



Derleme/Review

Süt Ürünleri Tüketiminin Kolorektal Kansere Üzerine Etkisi

The Effect of Dairy Consumption on Colorectal Cancer

Melike CİNİVİZ¹, Lütfiye YILMAZ ERSAN²

¹Gıda Yük. Müh., Bursa Uludağ Üniversitesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, BURSA, TÜRKİYE-ORCID ID: 0000-0001-6089-1659

²Prof. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, BURSA, TÜRKİYE- ORCID ID: 0000-0001-9588-6200

*:Yazışmalardan sorumlu yazar /Corresponding author, lutfiyey@uludag.edu.tr

Geliş Tarihi:28.08.2020

Kabul Tarihi:27.01.2021

Özet

Amaç: Kansere, insanlık tarihinde bilinen en eski hastalıklardan biridir. Kolon kanserinin önlenmesi ve tedavisine yönelik son yaklaşımlar, beslenme ve kemoprevensiyon uygulamalarını içermektedir. Fonksiyonel gıdalar olarak sınıflandırılan fermente süt ürünleri bir çok hastalığın önlenmesi ve tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Beslenmede zorunlu olarak tüketilmesi gereken gıdalar arasında yer alan süt ürünlerinin biyolojik yararları, yapısında yer alan bileşiklerden kaynaklanmaktadır. Süt ürünlerinin içerdiği kalsiyum, bütirik asit, linoleik asit, sfingomyelin ve probiyotikler gibi koruyucu ögeler ile kanser oluşum riskini azaltabildikleri çalışmalarda ortaya koyulmuştur. Fermente süt ürünleri ile ilgili çeşitli çalışmalarda, tümör hücrelerinin gelişimini önleyebildikleri ve mutajen spektrumunu azaltabildikleri bildirilmektedir. Ayrıca meta analizleri, süt ürünleri tüketimi ve kolorektal kanser arasında ters bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Bu derlemede, süt ürünleri tüketimi ile kolorektal kanser arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Süt ürünleri, Kolorektal Kansere

Abstract

Objective: Cancer is one of the oldest known diseases in human history. Recent approaches to the prevention and treatment of colon cancer include nutrition and chemoprevention practices. Fermented milk products classified as functional foods have an importance in the prevention and treatment of many diseases. Biological benefits of dairy products, which are among the foods that must be consumed in nutrition, are caused by their compounds. Studies have shown that the dairy products can reduce the risk of cancer formation with protective components such as; calcium, butyric acid, linoleic acid, sphingomyelin and probiotics. Various studies on fermented dairy products have reported to inhibit the growth of some tumors cells and to reduce a broad spectrum of mutagens. In addition, meta-analysis shows an inverse correlation between dairy consumption and colorectal cancer. In this review, it is aimed to examine the relationship between dairy consumption and the colorectal cancer.

Keywords: Dairy Products, Colorectal Cancer

1. Giriş

Kanser, insanlık tarihi kadar eski bir hastalık olup hakkında bilinen en eski tarihi kayıtların MÖ 3000 yılına kadar uzandığı ve Mısır papirüslerinde dahi kanserden bahsedildiği bildirilmektedir. Kanser kelimesi köken olarak Latince yengeç anlamına gelen “cancer” veya “carcinus” kelimelerinden türetilmiştir. Tümör terimi ilk defa, MÖ 3.

yüzyılda tümörün etrafındaki şişmiş damarları yengecin bacaklarına benzeten Hipokrat tarafından kullanılmıştır. Yunan Doktor Galen ise şişme anlamına gelen “oncos” terimini kullanmıştır. Onkoloji, eski Yunanca’da “onkos” ve “logos” sözcüklerinden türemiş olup “Tümör Bilimi” anlamına gelmektedir (Atıcı 2007, Baykara 2016, Rennert 2020).

