



Kolorektal kanser ve beslenme ilişkisi Colorectal cancer and nutrition relationship

İrem Karakaş¹, Feyzanur Turgay¹, Ayşe Güneş Bayır¹

¹ Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Corresponding author: Feyzanur Turgay e-mail: feyzanurtrgy@gmail.com

Conflict of Interest: There is no any conflict of interest

Ethical form: There is no need to ethical form because this is a review article

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer worldwide. When deaths due to cancer are considered, CRC ranks second. It is known that its incidence increases with advancing age. However, data have been published in recent years showing that the incidence of CRC has also increased in the young population. Although it mostly occurs with the effect of environmental factors, some hereditary diseases can also cause CRC formation. It is thought that the eating habits of the person may be one of the main environmental factors that can cause CRC formation. The fact that diet is more important in CRC compared to other cancers is due to the fact that the colon is decomposed into harmful and harmless substances together with the metabolites of the foods consumed and it is the last stop of digestion. It is known that eating habits of the classical western diet, which is rich in red meat and processed meat and poor in fruits and vegetables, increase the risk of developing CRC. On the contrary, the Mediterranean diet rich in fruits and vegetables can be effective in preventing CRC. On the other hand, increasing the consumption of fiber, dairy products and whole grains may be effective in preventing CRC, while alcohol

can adversely affect the development of CRC. Various vitamins such as E, C, vitamin D, beta-carotene and various minerals such as iron may have an effect on CRC development. The presence of environmental factors in the etiology of the majority of CRC cases suggests that dietary and lifestyle changes may have an important role in preventing the disease. The aim of this study is to reveal the relationship between CRC and nutrition in the light of current literature.

Keywords: Colorectal cancer, nutrition

ÖZ

Kolorektal kanser (KRK) dünya genelinde en sık görülen üçüncü kanserdir. Kanser nedeniyle ölümlere bakıldığında ise KRK ikinci sırada yer almaktadır. İlerleyen yaşla birlikte görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Ancak son yıllarda KRK'nin görülme sıklığının genç nüfusta da arttığına dair veriler yayınlanmıştır. Çoğunlukla çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkmakla birlikte bazı kalıtsal hastalıklar da KRK oluşumuna neden olabilmektedir. Kişinin beslenme alışkanlıklarının, KRK oluşumuna neden olabilen temel çevresel etkenlerden biri olabileceği düşünülmektedir. KRK'de diyetin diğer kanserlere oranla daha önemli olması, kolonun tüketilen besinlerin metabolitleriyle birlikte zararlı ve zararsız maddelere ayrıştığı yer ve sindirimin son durağı olmasından kaynaklıdır. Kırmızı et ve işlenmiş et bakımından zengin, meyve ve sebze bakımından fakir olan klasik batı diyeti tarzı beslenme alışkanlıklarının KRK geliştirme

riskini artırdığı bilinmektedir. Bunun aksine meyve ve sebze açısından zengin Akdeniz diyetinin KRK'yi önlemede etkili olabilmektedir. Diğer yandan lif, süt ürünleri ve tam tahılların tüketimini artırmak KRK'yi önlemede etkili olabilirken alkol KRK gelişimini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. E, C, D vitamini, beta-karoten gibi çeşitli vitaminlerin ve demir gibi çeşitli minerallerin KRK gelişimi üzerinde etkisi olabilmektedir. KRK vakalarının büyük bir çoğunluğunun etiolojisinde çevresel faktörlerin bulunması hastalığın önlenmesinde beslenme ve yaşam tarzı değişikliklerinin önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın amacı KRK ve beslenme arasındaki ilişkiyi güncel literatür ışığında ortaya koymaktır.

Anahtar kelimeler: Kolorektal kanser, beslenme

GİRİŞ

Kanser, tüm dünyada oldukça önemli toplumsal sağlık problemlerinden birini oluşturmaktadır (1). KRK (Kolorektal Kanser), dünya genelinde yıllık ortalama 1 milyon yeni tanı alan ve yaklaşık 500.000 ölüme neden olan en yaygın gastrointestinal kanser türüdür (2-4). Başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere, gençlerdeki görülme sıklığı ve mortaliteye sebep olma durumunda artış gözlemlenmektedir (5). Bu artış, temelde beslenme alışkanlıkları olmak üzere yaşam tarzındaki değişimlerden ileri gelmektedir (6). KRK vakalarının çoğu çevresel faktörlerle ilişkilidir (7,8). Gastrointestinal kanserlerin oluşum nedenlerinin arasında diyet bileşenleri %90'dan fazla yer almaktadır (3). Batı tipi yaşam tarzı KRK için risk faktörü olarak bilinmektedir (5,9). Besin tüketim alışkanlıkları ve diyet, KRK için hem bir risk faktörü hem de koruyucu faktör olabilmektedir (8,10). Batı tipi beslenmedeki rafine şeker içeren aşırı kalorili içecekler, işlenmiş gıdalar, kırmızı et ve yağ tüketimindeki fazlalık, düşük lif tüketimi, bazı vitamin ve mineral eksiklikleri KRK riskini arttıran faktörlerdir (3,11). Aynı zamanda diyet bileşenleri, barsak mikrobiyotası üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir (6). Mikrobiyom ise özellikle KRK olmak üzere birçok kanser türünde düzenleyici

olarak görev yapmaktadır (12). Diyet yağı, proteini ve posasının mikrobiyota üzerinde farklı etkileri olduğu bilinmektedir (5). KRK hastalarında barsak mikrobiyotasının bozulduğu bildirilmiştir. Kısa süreli diyet düzenlemeleriyle barsak mikrobiyotası iyileştirilebilmektedir. İnflamasyon, KRK de dahil olmak üzere kanser gelişiminde önemli bir yere sahiptir (11). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar inflamatuvar sitokin seviyeleri ile KRK arasında anlamlı bir ilişki olmadığını söylese de obezitenin oluşturduğu düşük seviyedeki kronik inflamasyon KRK oluşumunda önemli bir yere sahiptir (13,14). Ayrıca kronik inflamasyon, inflamatuvar barsak hastalıkları, insülin direnci ve hiperinsülinemi gibi durumlara da neden olarak KRK'ye yol açabilmektedir (14). Diyet müdahaleleri inflamasyon oluşumunu kontrol ederek KRK riskini azaltabilirken aynı zamanda inflamasyon oluşturacak bir diyet de KRK riskini arttırabilmektedir (11,13). Günümüzde kanserin en önemli kontrol stratejisinin koruma ve erken teşhis olduğu bilinmektedir (15). KRK'de erken teşhis ile tedavi mümkündür (8). Tarama yöntemlerinin gelişmesi sayesinde KRK'ye bağlı olarak görülen mortalite oranı azalmıştır (10).

