cancer risk. *Mutat Res.* 2011;714(1):88-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Ozdemirler Erata G, Kanbağlı O, Durlanik O, Bulut T, Tokar G, Uysal M. Induced oxidative stress and decreased expression of inducible heat shock protein 70 (ihsp 70) in patients with colorectal adenocarcinomas. *Jpn J Clin Oncol.* 2005;35(2):74-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:630438. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
70. Dianzani MU. 4-hydroxynonenal from pathology to physiology. *Mol Aspects Med.* 2003;24(4-5):263-72. [[Crossref](#)]
71. Guéraud F. 4-hydroxynonenal metabolites and adducts in pre-carcinogenic conditions and cancer. *Free Radic Biol Med.* 2017;111:196-208. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
72. Rossin D, Calfapietra S, Sottero B, Poli G, Biasi F. HNE and cholesterol oxidation products in colorectal inflammation and carcinogenesis. *Free Radic Biol Med.* 2017;111: 186-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
73. Gasparovic AC, Milkovic L, Sunjic SB, Zarkovic N. Cancer growth regulation by 4-hydroxynonenal. *Free Radic Biol Med.* 2017;111:226-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
74. Wang Z, Dou X, Gu D, Shen C, Yao T, Nguyen V, et al. 4-Hydroxynonenal differentially regulates adiponectin gene expression and secretion via activating PPAR $\gamma$  and accelerating ubiquitin-proteasome degradation. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;349(2):222-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
75. Guo L, Zhang XM, Zhang YB, Huang X, Chi MH. Association of 4-hydroxynonenal with classical adipokines and insulin resistance in a Chinese non-diabetic obese population. *Nutr Hosp.* 2017;34(2):363-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
76. Cai F, Dupertuis YM, Pichard C. Role of polyunsaturated fatty acids and lipid peroxidation on colorectal cancer risk and treatments. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15(2):99-106. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
77. Bhagat SS, Ghone RA, Suryakar AN, Hundekar PS. Lipid peroxidation and antioxidant vitamin status in colorectal cancer patients. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2011;55(1):72-6. [[PubMed](#)]
78. Bayraktar MR, Harputluoğlu M, Bayraktar NM. [Investigation of serum c-reactive protein and malondialdehyde levels in patients with colon cancer]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2007;27(1):13-5.
79. Leung EY, Crozier JE, Talwar D, O'Reilly DS, McKee RF, Horgan PG, et al. Vitamin antioxidants, lipid peroxidation, tumour stage, the systemic inflammatory response and survival in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2008;123(10):2460-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
80. Surinenaite B, Prasmickiene G, Milasiene V, Stratilatovas E, Didziapetriene J. The influence of surgical treatment and red blood cell transfusion on changes in antioxidative and immune system parameters in colorectal cancer patients. *Medicina (Kaunas).* 2009;45(10):785-91. [[Crossref](#)]
81. Baena R, Salinas P. Diet and colorectal cancer. *Maturitas.* 2015;80(3):258-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
82. Perera PS, Thompson RL, Wiseman MJ. Recent evidence for colorectal cancer prevention through healthy food, nutrition, and physical activity: implications for recommendations. *Curr Nutr Rep.* 2012;1(1):44-54. [[Crossref](#)]
83. Slattery ML, Fitzpatrick FA. Convergence of hormones, inflammation, and energy-related factors: a novel pathway of cancer etiology. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009;2(11):922-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
84. Coffey PJ. When less is more: the PI3K pathway as a determinant of tumor response to dietary restriction. *Cell Res.* 2009;19(7):797-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
85. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut.* 2013;62(6):933-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
86. Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One.* 2013;8(1):e53916. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
87. Doleman B, Mills KT, Lim S, Zelhart MD, Gagliardi G. Body mass index and colorectal cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2016;20(8):517-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
88. Artaç M, Korkmaz L, Coşkun HŞ, Dane F, Karabulut B, Karaağaç M, et al. Bevacuzimab may be less effective in obese metastatic colorectal cancer patients. *J Gastrointest Cancer.* 2018:1-7. [[Crossref](#)]
89. Beeken RJ, Croker H, Heinrich M, Obichere A, Finer N, Murphy N, et al. The impact of diet-induced weight loss on biomarkers for colorectal cancer: an exploratory study (INTERCEPT). *Obesity (Silver Spring).* 2017;25 Suppl 2:S95-S101. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
90. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology.* 2015;148(6):1244-60.e16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
91. Day SD, Enos RT, McClellan JL, Steiner JL, Velázquez KT, Murphy EA. Linking inflammation to tumorigenesis in a mouse model of high-fat-diet-enhanced colon cancer. *Cytokine.* 2013;64(1):454-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
92. Tang FY, Pai MH, Chiang EP. Consumption of high-fat diet induces tumor progression and epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer in a mouse xenograft model. *J Nutr Biochem.* 2012;23(10):1302-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