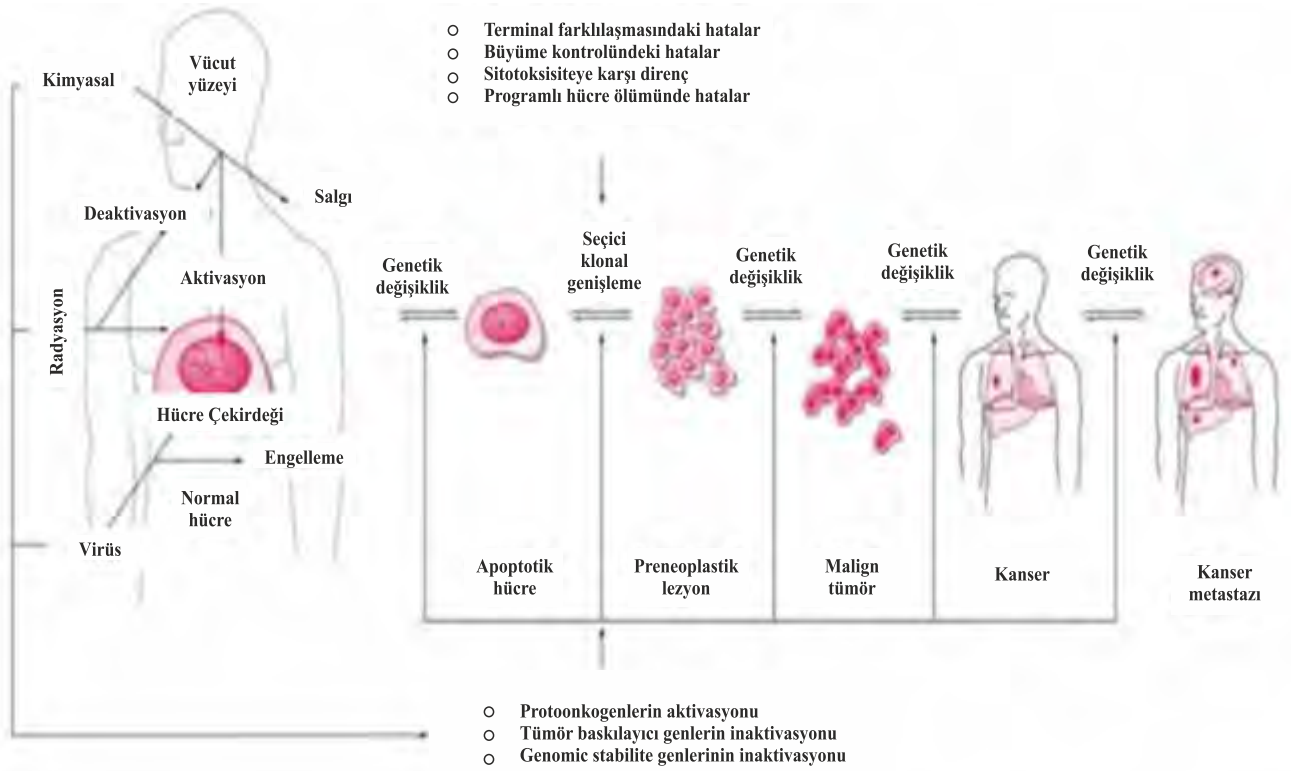
Çizelge 1- Normal ve kanser hücreleri arasındaki farklar (Golemis ve ark. 2018).

<i>Normal Hücre</i>	<i>Kanserli Hücre</i>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hücrenin dış membranına dışarıdan gelen sinyal hücre içerisine girip nükleusa aktarılır ➤ Hücre yeterli besin ve gelişim için uygun ortam olup olmadığını kontrol eder ve uygun şartlarda gelişime başlar ➤ Sağlıklı hücreler en verimli şekilde besin ögesini kullanabilirler ➤ Planlı hücre bölünme ve büyümesi gerçekleşir ➤ Birbirlerine teması durumunda inhibisyon (temasa bağlı büyümenin durması) gerçekleşerek büyüme engelenir ➤ DNA ya da hücrenin organellerinden birinde hasar olması durumunda hücreler büyümeyi ve bölünmeyi durdurarak tamir edilmek üzere G0 fazına geçerler ➤ Hücre burada gerekli düzenlemeler ile tamir edilirse tekrar dolaşıma girer ve yaşamına devam eder ➤ Tamir edilemeyecek olduğunda, apoptoz adı verilen mekanizma ile programlı ölüme gönderilir ya da immün sisteme ait hücreler hasarlı hücreyi yok eder <ul style="list-style-type: none"> ➤ Normal hücreler belli bir yüzeye tutunarak büyürler ve yaşayabilirler 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hücre yüzeyindeki reseptörler daha sık sinyal alır ➤ Kontrolsüz şekilde bölünmeyi sağlayan kendi sinyal sistemleri vardır ➤ Yakınındaki hücreye teması sonrası bölünmeyi durduramaz, büyümeye devam eder ➤ Kanser hücreleri sadece glikolizden gelen glikozu kullanabilirler ve şekeri normal hücrelere oranla yaklaşık 100 kat fazla olarak kandan alıp, laktat üreterek enerji sağlarlar (Warburg etkisi) ➤ Gerekli besin ve oksijeni almak üzere çevrelerindeki stromayı etkileyerek yeni damar yolu sistemleri oluşturabilirler (neo-vaskülarizasyon) ➤ Yetersiz oksijen, yetersiz besin ögesi gibi zorlu koşullara karşı göstermiş olduğu direnç sayesinde zamanla bu koşulları kendi lehine çevirerek yaşama tutunurlar ➤ Telomerlerini sabitleyerek veya telomeraz aktivitesini koruyarak sonsuz şekilde bölünme gerçekleştirirler ➤ Dolaşım sistemine girerek en uzak noktadaki yere dahi hareket edebilirler ve yeni bir kanserleşmeyi başlatabilirler (metastaz) ➤ Apoptozu durdurabilirler ➤ Genetik ve epigenetik olarak stabil durumu koruyamazlar ➤ Herhangi bir yere tutunmadan yaşayabilir ve bölünebilirler

Kontrolsüz ve anormal büyümeye sahip hücreler şeklinde ortaya çıkan kanser, genetik ve epigenetik faktörlerin (mikrobiyal enfeksiyonlar, kimyasal karsinojenler ve hormonal bozukluklar) etkin olduğu kompleks bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Pecorino 2012, Gürel ve ark. 2016). Metabolizmada hücre büyüme ve bölünmesini kontrol eden anormal bir gende mutasyon ya da aktivasyon oluşumu ile başlamaktadır (Kıray ve Karıptaş 2015). Somatik mutasyonların birikiminden dolayı, genlerin ve sinyal yollarının moleküler fonksiyonlarının etkilenmesi sonucunda hücreler kontrolsüz biçimde çoğalmaktadır. Normalde, vücutta oluşan

bu anormal hücrelerin çoğu bağırsak ve dolaşım sisteminde özellikle immün sistem hücreleri gibi normal hücreler tarafından yok edilmekte ve kanser gelişimi engellenmektedir. Normal ve kanserli hücreler arasındaki dengesiz ilişki karsinojen ve mutajenlerin maruziyeti oranında kanserli hücreler lehine olmaktadır (Çizelge 1) (Golemis ve ark. 2018).