1. Kolorektal kanser

1.1. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) verilerine göre KRK, 2020 yılında 1.931.590 yeni vaka ile tüm kanser tanılarının %10'unu oluşturmaktadır (16). Dünya genelinde meme kanseri ve akciğer kanserinden sonra en sık görülen üçüncü kanserdir. Kanser nedeniyle ölüm oranlarında bakıldığında, 2020 yılında 935.173 ölüm (%9,4) ile akciğer kanserinden sonra ikinci sırada KRK yer almaktadır. KRK'nin dünya üzerinde görülme sıklığı, farklı coğrafik bölgelere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (7). Düşük gelirli bölgelere kıyasla gelişmiş ülkelerde %18 daha sık görülmektedir (16). Görülme sıklığı yaşla beraber artmakla birlikte, 50 yaşından genç kişilerde nadiren görülmektedir (7). Son yıllarda tarama yöntemlerinin gelişmesi ile KRK mortalite oranlarında azalma görülmektedir (10). Etkili tarama yöntemleri,

erken müdahaleler ve teknolojinin ilerlemesiyle birlikte daha iyi tedavi imkanları sunulması, KRK ölüm oranının 1976 yılından 2014 yılına kadar olan süreçte yaklaşık %51 azalma gösterdiği bildirilmiştir (17). Amerika gibi gelişmiş ülkelerde yaşlı popülasyonda görülen KRK olgularındaki düşüşlerin aksine son yıllarda genç yetişkinlerde (<50 yaş) KRK insidans oranlarında hızlı bir artış gözlenmektedir (18,19). İnsidans oranlarının artmasına neden olan mekanizmalar henüz net anlaşılamamış olsa da genç yetişkinlerde hastalığın bir sonraki aşamada teşhis edildiği ve yanlış teşhis nedeniyle tıbbi bakımdaki gecikmelerden dolayı tedavinin daha zor olduğu bildirilmiştir. KRK tarama yöntemlerinin pek çok ülkede 50 yaştan itibaren yapılması genç yetişkinlerde KRK'nin teşhis edilmesinde gecikmelere neden olabilmektedir (19). Genç yetişkinlerde görülen KRK'nin 2030'lu yıllarda %140 artacağı tahmin edilmektedir.

1.2. Kolorektal Kanser Etiyolojisi

KRK etiolojisinde genetik faktörler, çevresel faktörler ve prekanseröz hastalıklar bulunmaktadır (19,20). Çocukluk ve yetişkinlik dönemi obezitesi, diyabet, artan antibiyotik kullanımı, sedanter yaşam, sağlıklı beslenme alışkanlıkları gibi yaşam tarzı değişiklikleri KRK etiolojisinde bulunmaktadır (19). Yapılan son araştırmalara göre diyet metabolitleri, kolondaki mikrobiyomu koruyan prokarsinojenik çevre ile ilişkilendirilmiştir (21). Kısa ve uzun vadeli beslenme ve yaşam tarzı değişikliklerinin kolon sağlığı ve bağırsak mikrobiyomu üzerindeki etkilerine yönelik çalışmalar devam etmektedir (20). Kırmızı et bakımından zengin, meyve ve sebze bakımından fakir olan klasik batı diyeti tarzı beslenme alışkanlıkları metabolik işlev bozukluğuna, bağırsak disbiyozuna ve kolon ve rektumda prokarsinojen bir ortam oluşturan kronik inflamasyona neden olabilmektedir (19). KRK'ye neden olan mekanizmaların alta yatan sebeplerinin enflamasyon, oksidatif stres ve metabolik disfonksiyon kaynaklı olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (20). KRK'de genetiğin rolünün %7 ile %35 arasında geniş bir yelpazede değiştiği düşünülmektedir. KRK

vakalarının sadece %10'u germ hattı mutasyonları kaynaklıdır (21). Bu mutasyonlar, Adenomatöz Poliposis Koli (APC) tümör baskılayıcı genindeki mutasyonun sebep olduğu Ailesel Adenomatöz Poliposis (AAP) ve DNA onarım genlerindeki mutasyonların sebep olduğu Lynch Sendromu (LS) gibi bir dizi benzer hastalığa neden olur. KRK gelişimi çok faktörlüdür (20). Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimini içerdiği ancak etkileşime dair mekanizmaların net bir şekilde açıklanamadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte KRK vakalarının büyük bir çoğunluğunun etiolojisinde çevresel faktörlerin bulunması hastalığın önlenmesinde beslenme ve yaşam tarzı değişikliklerinin önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

1.3. Kolorektal Kanser Patofizyolojisi

KRK, %90 oranında çevresel faktörlerden kaynaklanmakla birlikte, mutasyon ve bağışıklık yanıtı regülasyonunda bozukluğa bağlı olarak oluşan çok basamaklı malign bir hastalıktır (22–24). KRK'nin altında yatan en yaygın sebepler, genomik değişiklikler ve birçok kromozomda gözlemlenen translokasyon olmasına karşın genetik ve epigenetik faktörler, KRK'nin oluşumuna neden olan tek etmen değildir (25).

KRK, aşırı değişken/mikrosatellit instabil (Hyp-MSI), aşırı değişken/ mikrosatellit stabil (Hyp-MSS), kromozal instabil (CIN) ve CIMP olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadır (26). Kromozal (CIN) ve mikrosatellit instabilite (MSI), KRK'nin altında yatan en önemli genetik faktörlerdir (25,27). Klasik yolak olarak da tanımlanan kromozal instabilite, KRK'lerin %80-85'inden sorumludur ve kromozom sayısındaki dengesizlikle beraber anöploidik tümör oluşumuna yol açar. (25).

KRK'nin pek çok nedene bağlı olarak gelişmesine karşın inflamasyon ve kolit KRK'ye yol açan en yaygın nedenler arasındadır (13,24). Kronik inflamasyon, inflamatuvar barsak hastalıkları, insülin direnci ve hiperinsülinemi gibi durumlara da neden olarak KRK'ye yol açabilmektedir (13).

KRK'lerin %2-5'i LS, Peutz- Jeghers sendromu, Cowden/PTEN hamartom

sendromu, AAP gibi bazı kalıtsal sendromlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (24,28). KRK'ye yatkınlık oluşturan en yaygın kalıtsal sendrom LS'dir ve vakaların %2-4'ünden sorumludur (28). AAP mutasyonuna sahip olan bireyler kolorektal kansere yakalanma açısından daha yüksek risk altındadırlar (24).

Mikrobiyom özellikle KRK olmak üzere birçok kanser türünde düzenleyici olarak görev yapmaktadır (12). Kolorektal adenokarsinomlu hastalarda ise barsak mikrobiyotası bozulduğu bildirilmiştir (5) *Bacteroides fragilis* ve *Enterococcus faecalis* gibi enterotoksin oluşturan bazı bakteriler DNA hasarına ve epitelyal bariyerinin hasarına neden olmaktadır (23). *B. Fragilis'in* beta-katenin sinyal yolağını uyararak hücrel proliferasyonu arttırdığı bildirilmekle beraber, KRK'li hastaların barsak mikrobiyomlarının pro-inflamatuvar öğelerden zengin olduğu da bulunmuştur.

1.4. Kolorektal Kanser ve Metastaz

Metastaz, kanserin uzaktaki bir doku veya organa yayılması durumudur (29). KRK'ye bağlı ölümlerin başlıca sebebi metastaz olmasına karşın, metastazın altında yatan mekanizma henüz tam olarak bilinmemektedir (29,30).

KRK'li hastaların %20'si dördüncü evrede ve metastaz gerçekleşmiş şekilde tanı almaktadır (29). Metastatik evrede tanı alan hastaların %14'ünde 5 yıllık sağ kalım süresi gözlemlenirken, rezeksiyon geçiren hastalarda bu oran yaklaşık %50'dir (31). İkinci ve üçüncü evredeki hastaların %35-45'inde 5 yıl içinde hastalığın tekrardan nüksettiği gözlemlenmiştir (29). Bu nükslerin çoğundan metastazlar sorumludur. Hastaların %20'sinde başta karaciğer olmak üzere eş zamanlı metastaz gözlenirken, hastaların yaklaşık %60'ında 5 yıl içinde uzak metastaz gözlemlenmektedir (30).

KRK'li hastalarda görülen en yaygın metastazlar karaciğer ve akciğer metastazlarıdır (29,32). KRK; %50-60 karaciğere, %35-40 lenf nodlarına, %10-30 akciğere ve %5-20 peritona yayılım yapmaktadır (31). Periton metastazı

gözlemlenen hastaların %25'inde hastalığın gidişatı kötü seyretmektedir (30).