93. Dahm CC, Keogh RH, Lentjes MA, Spencer EA, Key TJ, Greenwood DC, et al. Intake of dietary fats and colorectal cancer risk: prospective findings from the UK Dietary Cohort Consortium. *Cancer Epidemiol.* 2010;34(5):562-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
94. Liu L, Zhuang W, Wang RQ, Mukherjee R, Xiao SM, Chen Z, et al. Is dietary fat associated with the risk of colorectal cancer? A meta-analysis of 13 prospective cohort studies. *Eur J Nutr.* 2011;50(3):173-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]



95. Kwan HY, Chao X, Su T, Fu XQ, Liu B, Tse AK, et al. Dietary lipids and adipocytes: potential therapeutic targets in cancers. *J Nutr Biochem*. 2015;26(4):303-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
96. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(6):935-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
97. West NJ, Clark SK, Phillips RK, Hutchinson JM, Leicester RJ, Belluzzi A, et al. Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2010;59(7):918-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
98. Moccellini MC, Camargo CQ, Nunes EA, Fiates GMR, Trindade EBSM. A systematic review and meta-analysis of the n-3 polyunsaturated fatty acids effects on inflammatory markers in colorectal cancer. *Clin Nutr*. 2016;35(2):359-69. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
99. Song M, Chan AT, Fuchs CS, Ogino S, Hu FB, Mozaffarian D, et al. Dietary intake of fish,  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 fatty acids and risk of colorectal cancer: a prospective study in U.S. men and women. *Int J Cancer*. 2014;135(10):2413-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
100. Shen XJ, Zhou JD, Dong JY, Ding WQ, Wu JC. Dietary intake of n-3 fatty acids and colorectal cancer risk: a meta-analysis of data from 489 000 individuals. *Br J Nutr*. 2012;108(9):1550-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
101. Davis CD, Milner JA. Gastrointestinal microflora, food components and colon cancer prevention. *J Nutr Biochem*. 2009;20(10):743-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
102. Aune D, Chan DS, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2011;343:d6617. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
103. Kunzmann AT, Coleman HG, Huang WY, Kitahara CM, Cantwell MM, Berndt SI. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer and incident and recurrent adenoma in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(4):881-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
104. Ben Q, Sun Y, Chai R, Qian A, Xu B, Yuan Y. Dietary fiber intake reduces risk for colorectal adenoma: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146(3):689-99.e6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
105. Murphy N, Norat T, Ferrari P, Jenab M, Bueno-de-Mesquita B, Skeie G, et al. Dietary fibre intake and risks of cancers of the colon and rectum in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *PLoS One*. 2012;7(6):e39361. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
106. Uchida K, Kono S, Yin G, Toyomura K, Nagano J, Mizoue T, et al. Dietary fiber, source foods and colorectal cancer risk: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(10):1223-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
107. Hansen L, Skeie G, Landberg R, Lund E, Palmqvist R, Johansson I, et al. Intake of dietary fiber, especially from cereal foods, is associated with lower incidence of colon cancer in the HELGA cohort. *Int J Cancer*. 2012;131(2):469-78. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
108. Zeng H, Lazarova DL, Bordonaro M. Mechanisms linking dietary fiber, gut microbiota and colon cancer prevention. *World J Gastrointest Oncol*. 2014;6(2):41-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
109. Williams CD, Satia JA, Adair LS, Stevens J, Galanko J, Keku TO, et al. Antioxidant and DNA methylation-related nutrients and risk of distal colorectal cancer. *Cancer Causes Control*. 2010;21(8):1171-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
110. La Vecchia C, Decarli A, Serafini M, Parpinel M, Bellocco R, Galeone C, et al. Dietary total antioxidant capacity and colorectal cancer: a large case-control study in Italy. *Int J Cancer*. 2013;133(6):1447-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
111. Papaioannou D, Cooper KL, Carroll C, Hind D, Squires H, Tappenden P, et al. Antioxidants in the chemoprevention of colorectal cancer and colorectal adenomas in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2011;13(10):1085-99. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
112. Mekary RA, Wu K, Giovannucci E, Sampson L, Fuchs C, Spiegelman D, et al. Total antioxidant capacity intake and colorectal cancer risk in the Health Professionals Follow-up Study. *Cancer Causes Control*. 2010;21(8):1315-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
113. Vece MM, Agnoli C, Grioni S, Sieri S, Pala V, Pellegrini N, et al. Dietary total antioxidant capacity and colorectal cancer in the Italian EPIC cohort. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142995. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
114. Weng CJ, Yen GC. Chemopreventive effects of dietary phytochemicals against cancer invasion and metastasis: phenolic acids, monophenol, polyphenol, and their derivatives. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(1):76-87. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
115. Antony ML, Singh SV. Molecular mechanisms and targets of cancer chemoprevention by garlic-derived bioactive compound diallyl trisulfide. *Indian J Exp Biol*. 2011;49(11):805-16. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
116. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer; 2011. p.43.