Mutajenik ya da karsinojenik bileşikler bağırsak sisteminde bulunan zararlı mikroorganizmalar tarafından üretilebildiği gibi dışarıdan beslenme ve solunum yolu ile de vücuda alınabilmektedir (Şekil 1) (Golemis ve ark. 2018).



Şekil 1. Karsinogenezin aşamaları (Golemis ve ark. 2018).

Hücrelerin bölünmesi ve kontrolü, genlerin kontrolünde olduğundan ve genetik materyali etkilediğinden kanser temel olarak genlerle ilişkili genetik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Kromozomlar üzerinde sıkıca paketlenmiş genler, fiziksel yada kimyasal değişimler ile hücrenin işlevini etkileyebilmektedir. Gende meydana gelen hasara bağlı olarak DNA tamir mekanizması, genin işlevini yeniden kazandırmada her zaman başarılı olamamaktadır (Baykara 2016, Blackadar 2016). Kanser oluşumunda en büyük role sahip olan genler, “onkogenler”, “tümör baskılayıcı genler” ve “DNA tamir genleri” dir. Hücre büyümesini ve farklılaşmasını sağlayan, normal genler olan proto-onkogenler; mutasyonlar, gen duplikasyonları ve kromozal yeniden düzenlemeler nedeniyle etkin hale geçip onkogen haline dönüşebilmektedirler. Hücre bölünmesini kontrol eden, hasar durumunda DNA onarımını başlatan, onarım girişiminin başarısız olması durumunda apoptozu tetikleyen gruplara ise tümör baskılayıcı genler (örneğin, TP53 geni) denir. Delesyonlar, nokta mutasyonları, epigenetik susturmalar, kromozomların düzgün ayrılabilmesi ve mitotik rekombinasyonlar tümör baskılayıcı genin işlevini kaybetmesine yol açarak hücre döngüsündeki kontrolün kaybolmasına ve sonuç olarak karsinogeneze neden olabilmektedir. Bir diğer önemli gen grubu ise, hasarlı DNA’yı tamir etmek üzere gerekli proteinleri o bölgeye çekerek genin işlevinin yeniden kazanılmasını sağlayan DNA tamir genleridir. DNA tamir genlerinin bir diğer önemli işlevi ise onarımın başarısız olması durumunda, hücrenin apoptotik veya nekrotik yolağının yok edilmesini sağlamaktır. Ancak bu önemli gen grubundaki işlev kayıpları hücrenin kanserleşmesinde sıklıkla karşılaşılan bir problemdir. En çok bilinen DNA tamir genlerinden birinin, işlevinin bozulması nedeniyle meme kanserinin oluşmasına yol açan BRCA (meme kanseri) geni olduğu bildirilmiştir (Baykara 2016,

Blackadar 2016).

Kanserin ilk oluştuğu doku, ayırt edici özelliklerini belirlemektedir. Kanser, yaklaşık olarak %85 oranında epitel hücrelerinde ortaya çıkmakta ve karsinoma olarak adlandırılmaktadır. Kas ve kemik dokusu gibi mezoderm hücre kökenli kanserler “sarkoma” ve meme dokusu gibi glandüler doku kanserleri ise “adenokarsinoma” olarak adlandırılmaktadır. Kanser tek bir organda görülebildiği gibi farklı organlara da yayılarak etki etmektedir. Bugüne kadar 100’den fazla kanser türü sınıflandırılmıştır (Pecorino 2012, Fitzmaurice ve ark. 2015, Pavlopoulou ve ark. 2015).

2.Kolorektal Kanser (KRK)