1.5. Kolorektal Kanserde Beslenme ile İlişkili Risk Faktörleri

1.5.1. Diyet

Diyet, KRK'nin gelişimindeki temel etkenlerden biridir (33). Batı tipi beslenme modeli uygulayan toplumlardaki artmış işlenmiş ve kırmızı et tüketimi ile birlikte KRK riski de artmaktadır (33,34). KRK, yüksek et tüketimiyle ilişkili bulunan ana kanser türüdür (7). Günlük 160 gram ve daha fazla miktarda kırmızı et tüketen kişilerin KRK'ye yakalanma riskinin günlük 20 gram ve daha az miktarda kırmızı et tüketen kişilere oranla 1,35 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (10). Hayvansal protein ve yağ tüketiminden zengin bir diyet sonucunda artan hidrojen süfit miktarı, KRK oluşumuna neden olmaktadır (12). Bunun aksine balık tüketiminin KRK riskini %12 oranında azalttığı bulunmuştur (7).

KRK oluşum riski lif, süt ve tam tahıl tüketimiyle ters orantılıdır (33). Lif tüketiminin kolon mikrobiyotasını iyileştirdiği ve bu sayede KRK riskini azalttığı bulunmuştur (12). Meyve ve sebze tüketiminin kolon kanserini önlemedeki etkisinin rektal kansere oranla daha fazla olduğu bulunmuştur (34). Ayrıca tam tahıl tüketiminin artması, KRK oluşum riskini düşürmektedir (33). Günlük 20 gram ve üstünde lif tüketimi KRK görülme sıklığını %25 azaltmaktadır (7). Önerilen lif tüketimi günlük 21-38 gram arasındadır. Yüksek lifli ve dengeli bir diyet tüketimi, KRK oluşma riskini azaltmaktadır (5).

Günlük 10 gramdan daha fazla miktarda alkol tüketmek, KRK oluşma riskini arttırmaktadır (34). Alkol tüketimi günde 30 gram olan kişilerde KRK riski %16 artarken, günde 45 gram alkol tüketen kişilerde KRK riski %41 arttırmıştır (7). Günlük 50 gramdan fazla alkol tüketen kişilerde ise KRK'ye bağlı ölümlerin arttığı tespit edilmiştir (10).

Diyetle birlikte günlük gereksinim kadar tüketilen folik asit, KRK'ye karşı koruyucu bir etki göstermektedir (7,33). Diyetle alınan beta-karoten, E ve C vitamini miktarının distal kolon kanseri oluşumunu engellediği

bulunmuştur (34). D vitamini seviyesindeki 10 ng'lık bir artışla KRK oluşma riskinin %26 oranında düştüğü bildirilmiştir (10). KRK'yi önlemek için önerilen D vitamini serum seviyesi 75-100 nmol/L olarak bulunmuştur.

Kafein tüketimi, hücre döngüsünü, barsak homoestazını ve çeşitli hücrel antioksidan yolları düzenleyerek KRK oluşumuna karşı koruyucu etki göstermektedir (35).

Tekli doymamış yağ asitleri, çoklu doymamış yağ asitleri, omega 3-6, bazı vitamin ve mineraller, flavonoidler gösterdikleri antiinflamatuvar etkileri sayesinde KRK oluşma riskini azaltmaktadır (10). Buna karşılık fazla miktarda enerji, karbonhidrat, protein, B12 vitamini, demir, doymuş ve trans yağ tüketimi ise inflamasyonu arttırdığı için KRK oluşumuna zemin hazırlamaktadır.

KRK oluşumunu engellemek için ızgara ve mangal gibi ısıyla direkt temas sağlayan pişirme yöntemlerinden uzak durmak, hayvansal protein tüketimini sınırlamak önerilmektedir (5).

KRK'den korunmak için ise balık, D vitamini, folat, kalsiyum, lif, sebze, meyve ve süt ürünleri açısından zengin bir diyet tüketimi tercih edilmelidir (10).

1.5.2. Ağırılık

KRK geliştirme riski normal kilolu bireylerle karşılaştırıldığında obez bireylerde %20-40 kat daha fazla olduğu görülmektedir (36). Cinsiyet farklılıkları göz önüne alındığında erkek obez bireylerde kadın obezlere göre daha fazla KRK riski olduğu görülmektedir. Her 5 kg'lık vücut ağırlığı artışının KRK riskini %4 oranında artırdığı bildirilmektedir (37). Boya göre vücut ağırlığını sınıflandırmak için bir gösterge olarak kabul edilen beden kütle indeksi (BKİ) ile kolorektal kanser riski arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir (37). BKİ'ye göre obez ve zayıf olarak sınıflandırılan bireylerde artmış KRK riski ve artmış mortalite oranları gözlenmiştir (38). BKİ'de her 1 birimlik (1 kg/m²) artış, KRK geliştirme riskinde %2-3 oranında bir artış ile ilişkilendirilmektedir (36). Obez erkeklerin KRK geliştirme riski, normal BKİ'ye sahip olan erkeklerden %50-70 oranında daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Kadınlarda ise normal BKİ'ye sahip olanlara göre obez kadınlarda KRK geliştirme riski %10-25 oranında daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte düşük vücut ağırlığı da KRK için kötü prognoz ve artmış mortalite oranları ile ilişkilendirilmektedir (38,39). Kolorektal kanserin ileri evrelerinde kaşeksi görülme riski zayıf bireylerde artmaktadır (38). Kanserle birlikte gelişen ağırlık kaybı, anti-tümör yanıtında ve bağışıklıkta bozulma ile ilişkilendirilmektedir (39). Dolayısıyla kansere özgü sağ kalımda azalma görülmektedir.

Obez bireylerde rektal kanserin distal kolon kanserinden, distal kolon kanserinin de proksimal kolon kanserinden daha sık görülmekte olduğu bildirilmektedir (36). Hem ağırlık kaybı hem de ağırlık kazanımı mortalite oranlarının artması ile ilişkilendirilmektedir (38). Pek çok çalışma KRK mortalitesi, genel mortalite ve hastalık nüksünü en aza indirmek adına, KRK tanısından önce ve sonra normal BKİ ile stabil ağırlığın korunmasını desteklemektedir (38, 39).

1.5.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), barsak mukozasındaki tekrarlayan inflamatuvar ataklarla karakterize bir rahatsızlıktır (27,40). İnflamasyon ve genetik kararsızlık sonucunda İBH kaynaklı KRK ortaya çıkmaktadır (40). Yapılan bir çalışmada İBH'li hastalarda KRK gelişme olasılığı genel popülasyona oranla 4,5 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (40). Ayrıca İBH hastalarının yaklaşık %15'inin KRK sebebiyle hayatını kaybettiği bildirilmiştir. İBH'li hastalarda görülen KRK insidansı 30 yıllık hastalık sürecinden sonra ise yaklaşık %18 artmaktadır (41). Aile öyküsü olan İBH hastalarında KRK oluşma riski 2-3 kat daha fazladır (41). Mukozal inflamasyonun neden olduğu kolit ilerleyen zamanlarda KRK oluşumuna neden olabilmektedir (27,42). Yapılan bir çalışmaya göre 35 yaşını geçen ülseratif kolit hastalarının KRK'ye yakalanma ihtimali %30'a kadar artabilmektedir (42).

İBH hastalarındaki displazi gelişme ihtimali, bu hasta grubunu KRK açısından riskli kılmaktadır (43). KRK'nin çoğunlukla displazi kaynaklı olduğu düşünüldüğü için KRK

taraması açısından İBH hastalarındaki ilk amaç displazi tanısını erken koyabilmektir (41). Aktif bir inflamasyon varlığı, displaziye teşhis etmek için önem taşımaktadır (27). Gelişen görüntüleme yöntemleri sayesinde İBH hastalarındaki displazik lezyonlar daha görülebilir hale gelmiştir (41).