117. Hu JY, Hu YW, Zhou JJ, Zhang MW, Li D, Zheng S. Consumption of garlic and risk of colorectal cancer: an updated meta-analysis of prospective studies. *World J Gastroenterol*. 2014;20(41):15413-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
118. Zamora-Ros R, Barupal DK, Rothwell JA, Jenab M, Fedirko V, Romieu I, et al. Dietary flavonoid intake and colorectal cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) cohort. *Int J Cancer*. 2017;140(8):1836-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
119. Demeyer D, Mertens B, De Smet S, Ulens M. Mechanisms linking colorectal cancer to the consumption of (processed) red meat: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56(16):2747-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
120. Kim E, Coelho D, Blachier F. Review of the association between meat consumption and risk of colorectal cancer. *Nutr Res*. 2013;33(12):983-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
121. Bernstein AM, Song M, Zhang X, Pan A, Wang M, Fuchs CS, et al. Processed and unprocessed red meat and risk of colorectal cancer: analysis by tumor location and modification by time. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135959. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
122. Zhao Z, Feng Q, Yin Z, Shuang J, Bai B, Yu P, et al. Red and processed meat consumption and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(47):83306-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
123. Carr PR, Walter V, Brenner H, Hoffmeister M. Meat subtypes and their association with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016;138(2):293-302. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
124. Carr PR, Jansen L, Bienert S, Roth W, Herpel E, Kloor M, et al. Associations of red and processed meat intake with major molecular pathological features of colorectal cancer. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(5):409-18. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
125. Chiavarini M, Bertarelli G, Minelli L, Fabiani R. Dietary intake of meat cooking-related mutagens (HCAs) and risk of colorectal adenoma and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2017;9(5):514. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
126. Joshi AD, Kim A, Lewinger JP, Ulrich CM, Potter JD, Cotterchio M, et al. Meat intake, cooking methods, dietary carcinogens, and colorectal cancer risk: findings from the Colorectal Cancer Family Registry. *Cancer Med*. 2015;4(6):936-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
127. Newmark HL, Wargovich MJ, Bruce WR. Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: a hypothesis. *J Natl Cancer Inst*. 1984;72(6):1323-5. [[PubMed](#)]
128. Lamprecht SA, Lipkin M. Cellular mechanisms of calcium and vitamin D in the inhibition of colorectal carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;952(1):73-87. [[Crossref](#)]
129. Llor X, Jacoby RF, Teng BB, Davidson NO, Sitrin MD, Brasitus TA. K-ras mutations in 1, 2-dimethylhydrazine-induced colonic tumors: effects of supplemental dietary calcium and vitamin D deficiency. *Cancer Res*. 1991;51(16):4305-9. [[PubMed](#)]



130. Parodi PW. Cows' milk fat components as potential anticarcinogenic agents. *J Nutr*. 1997;127(6):1055-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
131. Tsuda H, Kozu T, Iinuma G, Ohashi Y, Saito Y, Saito D, et al. Cancer prevention by bovine lactoferrin: from animal studies to human trial. *Biometals*. 2010;23(3):399-409. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
132. Norat T, Riboli E. Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms and epidemiological evidence. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(1):1-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
133. Murphy N, Norat T, Ferrari P, Jenab M, Bueno-de-Mesquita B, Skeie G, et al. Consumption of dairy products and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS One*. 2013;8(9):e72715. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
134. Aune D, Lau R, Chan DS, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Oncol*. 2012;23(1):37-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
135. Ralston RA, Truby H, Palermo CE, Walker KZ. Colorectal cancer and nonfermented milk, solid cheese, and fermented milk consumption: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(9):1167-79. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
136. Yang B, McCullough ML, Gapstur SM, Jacobs EJ, Bostick RM, Fedirko V, et al. Calcium, vitamin D, dairy products, and mortality among colorectal cancer survivors: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol*. 2014;32(22):2335-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
137. Keum N, Aune D, Greenwood DC, Ju W, Giovannucci EL. Calcium intake and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Int J Cancer*. 2014;135(8):1940-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
138. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Bee-son WL, van den Brandt PA, Colditz GA, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(13):1015-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
139. Kim YI. Folate and DNA methylation: a mechanistic link between folate deficiency and colorectal cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(4):511-9. [[PubMed](#)]