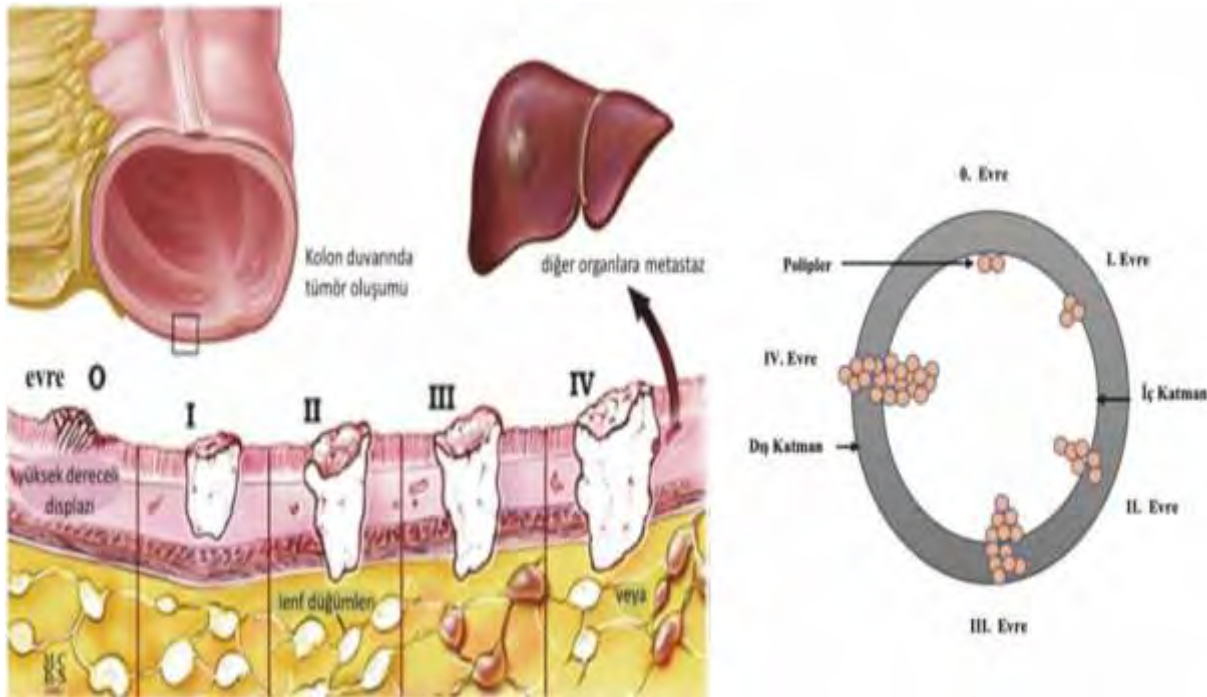
Kalın bağırsak (bağırsağın ilk 150 cm’i kolon) ya da kalın bağırsağın son 15-20 cm’lik bölümü olan rektumda görülen iki tür kanseri ifade etmek için “Kolorektal kanser” ifadesi kullanılmaktadır (Mumcu 2014). Bu kanser türü bağırsağın iç yüzünü örten tabakadaki hücre ve hücre topluluklarının kontrolsüz büyümesi ile ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde 2012 yılında ölüme neden olan hastalıklar arasında %21,1 ile kolorektal kanser ikinci sırada yer almaktadır. Tüm kanserler içerisinde ise %7,6 oranında bulunmakta ve tüm kanserle ilişkilendirilmiş ölümler içinde %7,4 mortaliteden sorumludur. Sağlık Bakanlığı, ülkemizde kolorektal kanser insidansını, yüz binde 17 olarak belirtmektedir (Okyay 2013). ABD de kolorektal kanser erkeklerde prostat ve akciğer, kadınlarda ise meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülen bir kanser türüdür (Siegel ve ark. 2012). 2018 verilerine göre yılda 1,8 milyon kişiye kolorektal kanser tanısı koyulmuştur (Kahraman ve Karahan 2018). Kolorektal kanser için ortalama yaşam boyu riskin %3-5 arasında olduğu bildirilmiştir. Hem genetik hem de çevresel faktörler kolorektal kanser etiyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Bu kanserin oluşum riski kötü

beslenme alışkanlıkları, sigara, iltihaplı hastalıklar, polipler, genetik faktörler ve yaşlanma ile ilgilidir. Kolorektal kanser teşhisi konan hastaların %90'ının 50 yaşın üzerinde olduğu bildirilmiştir (Jemal ve ark. 2010, Kuipers ve ark. 2015, Granados-Romero ve ark. 2017).

2.1.Kolorektal Kanserinin Gelişimi

KRK için en sık kullanılan evreleme sistemi

Amerikan Ortak Kanser Komitesi'nin TNM sistemidir. Bu sisteme göre; T, Tümör invazyonunu; N, Lenf nodülü tutulumu ve M ise Metastazi ifade etmektedir (Hawk ve ark. 2002). Kolon kanseri genellikle adenomatöz polipler olarak adlandırılan küçük ve kansersiz hücre kümeleri olarak başlamakta olup bir süre sonra bu polipler kolon kanserine dönüşebilmektedir (Nyström ve Mutanen 2009).



Şekil 2. Kolorektal kanser gelişim aşamaları (Hawk ve ark. 2002, Centelles 2012)

Şekil 2'de belirtildiği gibi kolon kanseri genellikle kolonun epitel tabakasından (evre 0) küçük bir büyüme olarak başlayıp kolonun neredeyse tamamen bloke edilmesiyle diğer dokularda metastaza (evre IV) kadar 10-15 yıllık bir sürede gelişmektedir (Hawk ve ark. 2002, Centelles 2012). Genellikle, polipler hiç semptom üretmezler, bu nedenle doktorlar tarafından kolonoskopi yoluyla düzenli kolon taraması önerilmektedir. Bu test, kanserin ilerlemesini önlemek için poliplerin erken aşamada

tanımlanmasını sağlamaktadır (Centelles 2012). Kanserinin tedavisinde radyoterapi, kemoterapi, immünoterapi, hormon terapisi, cerrahi yöntemler, biyolojik tedaviler (monoklonal antikolar, kanser aşılari, anti tümörojenikler, anti anjiyogenikler, interferonlar, interlökinler), gen terapi ve fotodinamik tedavi yöntemleri tek başına ya da birlikte kullanılmaktadır (Woude ve Klein 2009). Bu yöntemlerin avantajları olduğu gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Kanserinin kişiye özgü bir hastalık olması, tedavilerin kişiden kişiye