1.5.4. Tip 2 Diyabet Hastalığı

Dünya çapında Diabetes Mellitus (DM) görülme sıklığı giderek artmaktadır (44-46). Diyabet hastalığının ciddi ve uzun süreli komplikasyonları bireylerin yaşam kalitesini azaltmaktadır (44). Aynı zamanda diyabet ve KRK arasındaki bazı ortak risk faktörleri (obezite, hareketsiz yaşam tarzı, batı temelli beslenme düzeni gibi) diyabetin KRK için nedensel bir ajan olabileceği teorisine yol açmaktadır (44,45).

Kronik insülin tedavisi, tip 2 diyabetli bireylerde artmış KRK riski ile ilişkilendirilmektedir (44). Epidemiyolojik verilere göre tip 2 diyabetli hastalar, genel popülasyona göre %27-30 oranında artmış KRK riskine sahiptir (44,47). İnsülin ile tedavi edilen diyabet hastalarında ise bu risk iki katına çıkmaktadır (44). Tip 2 diyabet hastaları, proksimal veya distal kolon kanserine yatkın hale gelmektedir (44,46). Rektal kanserde neoadjuvan kemoterapi tedavisi, diyabetik hastalarda diyabetik olmayan hastalara göre daha az etkili olduğu bildirilmiştir (44). Popülasyon temelli retrospektif bir kohort çalışmasında, tip 2 DM'nin KRK için risk faktörü olmasının ağırlıklı olarak erkekler üzerinde anlamlı olabileceği bildirilmiştir (46). Elli yaşın üzerindeki diyabetli hastalar, yüksek KRK riskine sahip oldukları konusunda bilgilendirilmeli ve insülin tedavisine başlamadan önce tarama kolonoskopisi önerilmelidir (44).

1.6. Kolorektal Kanserin Teşhisi

KRK teşhisi, hastanın semptomlarını, tarama ve görüntüleme sonuçlarının incelenmesi sonucunda konulmaktadır (26). KRK taramalarının yaygınlaştırılmasıyla birlikte artık hastalık ilerlemeden erken teşhis konulabilmektedir (26,48). Aynı zamanda

KRK taramaları sayesinde kanser oluşumu da engellenebilmektedir (48).

1.6.1. Kolorektal Kanserin Belirtileri

KRK'nin birçok belirtisi olabilmekle birlikte, çok azı ayırıcı tanı olarak özelleşmiştir (49). Hastalar genellikle abdominal ağrı, tuvalet alışkanlıklarındaki değişiklik, hematokezi kaynaklı rektal kanama, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi belirtilerle başvurumaktadırlar (10,26). Bunların dışında yorgunluk, soluk görünüm, nefes darlığı gibi anemi semptomları gözlemlenebilmektedir (26). Distal kolonda meydana gelen kanser, barsak tıkanıklığına neden olmaktadır (50). Rektal kanama en yaygın semptom olmakla birlikte, genellikle erken evredeki KRK'nin belirtisidir (49). KRK tanısı alan hastaların %20'lik kısmında, eş zamanlı olarak metastaz da gözlemlenmektedir (10). Metastatik hastalarda ise kaşeksi, tat kaybı, karaciğer hasarı, safra tıkanıklığı ve solunum sıkıntıları meydana gelebilmektedir (26). Karaciğer metastazında sarılık, sağ üst kadran ağrısı gibi belirtiler gözlemlenirken, akciğer metastazında dispne görülebilmektedir (10). Erken tanı KRK'de gözlemlenen en yaygın belirtiler rektal kanama, abdominal ağrı, anemi, ve tuvalet alışkanlığındaki değişikliktir (50). Erken evrede gözlemlenen belirtiler aynı zamanda hemoroid, irritabl barsak sendromu gibi başka hastalıklarda da gözlemlenebilmektedir (50). Bu yüzden özellikle genç hastalarda tanı daha geç konabilmektedir.

1.6.2. Kolorektal Kanseri Tarama ve Görüntüleme Yöntemleri

Günümüzde KRK tanısında farklı hassasiyetlere sahip birçok farklı test kullanılmaktadır (48). Bu testler sayesinde KRK erken evrede tespiti ile KRK'nin oluşumunun engellenmesi de sağlanabilmektedir. KRK taramaları, tanının yanı sıra tekrardan nüksün tespit edilmesini de içermektedir (51).

Kolonoskopi, KRK'nin tespitinde kullanılan en ideal tarama yöntemidir (26,48). Belirti gösteren hastalarda çoğunlukla kolonoskopi tercih edilmektedir (26). Kolonoskopi, tümör lokalizasyonu hakkında bilgi verir. Tespit

edilen polipler, kolonoskopi sırasında çıkartılabilmektedir (48). Tanı koymada ve teröpatik etki sağlamada kullanılabilen tek tarama yöntemi kolonoskopi (26).

Sigmoidoskopi kolonoskopiyle benzer bir yöntemdir (48). Esnek sigmoidoskopide 60 cm'lik ışıklı bir tüp aracılığı ile kolonoskopiden farklı olarak sadece rektumun ve distal kolonun görüntülenmesini sağlamaktadır (26,48). Sigmoidoskopinin temel eksikliği ise proksimal maligniteleri tespit edememesidir (48).

Gaitada gizli kan (GGK) testi ve Fekal İmmünolojik Hemoglobin Testi (FİT) testi non-invaziv erken tanı testleridir (48). Bu test sonuçları pozitif çıkan kişilere ise düzenli endoskopi önerilmektedir.

Kapsül endoskopinin kolorektal kanseri tespit etme oranı %74 olarak bildirilmiştir (26). Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği, kolonoskopi yapılamayan hastalara kapsül endoskopi yapılmasını önermektedir. Kapsül endoskopi, gastrointestinal sistemde (GİS) darlığın olduğu durumlarda kontrendikedir.

KRK'nin tanı ve evrelendirmesinde bilgisayarlı tomografi (BT) yaygın olarak kullanılmaktadır (51). BT, kolonun radyolojik olarak görüntülenmesini sağlamaktadır (15). BT ile tümörün lokalizasyonu, metastaz yapısı yapıp yapmadığı, komşu organların tutulumu gibi durumları tespit edilebilmektedir (51).

Bilgisayarlı kolonografi, KRK'nin tespitinde %96 oranında duyarlılığa sahip bir görüntüleme yöntemidir (26). Bilgisayarlı kolonografinin 10 mm'den büyük lezyonları tespit etme oranı %90 iken 6-9 mm boyutundaki lezyonları tespit etme yeteneği düşüktür (15,26). Bilgisayarlı kolonografi radyasyon miktarı ve maliyet gibi sebeplerden dolayı Avrupa'da tam olarak kabul görmemektedir. (26). Bilgisayarlı kolonografide anormallik tespit edilen hastalara düzenli olarak kolonoskopi çektirmesi önerilmektedir (15).

1.7. Kolorektal Kanser ve Malnütrisyon

Kanser hastaları, kanserin getirdiği fiziksel ve metabolik değişiklikler ve cerrahi, kemoterapi, radyoterapi gibi antikanser tedavilerin

etkilerinden dolayı malnütrisyon riski altındadır (52,53). Malnütrisyon hastalığın kötü prognozu ile ilişkilendirilmektedir (52). Kanser hastalarında ölümlerin %10-20'sinin malignitenin kendisinden ziyade malnütrisyon kaynaklı olduğu düşünülmektedir (53). Malnütrisyona neden olabilen kötü ve yetersiz beslenme uygulamaları, kanser hastalarında enfeksiyon ve mortalite oranlarıyla beraber tedavi yan etkilerinin görülme sıklığını da artırabilmektedir (52,53).