140. Kennedy DA, Stern SJ, Moretti M, Matok I, Sarkar M, Nickel C, et al. Folate intake and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2011;35(1):2-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
141. Moazzen S, Dolatkhah R, Tabrizi JS, Shaarbafi J, Alizadeh BZ, de Bock GH, et al. Folic acid intake and folate status and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2017 Oct 28. Doi: 10.1016/j.clnu.2017.10.010. [Epub ahead of print]. [[Crossref](#)]
142. Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. *J Nutr*. 2002;132(8 Suppl): 2350-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
143. Kim YI. Folic acid fortification and supplementation—good for some but not so good for others. *Nutr Rev*. 2007;65(11):504-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
144. Blount BC, Mack MM, Wehr CM, MacGregor JT, Hiatt RA, Wang G, et al. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(7):3290-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
145. Bassett JK, Severi G, Hodge AM, Baglietto L, Hopper JL, English DR, et al. Dietary intake of B vitamins and methionine and colorectal cancer risk. *Nutr Cancer*. 2013;65(5):659-67. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
146. Zhang XH, Ma J, Smith-Warner SA, Lee JE, Giovannucci E. Vitamin B6 and colorectal cancer: current evidence and future directions. *World J Gastroenterol*. 2013;19(7):1005-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
147. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 2010;303(11):1077-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
148. Liu Y, Yu QY, Zhu ZL, Tang PY, Li K. Vitamin B2 intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(3):909-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
149. 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
150. Zhang X, Giovannucci E. Calcium, vitamin D and colorectal cancer chemoprevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(4-5):485-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
151. Grant WB. A critical review of Vitamin D and cancer: a report of the IARC Working Group on vitamin D. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(1):25-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
152. Wei MY, Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Giovannucci E. Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(11):2958-69. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
153. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mole Biol*. 2005;97(1-2):179-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
154. Ying HQ, Sun HL, He BS, Pan YQ, Wang F, Deng QW, et al. Circulating vitamin D binding protein, total, free and bioavailable 25-hydroxyvitamin D and risk of colorectal cancer. *Sci Rep*. 2015;5:7956. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
155. Anic GM, Weinstein SJ, Mondul AM, Männistö S, Albanes D. Serum vitamin D, vitamin D binding protein, and risk of colorectal cancer. *PLoS One*. 2014;9(7):e102966. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
156. Kızılkaya B, Ayaz T, Bilir C. [Vitamin D levels and its prognostic effect in oncology patients]. *J Hum Rhythm*. 2017;3(2):101-5.
157. Ambalam P, Raman M, Purama RK, Doble M. Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30(1):119-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
158. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
159. Horie H, Zeisig M, Hirayama K, Midtvedt T, Möller L, Raftter J. Probiotic mixture decreases DNA adduct formation in colonic epithelium induced by the food mutagen 2-amino-9H-pyrido [2, 3-b] indole in a human-flora associated mouse model. *Eur J Cancer Prev*. 2003;12(2):101-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
160. Foo NP, Ou Yang H, Chiu HH, Chan HY, Liao CC, Yu CK, et al. Probiotics prevent the development of 1, 2-dimethylhydrazine (DMH)-induced colonic tumorigenesis through suppressed colonic mucosa cellular proliferation and increased stimulation of macrophages. *J Agric Food Chem*. 2011;59(24):13337-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
161. Chen ZF, Ai LY, Wang JL, Ren LL, Yu YN, Xu J, et al. Probiotics clostridium butyricum and *Bacillus subtilis* ameliorate intestinal tumorigenesis. *Future Microbiol*. 2015;10(9):1433-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
162. Bauer-Marinovic M, Florian S, Müller-Schmehl K, Glatt H, Jacobasch G. Dietary resistant starch type 3 prevents tumor induction by 1, 2-dimethylhydrazine and alters proliferation, apoptosis and dedifferentiation in rat colon. *Carcinogenesis*. 2006;27(9):1849-59. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
163. Hijova E, Szabadosova V, Strojny L, Bomba A. Changes chemopreventive markers in colorectal cancer development after inulin supplementation. *Bratisl Lek Listy*. 2014;115(2): 76-9. [[Crossref](#)]
164. Raftter J, Bennett M, Caderni G, Clune Y, Hughes R, Karlsson PC, et al. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):488-96. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
165. Worthley DL, Le Leu RK, Whitehall VL, Conlon M, Christophersen C, Belobrajdic D, et al. A human, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of prebiotic, probiotic, and synbiotic supplementation: effects on luminal, inflammatory, epigenetic, and epithelial biomarkers of colorectal cancer. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(3):578-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]