farklılık gösterebilmesinin yanı sıra tedavi süreci sosyal ve ekonomik yükü de arttırmaktadır. Bu nedenle uygulanan sağlık politikaları kanseri tedavi etmekte henüz ortaya çıkmadan engellenmesine yönelik olmaktadır. Koruyucu önlem olarak sigara ve alkol tüketimini sınırlamak, stresi kontrol etmek, uzun saatler süresince güneş ışıklarına maruz kalmamak ve uygun beslenme programları uygulamak kanserin oluşmasını engellemek açısından önem arz etmektedir. Kanserin oluşumu ve kanserden korunmada beslenmenin önemi, 1900'lü yılların başlarında farklı diyetlerin, tümörlerin gelişim ve büyümeleri üzerindeki etkilerini araştıran laboratuvar çalışmaları ile ortaya çıkarılmıştır.

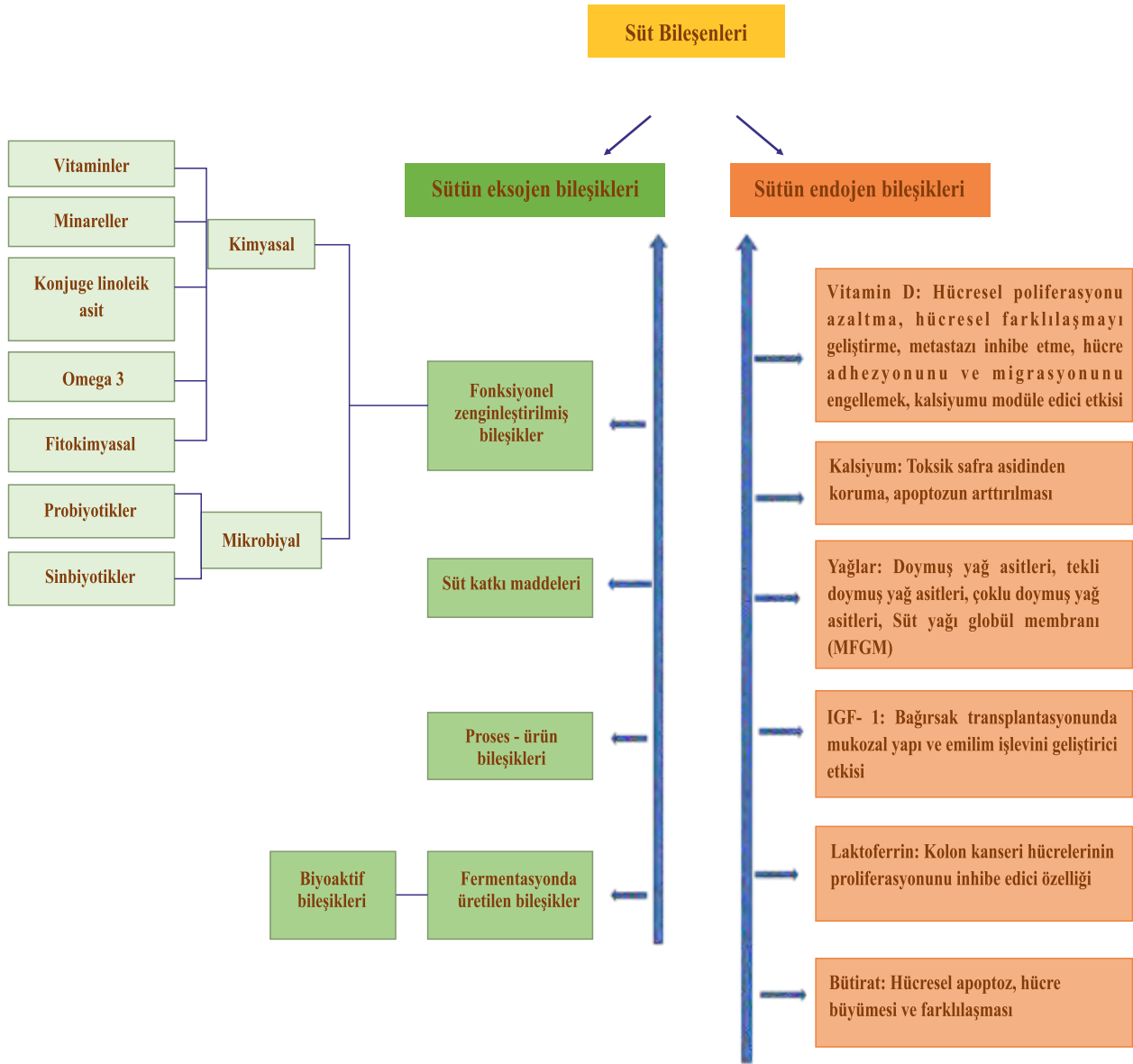
Son yıllarda yapılan çalışmalarda kolorektal kanser riskinin anlamlı olarak azaltılmasında süt ürünleri tüketiminin de kemoprevensiyon (doğal veya sentetik bileşikler ile tümörigenezin erken evrelerde durdurulabilmesi, geriye çevrilebilmesi ya da geciktirilmesi) alanında kansere karşı primer ve sekonder koruma sağladığını ortaya koymaktadır. Her ne kadar bu çalışmalara anti tez olarak süt ve ürünlerinin kansere neden olduğu ile ilgili araştırmalar ve bilimsel olmayan ifadeler yer alsada bu ifadelerin çelişkili olduğu belirtilmektedir (Kroenke ve ark. 2013, Pettersson 2012, O'Sullivan ve ark. 2013). Beslenme ve kanser ilişkisine dair yapılan bilimsel çalışmalar, i) epidemiyolojik, ii) gözlemsel (tanımlayıcı ve analitik), iii) ekolojik, iv) migrasyon, v) vaka-kontrol, vi) kohort ve vii) girişimsel (bireysel ve toplumsal bazlı) çalışmalar şeklinde olmaktadır (Akbulut 2015). Bu derlemede süt ve ürünlerinin kolorektal kanser üzerine etkisi, kohort çalışmaları dikkate alınarak araştırılmıştır.