Beslenme müdahaleleri, kanser hastalarında vücut ağırlığı ve beslenme depolarını koruyarak yaşam kalitesini artırmak ve semptomlardan kurtulmak konusunda yardımcı olabilmektedir (52). Özellikle yetersiz beslenen KRK hastalarının genel sağlık durumları genellikle kötüye gitmektedir. Son evre KRK'li hastalarda tümörün metabolik hızının fazla olması nedeniyle %80 oranında malnütrisyon görülmektedir (54). Malnütrisyon geriatric popülasyonda gastrointestinal kanserlerde %30-85 aralığında yaygın görülen bir durumdur (55). Özellikle yaşlılarda malnütrisyon, mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle hastalarda beslenme riskinin doğru ve erken belirlenmesi, beslenme yetersizliği ve buna bağlı olarak gelişebilecek hastalıkların tanımlanması için önem taşımaktadır (52,53,55).

Serum albümin, prealbümin ve transferrin seviyeleri genellikle beslenme durumunu yansıtan önemli göstergeler olarak bilinmektedir (52,54). Bu göstergeler birçok kanser için malnütrisyon açısından kritik prognostik faktör olarak tanımlanmıştır (52). Beslenme durumunun iyileştirilmesi ile serum albümin ve prealbümin seviyeleri hızla artmaktadır (52,54). Yapılan bir çalışmada beslenme müdahaleleri ile kemoterapi alan KRK hastalarında serum albümin ve prealbümin seviyelerinin anlamlı bir şekilde arttığı bildirilmiştir (52). Kanser hastalarında ağırlık kaybını erken dönemde saptamak ve hastaya uygun bir beslenme yolu ve beslenme programını belirlemek oldukça önemlidir (53).

1.8. Kolorektal Kanser ve Kaşeksi

Kaşeksi, yağ kaybı olsun veya olmasın istemsiz kilo ve iskelet kas kütlesi kaybıyla karakterize pek çok etmenin etki ettiği bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (53). Kanseri kaşeksi, metastatik kanser hastalarının %50-80'inde görülen metabolik bir bozukluktur (56). Kaşeksi ile meydana gelen kayıplar çoğunlukla geleneksel beslenme müdahaleleri ile geri döndürülemez ve fonksiyon bozukluklarına yol açabilmektedir (53). Tümör ve kanser tedavisi sonucu oluşan azalmış besin alımı ve anormal metabolizma nedeniyle negatif protein ve enerji dengesi görülmektedir (56). Kanseri hastalarında metabolik anormalliklerin kötüye gitmesi ile azalmış besin alımının, kaşeksiye bağlı gelişen istemsiz ağırlık kaybına ve ağırlık kaybının da iskelet kas kaybına neden olduğu bilinmektedir (56,57). Kaşeksi ile gelişen düşük yaşam kalitesi, tedaviye toleransın zayıflaması ve tedavi yanıtının azalması sonucu ölüm kaçınılmaz olabilmektedir (56).

Kaşeksinin riski ve olumsuz yönde progresyonu kanserin tipine, kanserin evresine, inflamasyonun derecesine ve kanser tedavisine verilen yanıtla ilgili olarak değişmektedir (53). Kanseri kaşeksi; prekaşeksi, kaşeksi ve refrakter kaşeksi olmak üzere üç aşamaya ayrılmaktadır (56,58). Sınıflandırma son 6 aydaki ağırlık kaybı, BKİ ve üst orta kol kas alanına göre yapılmaktadır (58). Erken evrelerde kaşeksi potansiyel olarak geri dönüşlü olabilmektedir (56). Bozulmuş protein metabolizması kas kütlesi kaybına neden olabileceğinden ağırlık kaybından bağımsız olarak gerçekleşen kas kütlesi kaybı prekaşeksi evresinin teşhisi için potansiyel bir biyobelirteç olabilmektedir. Kaşeksi ve refrakter kaşeksi evreleri, kilo ve kas kaybının devamı ve BKİ'deki azalma derecesine göre sınıflandırılmaktadır.

Bazı kanser hastaları, prekaşeksiden kaşeksiye ve yaşamın sonuna doğru da refrakter kaşeksiye kadar kötü progresyon gösterebilmektedir (53). Hastalığın farklı evrelerinde hastaların ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde planlanmış kapsamlı bir beslenme

bakımı ile kaşeksinin olumsuz etkileri azaltılabilir veya hafifletilebilir.

1.9. Kolorektal Kanserin Tıbbi Beslenme Tedavisi

1.9.1. Oral Beslenme Desteği

GİS kanseri mevcut olan ve 70 yaş üzeri kişilerin üçte biri yetersiz beslenmektedir (59). Beslenme durumunun iyi olması, cerrahi operasyondan sonra toparlanmayı kolaylaştırmakla birlikte cerrahi sonrasında mortalite oranını da azaltmaktadır (60). İki haftadan daha uzun süre yetersiz oral alım sonucunda mortalite riski artmaktadır (61).

Yapılan son çalışmalara göre KRK'li hastaların yarısından fazlasında ameliyat öncesi dönemde kilo kaybı yaşanmaktadır (60). Yetersiz protein alımı ve kas kütlesi kaybıyla ortaya çıkan sarkopeni, KRK cerrahisi geçiren hastalarda komplikasyon oluşma riskini arttırmaktadır (60). KRK'de kaşeksi oluşma riski ise diğer GİS kanserlerine kıyasla daha düşük bir olasılıktır.

Cerrahi operasyonlardan sonraki dönemde oral alımın kesilmesine gerek olmadığı bildirilmiştir (61). Hastanın geçirdiği ameliyata ve tolerans düzeyine bağlı olarak oral alım sağlanmalıdır. GİS cerrahisi geçiren hastalara postoperatif dönemde normal gıda başlanabilmektedir. Kolon rezeksiyonu geçiren hastaların çoğunda, operasyon sonrası saatler içerisinde berrak sıvı tüketmelerinde herhangi bir sakınca olmadığı bildirilmiştir (61). Laparoskopik operasyonlardan sonra ise peristaltik hareketlerin ve barsak motilitesinin daha erken başlaması sebebiyle, erken oral alım açık ameliyata kıyasla daha kolay tolere edilebilmektedir.

1.9.2. Enteral Beslenme

Enteral beslenme, bağırsak fonksiyonları normal olan ancak beslenme ihtiyaçlarını normal diyet ile karşılayamayan hastalar için uygundur (62). Oral yoldan besleme her zaman birinci seçenek olarak kabul edilir (63). Oral beslenmenin mümkün olmadığı durumlarda tüple enteral olarak bağırsağı beslemek gereklidir. Enteral beslenme fizyolojik bir yoldur (64). Preoperatif, postoperatif ve kritik hastalar da dahil olmak üzere tüm yetersiz

beslenen hastalara beslenme desteği ve beslenme müdahalesi sağlamak için etkili bir yoldur. Hastanın beslenme durumu ve beslenme gereksinimleri değerlendirilerek enteral beslenme uygulanmasına ve enteral beslenme yoluna karar verilir (62).

Son yıllarda yapılan çalışmalar cerrahi geçirmiş hastalarda enteral beslenmenin parenteral beslenmeden daha iyi olduğunu desteklemektedir (54). Enteral beslenme bu hastaların beslenme, metabolik, immünolojik ve bağırsak bariyer fonksiyonlarını sürdürmesine yardımcı olur. Aynı zamanda parenteral beslenmeye kıyasla daha uygun fiyatlı, daha güvenilir ve fizyolojik bir alternatiftir.

Erken enteral beslenme, ameliyat sonrası ilk 24 saat içerisinde sıvı ve besin alımı ile tanımlanmaktadır (54,64). Hastaların erken enteral beslenmeyi iyi tolere ettiği ve hastanede kalış süresini azalttığı bildirilmiştir. İnce bağırsağın hareketleri ameliyat sonrası ilk 6-12 saat içinde düzelmeye başlamaktadır (54). Erken enteral beslenme desteği GİS'in hem anatomik hem de fizyolojik bütünlüğü olumlu yönde etkiler (64). Enerji ve protein alımı iyileştirilebilir, barsak mukozal bariyer fonksiyonları devam ettirilebilir ve cerrahi sonrası olumsuz metabolik yanıtın etkisi azaltılabilir (54).

Cerrahi sonrası KRK hastalarının %70'inden fazlası tarafından erken enteral beslenmenin tolere edilebildiği bilinmektedir (54). Erken enteral beslenme cerrahi geçirmiş KRK hastalarında iyileşme süresinin azalması, hastanede kalış süresinin kısılması ve beslenme durumunun iyileştirilmesi ile ilişkilendirilmiştir (54,64). Bir meta analiz çalışmasında KRK cerrahisinden sonra hastalara erken enteral beslenme uygulanmasının geleneksel beslenme müdahalelerine kıyasla serum albümin ve serum prealbumin seviyelerini olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (54). Hastaların ameliyat sonrası hastanede kalış sürelerinde ve gastrointestinal fonksiyonlarının düzelmesi konusunda da olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu olumlu sonuçlar özellikle kolon kanserli hastalarda gözlenmiştir. Rektal

kanser hastalarında erken enteral beslenme ile geleneksel beslenme müdahaleleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

1.9.3. Parenteral Beslenme

Hastaların oral veya tüple beslenmesinin mümkün olmadığı durumlarda besinlerin intravenöz olarak hastaya verilmesi tekniğine parenteral beslenme denir. Bu tedavi oldukça zahmetli ve pahalı bir yöntemdir (65). Hastaların beslenmesi için daha güvenli ve daha fizyolojik olmasından dolayı her zaman öncelikli olarak oral ve enteral beslenme tercih edilir (66). Ancak oral/enteral yol ile yeterli besin sağlanamadığı durumlarda ve GİS'in kısa, sızıntılı, tıkalı veya işlevsiz olduğu durumlarda parenteral beslenme kullanılmaktadır (65,66).

Parenteral beslenme oral veya enteral beslenmenin yanında destek olarak veya tek başına besin formu olarak uygulanabilir (66). KRK cerrahisi sonrası komplikasyonları önlemek adına immünonütrisyון kullanılması önerilmektedir (67). İmmünonütrisyון genellikle arginin, omega-3 yağ asidi, glutamin, RNA vb. içermektedir. Glutamin plazma ve hücrelerde en çok bulunan antiinflamatuvar etkili bir aminoasittir (68). Glutamin antiinflamatuvar etkisini bağırsak mukozal glutatyon düzeyini artırarak ve bu yolak üzerinden de serbest radikallerin azalmasına yardımcı olarak gerçekleştirir (67,68). Omega-3 yağ asidi proinflamatuvar ve oksidatif hasarı azaltabilme özelliğine sahiptir. Arginin ilk savunma hattı olan doğuştan gelen bağışıklığın elemanlarını üretebilmek için substrat görevi görmektedir (67). Postoperatif KRK hastalarında glutamin dipeptit takviyeli parenteral beslenmenin bağışıklık fonksiyonunu ve nitrojen dengesini olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir (68).

1.10. Kolorektal Kanserde Alternatif Tedavi Yöntemleri

KRK vakalarının %70-90'ının tüketilen diyetle ilgili olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (69). Fitokimyasallar, göstermiş oldukları antikanser etki sebebiyle gittikçe yaygın bir hale gelmektedir (70). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ise fitokimyasalların KRK'yi

önlemede etkili olduğu bulunmuştur (69). Fitokimyasallar meyve, sebze, baharat gibi besinlerde bulunan; hastalıkların önlenmesini sağlayan, besleyici olmayan bileşiklerdir. Meyve ve sebze tüketiminin farklı türdeki tümörlere karşı da sağlığı geliştirmede etkili olduğu bildirilmiştir. Medikal bitkilerin içerdiği kimyasallar, kansere karşı etkili olacak yeni kimyasalların keşfi için önem taşımaktadır (70).

Allium sativum, kolon kanserinin de içerisinde bulunduğu çeşitli kanser türlerinin oluşum riskini azaltmaktadır (70). *A. sativum*'un ezilmesiyle birlikte Allisin-1, enzimatik bir reaksiyonla Allisin-2'ye dönüşmektedir. Allisin ise malign hücrelerin proliferasyonunu baskılamaktadır.

Curcuma longa, zerdaçal olarak da bilinen bir bitkidir (70). Kolon kanserine karşı antikanser bir etki göstermektedir. *C. longa*'nın etanolik özütüyle yapılan bir çalışmada HT-29, HCT15, DLD1 ve HCT116 KRK hücre hatlarında doza ve zamana bağımlı olarak sitotoksik etki gösterdiği ve büyümeyi baskıladığı bulunmuştur (71). Kurkumin ise zerdeçalın başlıca bileşenidir (69). Kurkuminin tedavisi sonucunda SW-620 kolon kanseri hücre hattında lizozomal yolak aktivasyonu ile otofajik hücre ölümü gözlenmiştir.

Artemisia absinthium L. (Pelinotu), papatyagiller familyasına ait bir bitkidir (70). Kuersetin de bu bitkinin bir bileşenidir. Kuersetin bal, brokoli, çay, domates, elma, limon ve çilekte de bol miktarda bulunmaktadır (69). Apoptozu ve otofajiyi arttırıp hücre proliferasyonunu baskılayarak KRK'de büyümeyi engellemektedir. Safran ve kuersetinle KRK hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada hücreler üzerinde toksik etki olduğu gözlemlenmiştir (70). Kurkumin ve kuersetin kombine tedavisinin ise AAP hastalarındaki adenematöz poliplerin sayısını azalttığı ve boyutlarını küçülttüğü bulunmuştur (69).

Papatyagiller familyasına ait diğer bir bitki olan *Artemisia sieversiana*'nın toprak üstü kısımlarında bulunan artemisinin, düşük biyoaktivitesine rağmen KRK hücrelerinin de içerisinde olduğu 55 çeşit kanser hücre

hattında sitotoksik ve apoptojenik etki göstermiştir (71).

Epigallokateşin gallat (EGKG) yeşil çayın etken maddesi olmakla beraber ceviz, elma kabuğu, erik, fındık ve soğanda da eser miktarda bulunmaktadır (69). EGKG, Çeşitli hücre yolakları uyararak ve hücre proliferasyonunu baskılayarak KRK hücre modelleri üzerinde kanser karşıtı bir etki göstermiştir.

Glycyrrhiza glabra (Meyan), vahşi bir bitkidir (70). *Glycyrrhiza glabra* kökü ekstresi HT-29 kolon kanseri hücrelerinde apoptozisi indükleyerek kolon kanseri tedavisinde olumlu bir etki sağlamıştır.

Olea europae, zeytin bitkisi olarak tanınmaktadır (70). *Olea europaea* var. *Sylvestris* (Delice otu), yabani bir zeytin ağacı türüdür (71). Yapılan çalışmalarda zeytinyağında bulunan pinoresinolün kolon kanseri üzerinde antikanser etki gösterdiği bulunmuştur (70). *Olea europaea* var. *Sylvestris* uygulaması sonucunda ise HCT116 hücre hattında kaspaz bağımlı apoptozun indüklendiği ve bu sayede seçici sitotoksik etki oluşturduğu bildirilmiştir (71).