3.Süt Ürünleri Alımını İlişkilendiren Temel Hipotezler ve Kolorektal Kanser

Evcil hayvanlardan sütün eldesi ve tüketimi, milattan 7000 yıl önce Kuzeybatı Anadolu'da

başlamış olup, bu tarihten itibaren süt ve ürünleri her yaş grubundan bireylerin beslenmesinde en önemli gıda grubunu oluşturmuştur. Süt, sağlıklı memeli hayvanların yeni doğan yavrularını beslemek amacıyla meme bezleri tarafından salgılanan ve temel besin bileşenlerini içeren bir gıdadır. Yeni doğan memelilerin temel besin gereksinimlerini karşılamamın yanı sıra koloidal halinde protein, emülsiyon halinde yağ, çözelti şeklinde laktoz, suda çözünür proteinler, mineral maddeler ile suda ve yağda çözünen vitaminleri yeterli ve dengeli oranda içerdiğinden "besin ögesi içeriği yoğun bir içecek" olarak da tanımlanmaktadır. Sütün uygun mikroorganizmalar tarafından fermentasyonu ile pH değerinin koagülasyona yol açacak veya açmayacak şekilde düşürülmesi sonucu oluşan ve içermesi gereken mikroorganizmaları yeterli sayıda canlı ve aktif olarak raf ömrü sonuna kadar bulunduran ürünler ise fermente süt ürünleri olarak tanımlanmaktadır (Mc Cann 2004, Laakkonen ve ark. 2008).

Süt ve ürünleri günlük diyetinde yer alan besin öğelerini yeterli ve dengeli oranda içermelerinin yanı sıra bu bileşenler aynı zamanda antikarsinojen olarak da etki gösterebilmektedir. Antikarsinojen etkinin Şekil 3'de gösterildiği gibi süt ve ürünlerinin bileşiminde yer alan protein, süt yağı globül membranı (MFGM), riboflavin, kalsiyum, vitamin B₁₂, vitamin D, bütirik asit, konjuge linoleik asit, laktoferrin, sfingomyelin ve probiyotiklerden kaynaklandığı bildirilmektedir. Süt ve süt ürünlerinin antikarsinojen özellik gösterebilen bileşenleri ve mekanizmaları Şekil 3'te gösterilmiştir (Marshall 2004, Davoodi ve ark. 2013, Şireli 2015).



Şekil 3. Süt ve süt ürünlerinin antikarsinojen özellik gösterebilen bileşenleri (Marshall 2004, Davoodi ve ark. 2013, Şireli 2015).

Süt ve ürünlerinin en önemli minerallerinden olan kalsiyum, sekonder safra asitlerini ve serbest yağ asitlerini bağlayabilmekte ve kolon mukozası üzerindeki potansiyel hasar ve proliferasyon etkilerini engelleyebilmektedir. Diğer yandan kalsiyum, hücre çoğalmasını ve bağırsak epitel hücrelerinde kalsiyumu algılayan reseptörleri aktive ederek normal ve transform kolonik hücrelerde farklılaşmayı ve programlı hücre

ölümünü baskılamayı teşvik etmektedir. Sonuç olarak, protein kinaz C (PKC)'yi aktive eden bir hücre içi olaylar zincirinin başlaması ve hücre içi depolanan kalsiyumun salınımını uyarmaktadır (Weingarten ve ark. 2005, Barrubés ve ark. 2019). Ayrıca kalsiyum ve az yağlı süt tüketiminin tümör oluşumunu teşvik edici özellik gösteren ornitin dekarboksilazın üretimini baskıladığı bildirilmektedir (Şireli 2013).

Deneysel çalışmalar süt ürünlerinin bileşiminde yer alan D vitamini kanserli hücrelerin hızlı bir şekilde çoğalmasını baskılayabileceğini göstermektedir (Parodi 2005, Rodriguez-Alcalá ve Fontecha 2007). Memeli hayvanlardan elde edilen sütlerin bileşiminde doğal olarak bulunan bütirik asit, bağırsaklarda gerçekleşen anaerobik prebiyotik fermantasyonunun sonucu olarak da üretilmektedir. Bütirik asit, apoptoz hücre döngüsünün durmasını ve farklılaşmasını uyararak kolorektal tumor oluşumunda rol oynayabilmektedir (Lamichhane ve ark. 2020). Süt yağı globül membranı (MFGM)'nin kolorektal karsinoma hücreleri üzerinde potansiyel antikarsinojenik etki gösterdiği, bu etkinin antikarsinojenik ilaçlara benzer ya da daha güçlü olduğu bildirilmiştir (Şireli 2013).