Nigella sativa (Çörekotu) bitkisi, KRK hücrelerinde hücre büyümesini baskılayıp, apoptozisi arttırırken; *Achillea wilhelmsii* bitkisinin metanolik özütü de HT-20 kolon kanseri hücre hattı üzerinde sitotoksik bir etki göstermiştir (70).

SONUÇ VE ÖNERİLER

KRK'nin dünya genelinde en sık görülen üçüncü kanserdir. Son yıllarda görülme sıklığı giderek artmaktadır. Batı tipi beslenme alışkanlıkları, obezite, fiziksel inaktivite gibi yaşam tarzını etkileyen risk faktörlerinin KRK gelişimine etkisi olduğu bilinmektedir. KRK'nin gelişiminde beslenmenin rolü büyüktür. Bireylerin yaşam tarzı alışkanlıkları KRK gelişimini tetiklemektedir. Yüksek oranda kırmızı et/işlenmiş et ve fazla miktarda doymuş yağ ve tuz tüketimiyle karakterize Batı diyeti tarzı beslenme alışkanlıkları KRK için risk faktörü olarak bilinmektedir. Besinlerin türü ve miktarı, pişirilme yöntemleri KRK'den korunmada oldukça önemlidir. KRK'den

korunmak için Akdeniz diyeti önerilmektedir. Günlük en az 5 porsiyon meyve ve sebze tüketimi, haftada en az 150 dakika egzersiz yaparak fiziksel aktiviteyi artırmak önerilmektedir. KRK'den korunmak için günlük 21-38 gram lif tüketilmelidir. Kırmızı et tüketimi haftada 150 gram ile sınırlandırılmalıdır. Omega-3 yağ asitleri açısından zengin olmasından dolayı haftada en az iki kere balık tüketilmelidir. Pişirme yöntemleri olarak kızartma ve kavurmadan kaçınılmalı; ızgara, fırın, haşlama, buğulama yöntemleri tercih edilmelidir. Izgara ve mangal yöntemlerinde de ısıyla direkt temas edilmemesine arada en az 15 cm olmasına dikkat edilmelidir. Günlük 10 gram ve fazlası alkol tüketimi KRK riskini artırdığı için sınırlandırılmalıdır. Diyetle birlikte günlük gereksinim kadar folik asit tüketiminin KRK'ye karşı koruyucu etkisi olmasına rağmen supplement olarak alınan folik asit (1000 µg/gün) KRK için risk faktörü olmaktadır. Diyetle birlikte alınan beta-karoten, C ve E vitamininin özellikle distal kolon kanserine karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. Serum D vitamini seviyesinin 75-100 nmol/L arasında tutulmasının KRK'yi önlemede etkili olduğu bilinmektedir. Bazı aromatik bitkiler, içerdikleri çeşitli fitokimyasal bileşenler sayesinde KRK'de alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. Fitokimyasalların KRK hücrelerindeki apoptozisi ve otofajiyi arttırdığı, hücre proliferasyonunu baskıladığı çalışmalarda ortaya konmuş olsa da tıbbi bitkilerin KRK'yi önlemede ve tedavideki etkisinin artması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1.Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. J Epidemiol Glob Health. 2019;9(4):217.
- 2.Winawer SJ. The History of Colorectal Cancer Screening: A Personal Perspective. Dig Dis Sci. 2015;60(3):596–608.
- 3.Vipperla K, O'Keefe SJ. Diet, microbiota, and dysbiosis: a 'recipe' for colorectal cancer. Food Funct. 2016;7(4):1731–40.

- 4.Lech G, Slotwiński R, Słodkowski M, Krasnołębski IW. Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: Recent therapeutic advances. World J Gastroenterol. 2016;22(5):1745–55.
- 5.Yang J, Yu J. The association of diet, gut microbiota and colorectal cancer: what we eat may imply what we get. Protein Cell. 2018;9(5):474–87.
- 6.Steck SE, Murphy EA. Dietary patterns and cancer risk. Nat Rev Cancer. 2020;20(2):125–38.
7. Baena R, Salinas P. Diet and colorectal cancer. Maturitas. 2015;80(3):258–64.
- 8.Hadjipetrou A, Anyfantakis D, Galanakis CG, Kastanakis M, Kastanakis S. Colorectal cancer, screening and primary care: A mini literature review. World J Gastroenterol. 2017;23(33):6049–58.
- 9.Mehta RS, Nishihara R, Cao Y, Song M, Mima K, Qian ZR, et al. Association of Dietary Patterns With Risk of Colorectal Cancer Subtypes Classified by *Fusobacterium nucleatum* in Tumor Tissue. JAMA Oncol. 2017;3(7):921.
- 10.Thanikachalam K, Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. Nutrients. 2019;11(1):164.
- 11.Sharma I, Zhu Y, Woodrow JR, Mulay S, Parfrey PS, Mclaughlin JR, et al. Inflammatory diet and risk for colorectal cancer: A population-based case-control study in Newfoundland, Canada. Nutrition. 2017;42:69–74.
- 12.Konstantinov SR. Diet, microbiome, and colorectal cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2017;31(6):675–81.
- 13.Tabung FK, Liu L, Wang W, Fung TT, Wu K, Smith-Warner SA, et al. Association of dietary inflammatory potential with colorectal cancer risk in men and women. JAMA Oncol. 2018;4(3):366–73.
- 14.Lucas C, Barnich N, Nguyen HTT. Microbiota, Inflammation and

- Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1310.
15. Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging.* 2016;11:967–76.
16. World Health Organization. GLOBOCAN 2020 Colorectal Cancer [Internet]. The Global Cancer Observatory; c2321 [cited 2021 May 23]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf
17. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(3):177–93.
18. Dwyer AJ, Murphy CC, Boland CR, Garcia R, Hampel H, Limburg P, et al. A Summary of the Fight Colorectal Cancer Working Meeting: Exploring Risk Factors and Etiology of Sporadic Early-Age Onset Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2019;157(2):280–8.
19. Murphy N, Campbell PT, Gunter MJ. Unraveling the Etiology of Early-Onset Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(5):505–506.
20. Murphy N, Moreno V, Hughes DJ, Vodicka L, Vodicka P, Aglago EK, et al. Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility. *Mol Aspects Med.* 2019;69:2–9.
21. Rattray NJW, Charkoftaki G, Rattray Z, Hansen JE, Vasiliou V, Johnson CH. Environmental Influences in the Etiology of Colorectal Cancer: the Premise of Metabolomics. *Curr Pharmacol Reports.* 2017;3(3):114–25.
22. Janney A, Powrie F, Mann EH. Host-microbiota maladaptation in colorectal cancer. *Nature.* 2020;585(7826):509–17.
23. Saus E, Iraola-Guzmán S, Willis JR, Brunet-Vega A, Gabaldón T. Microbiome and colorectal cancer: Roles in carcinogenesis and clinical potential. *Mol Aspects Med.* 2019;69:93–106.
24. Pandey A, Shen C, Man SM. Inflammasomes in Colitis and Colorectal Cancer: Mechanism of Action and Therapies. *Yale J Biol Med.* 2019;92(3):481–98.
25. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodríguez Yoldi M. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2017;18(1):197.
26. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1(1):15065.
27. Dulai PS, Sandborn WJ, Gupta S. Colorectal Cancer and Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease: A Review of Disease Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Cancer Prev Res.* 2016;9(12):887–94.
28. Ma H, Brosens LAA, Offerhaus GJA, Giardiello FM, de Leng WWJ, Montgomery EA. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. *Pathology.* 2018;50(1):49–59.
29. Tauriello DVF, Calon A, Lonardo E, Batlle E. Determinants of metastatic competency in colorectal cancer. *Mol Oncol.* 2017;11(1):97–119.
30. Pretzsch E, Bösch F, Neumann J, Ganschow P, Bazhin A, Guba M, et al. Mechanisms of Metastasis in Colorectal Cancer and Metastatic Organotropism: Hematogenous versus Peritoneal Spread. *J Oncol.* 2019;2019: 7407190.
31. Bhullar DS, Barriuso J, Mullamitha S, Saunders MP, O'Dwyer ST, Aziz O. Biomarker concordance between primary colorectal cancer and its metastases. *EBioMedicine.* 2019;40:363–74.
32. Robinson JR, Newcomb PA, Hardikar S, Cohen SA, Phipps AI. Stage IV colorectal cancer primary site and

- patterns of distant metastasis. *Cancer Epidemiol* 2017;48:92–5.
33. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, Foods, and Colorectal Cancer Prevention. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1244-1260.e16.
34. Farinetti A, Zurlo V, Manenti A, Coppi F, Mattioli AV. Mediterranean diet and colorectal cancer: A systematic review. *Nutrition*. 2017;43–44:83–8.
35. Cui WQ, Wang ST, Pan D, Chang B, Sang LX. Caffeine and its main targets of colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2020;12(2):149–72.
36. Jochem C, Leitzmann M. Obesity and Colorectal Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2016;208:17–41.
37. Schlesinger S, Lieb W, Koch M, Fedirko V, Dahm CC, Pischon T, et al. Body weight gain and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obes Rev*. 2015;16(7):607–19.
38. Jaspan V, Lin K, Popov V. The impact of anthropometric parameters on colorectal cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;159:103232.
39. 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.
40. Du L, Kim JJ, Shen J, Chen B, Dai N. KRAS and TP53 mutations in inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(13):22175–86.
41. Clarke WT, Feuerstein JD. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: Practice guidelines and recent developments. *World J Gastroenterol*. 2019;25(30):4148–57.
42. Nadeem MS, Kumar V, Al-Abbasi FA, Kamal MA, Anwar F. Risk of colorectal cancer in inflammatory bowel diseases. *Semin Cancer Biol*. 2020;64:51–60.
43. Pulusu SSR, Lawrance IC. Dysplasia and colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(8):711–22.
44. Giouleme O, Diamantidis MD, Katsaros MG. Is diabetes a causal agent for colorectal cancer? Pathophysiological and molecular mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2011;17(4):444.
45. Acevedo A, Diaz Y, Perez CM, Garau M, Baron J, Cruz-Correa M. Diabetes mellitus and colorectal neoplasia. *J Cancer Ther*. 2012;3(6A):859–65.
46. Limburg PJ, Vierkant RA, Fredericksen ZS, Leibson CL, Rizza RA, Gupta AK, et al. Clinically Confirmed Type 2 Diabetes Mellitus and Colorectal Cancer Risk: A Population-Based, Retrospective Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1872–9.
47. González N, Prieto I, del Puerto-Nevado L, Portal-Nuñez S, Ardura JA, Corton M, et al. 2017 update on the relationship between diabetes and colorectal cancer: epidemiology, potential molecular mechanisms and therapeutic implications. *Oncotarget*. 2017;8(11):18456–85.
48. Das V, Kalita J, Pal M. Predictive and prognostic biomarkers in colorectal cancer: A systematic review of recent advances and challenges. *Biomed Pharmacother*. 2017;87:8–19.
49. John SKP, George S, Primrose JN, Fozard JBJ. Symptoms and signs in patients with colorectal cancer. *Color Dis*. 2011;13(1):17–25.
50. Patel SG, Ahnen DJ. Colorectal Cancer in the Young. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(4):15.
51. Nasser Y, Langenfeld SJ. Imaging for Colorectal Cancer. *Surg Clin North Am*. 2017;97(3):503–13.

52. Lin JX, Chen XW, Chen ZH, Huang XY, Yang JJ, Xing YF, et al. A multidisciplinary team approach for nutritional interventions conducted by specialist nurses in patients with advanced colorectal cancer undergoing chemotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(26):e7373.
53. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr*. 2017;36(5):1187–96.
54. Yang F, Wei L, Huo X, Ding Y, Zhou X, Liu D. Effects of early postoperative enteral nutrition versus usual care on serum albumin, prealbumin, transferrin, time to first flatus and postoperative hospital stay for patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Contemp Nurse*. 2018;54(6):561–77.
55. Namal E. The Effect Of Chemotherapy On Malnutrition In Geriatric Group With Metastatic Colorectal Cancer. *South Clin Istanbul Eurasia*. 2018;29(4):280–4.
56. Kurk SA, Stellato RK, Peeters PHM, Dorresteijn B, Jourdan M, Oskam MJ, et al. Trajectory of body mass and skeletal muscle indices and disease progression in metastatic colorectal cancer patients. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(6):1395–403.
57. Thoresen L, Frykholm G, Lydersen S, Ulveland H, Baracos V, Prado CMM, et al. Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. *Clin Nutr*. 2013;32(1):65–72.
58. Wiegert EVM, de Oliveira LC, Lima LC, Chaves GV, da Mota e Silva Lopes MS, et al. New Cancer Cachexia Staging System for Use in Clinical Practice. *Nutrition*. 2021;111271.
59. Ghignone F, Hernandez P, Mahmoud NN, Ugolini G. Functional recovery in senior adults undergoing surgery for colorectal cancer: Assessment tools and strategies to preserve functional status. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(3):387–93.
60. Bruns ERJ, Argillander TE, Van Den Heuvel B, Buskens CJ, Van Duijvendijk P, Winkels RM, et al. Oral Nutrition as a Form of Pre-Operative Enhancement in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19(1):1–10.
61. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation. *Clin Nutr*. 2006;25(2):224–44.
62. Ojo O, Brooke J. Recent Advances in Enteral Nutrition. *Nutrients*. 2016;8(11):709.
63. Howard P, Jonkers-Schuitema C, Furniss L, Kyle U, Muehlebach S, Ödlund-Olin A, et al. Managing the Patient Journey through Enteral Nutritional Care. *Clin Nutr*. 2006;25(2):187–95.
64. Reddy BR. Enteral Nutrition: Whom, Why, When, What and Where to Feed? *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2015;82:53–9.
65. Bozzetti F. Parenteral nutrition. *Nutrition*. 2019;66:101–7.
66. Inayet N, Neild P. Parenteral nutrition. *J R Coll Physicians Edinb*. 2015;45(1):45–8.
67. Xu J, Sun X, Xin Q, Cheng Y, Zhan Z, Zhang J, Wu J. Effect of immunonutrition on colorectal cancer patients undergoing surgery: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(3):273–83.
68. Jing-Xiang S, Xiao-Huang T, Lie W, Chen-Jing L. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition in

- patients with colorectal cancer. *Clin Nutr Suppl.* 2004;1(1):49–53.
69. Afrin S, Giampieri F, Gasparrini M, Forbes-Hernández TY, Cianciosi D, Reboledo-Rodriguez P, et al. Dietary phytochemicals in colorectal cancer prevention and treatment: A focus on the molecular mechanisms involved. *Biotechnol Adv.* 2020;38:107322.
70. Kooti W, Servatyari K, Behzadifar M, Asadi-Samani M, Sadeghi F, Nouri B, et al. Effective Medicinal Plant in Cancer Treatment, Part 2: Review Study. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2017;22(4):982–95.
71. Benarba B, Pandiella A. Colorectal cancer and medicinal plants: Principle findings from recent studies. *Biomed Pharmacother.* 2018;107:408–23.