Probiyotikler; “yeterli miktarda alındığında intestinal mikrobiyal dengeyi olumlu yönde etkileyerek konak sağlığı üzerinde yararlı etkileri olan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlanmaktadır (Hill ve ark. 2014). *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri başta olmak üzere, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Bacillus* türleri ile mayalar (*Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces boulardii*) ve flamantöz mantarlar (*Aspergillus oryzae*) probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalardır. Bu mikroorganizmaları tüketicilere en iyi taşıyabilecek besinlerin de fermente süt ürünleri olduğu belirtilmektedir. Bu durumda probiyotiklerin kullanımı fermente süt ürünleri üretiminde starter kültür olarak ilave edilmeleri ile ürüne probiyotik özelliklerin kazandırılması şeklinde olmaktadır (Çevik 2016, El Kinany ve ark. 2020). Fermente süt ürünlerinde doğal olarak bulunan fonksiyonel özellikler, probiyotik etkili mikroorganizmaların kullanımıyla daha da artmaktadır. Probiyotikler, prokarsinojenik bileşikler karsinojen veya kansere neden olan bileşiklere dönüştüren bakterilerin

büyümesini engelleyebilmektedir. Böylece bağırsaktaki karsinojen miktarını azaltabilmektedir. Beta-glukuronidaz ve beta-glukozidaz enzimlerini ve safra asitlerinin dekonjugasyonunu azaltabilmekte ya da konağın bağışıklık sistemini güçlendirebilmektedirler. *In vitro* çalışmalar, sütün mikrobiyal fermantasyonu sonucu izole edilen kazein türevi peptitlerin, hücre kinetiğini değiştirerek kolon kanserini inhibe ettiğini göstermektedir (Ayhan 2013, Barrubés ve ark. 2018).

4.Süt Ürünleri ve Kolorektal Kanser İlişkisine Yönelik Yapılan Çalışmalar

Kefir; laktik asit bakterileri, asetik asit bakterileri ve Torula mayalarını içeren kefir danelerinin sütü fermente etmesiyle oluşan içilebilir kıvamda fermente bir süt ürünüdür. Hatmal (2018), tarafından yapılan çalışmada, kefirin antikarsinojen özelliklerinin fermantasyon koşullarından etkilendiği hipotezini ele almaktadır. Başlangıçta, standart koşullar altında hazırlanan kefir ekstratları, tetrazolyum boya (3-4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür kolorimetrik deney kullanılarak (K562=Kronik miyeloid lösemi; HCT116=kolon kanseri; SKOV3 = yumurtalık kanseri MCF-7 = meme kanseri; PANC1 = pankreas kanseri; A549= akciğer kanseri; PC3=prostat kanseri) kanser hücre hatlarına karşı taranmıştır. Kolon kanseri hücrelerinin kefir ekstraktlarına karşı duyarlı olduğu gözlemlenmiştir. Daha sonra, kefirin antikanser özellikleri üzerinde, 3 farklı fermantasyon süresi (24, 48 ve 72 saat), kefir-süt oranı (2, 5 ve 10 g/L) ve fermantasyon sıcaklığının (4, 25 ve 40°C) etkilerini değerlendirmek için modelleme tasarlanmıştır. Fermantasyon koşulları, kefirin antikanser özelliklerinin duyarlı hücre hatlarına karşı 5-8 kat artırılmasını sağlamıştır. Daha kısa fermantasyon sürelerinde (24-48 saat) kefirin antikarsinojen etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0,05). Sonuç olarak, bu

araştırmada kefirin fermantasyon koşullarını, özellikle de fermantasyon süresini değiştirerek antikarsinojen etkisinin arttırılabileceği kanıtlanmıştır.

Murphy ve ark. (2013)'nın kolorektal kanser riskinin engellenmesi üzerine yaptıkları prospektif çalışmada; süt ürünleri ve diyet kalsiyum alımının ilişkilendirilmesiyle riskte düşüş gerçekleştiğini bildirmiştir. Avrupa Kanser ve Beslenme Üzerine Prospektif Araştırma (EPIC) 'da, süt ve süt ürünlerindeki (tam yağlı, yarım yağlı ve yağsız) diyet kalsiyumun 477 erkek ve 122 kadında kolorektal kanser riskiyle arasındaki ilişkileri araştırılmıştır. Başlangıçta diyet anketleri uygulanmıştır. İlgili değişkenler, çok değişkenli tehlike oranları (HR) ve %95 güven aralıkları (GA) ile ayarlanmış Cox orantılı tehlike modelleri kullanılarak tahmin edilmiştir. Bulgular, ortalama 11 yıllık takibin sonucunda tespit edilmiştir. Çok değişkenli modellemeden sonra, süt ve süt ürünleri tüketimi kolorektal kanser riski ile ters orantılı (HR 200 g/gün başına 0,93, %95 GA: 0,89-0,98) bulunmuştur. Çok değişkenli modellemelerde tam yağlı (HR 200 g/gün başına 0,90, %95 GA: 0,82-0,99) ve yağsız süt (HR 200 g/gün başına 0,90, %95 GA: 0,79-1,02) için benzer ters ilişkiler gözlemlenmiştir. Kategorik modellerde peynir ve yoğurt için ters ilişki gözlemlenmiştir; lineer modellerde olmasına rağmen, bu ilişkiler anlamlı bulunmamıştır. Diyet kalsiyum, kolorektal kanser riski ile ters ilişkili bulunmuştur (HR 200 mg/gün başına 0,95, %95 GA: 0,91-0,99 için); bu ilişki sadece süt kalsiyum kaynakları ile sınırlı kalmıştır (HR 200 mg/gün başına 0,95, %95 GA: 0,91-0,99). Süt dışındaki kalsiyum kaynakları (HR 200 mg/gün başına 1,00, %95 GA: 0,81-1,24) arasında bir ilişki gözlenmemiştir. Sonuçlar süt ürünlerinin kolorektal kanser riski üzerindeki olası koruyucu etkisine ilişkin kanıtları güçlendirmektedir.

Pala ve ark. (2011), yoğurt gibi fermente süt

ürünlerinin kolorektal kansere (KRK) karşı koruyucu rolünü ileri sürmüştür. EPIC tarafından İtalya nüfusunun yoğurt alımıyla ilgili belirli soruları içeren bir diyet anketi uygulanmış ve 45.241 (14.178 erkek; 31.063 kadın) gönüllü üzerinde prospektif bir çalışma gerçekleştirilmiştir. 12 yıllık takip süresince 289 gönüllüye KRK teşhisi konulmuştur. Hastalık için tehlike oranları (HR) ve %95 güven aralıkları (GA) Cox orantılı tehlike modelleri ve diyet anketi ile benzer niteliklere sahip olanlar tahmin edilerek, enerji alımı ve diğer potansiyel sorular hazırlanmıştır. Yoğurt alımı KRK riski ile ters orantılı bulunmuştur. Enerji alımı modelinde, yoğurt alımının en yüksek ve en düşük sonucu KRK için HR 0,62 (%95 CI, 0,46-0,83) tespit edilmiştir. Enerji, şeker, kalsiyum, lif, hayvansal yağ, alkol ve kırmızı et alımının yanı sıra vücut kitle indeksi, sigara içme ve fiziksel aktivite için tam modelde en yüksek sonuca karşı ve en düşük HR 0,65 (%95 GA, 0,48-0,89) olarak belirlenmiştir. Yoğurdun koruyucu etkisi tüm kohortta gözlemlenmiştir. Ancak yoğurt-KRK ilişkisi ile cinsiyet arasında bir etkileşim olmamasına rağmen erkeklerde daha ($p_{\text{interaksiyon}} = 0.20$ tam olarak ayarlanmış model) etkili bulunmuştur. Prospektif çalışmada, yüksek yoğurt alımı, azalan KRK riski ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak, İtalyan kohort çalışması yoğurt tüketiminin KRK'ya karşı koruyucu olduğunu belirtmiştir. Bununla birlikte, bu bulgunun daha büyük kohortlarla ilgili daha fazla çalışma ile desteklenmesi vurgulanmıştır.

Larsson ve ark. (2006) epidemiyolojik çalışmalarında genellikle kalsiyum alımı ile kolorektal kanser riski arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, kolorektumda belirlenen diğer bölgelere ilişkin bulguların çelişkili olduğu ifade edilmiştir. Araştırma İsveçli erkeklerin kohortunda, kalsiyum ve süt ürünleri alımı ile kolorektal kanser riski arasındaki ilişkiyi ve genel olarak anatomik alt

tipleri arasındaki ilişkileri prospektif olarak incelemiştir. Modellemede, 1997 yılında 45-79 yaşları arasında ve kanser öyküsü olmayan 45.306 erkek sıklıkla tükettikleri gıdalara dair anket formunu doldurmuştur. Kişiler 31 Aralık 2004 tarihine kadar gözlemlenmiştir. Bulgularda ortalama 6-7 yıllık takipte 449 kolorektal kanser vakası saptanmıştır. Yaş ve diğer bilinen potansiyeli en düşük risk faktörleri için erkeklerin dörtte birine kıyasla düzenlenen modellemeden sonra, süt ve süt ürünleri tüketimiyle birlikte toplam kalsiyum alımının erkeklerin dörtte birinde en yüksek çok değişkenli kolorektal kanser oranı (RR) 0,68 (%95 GA: 0,51, 0,91; P için eğilim 0,01) olarak belirtilmiştir. Yüksek miktarda süt ürünü tüketiminin kolorektal kanser riskini azalttığı yönüyle ilişkilendirilmiştir. Günde 2 porsiyona kıyasla 7 porsiyon süt ürünlerini içeren gıdaların toplamı için çok değişkenli kolorektal kanser oranı 0,46 (0,30-0,71; P için eğilim 0,01) olarak tespit edilmiştir. Kolorektumdaki kanser alt bölgeleri için, karşılık gelen RR'ler proksimal kolon için 0,37 (0,16- 0,88), distal kolon için 0,43 (0,20-0,93) ve rektum için 0,48 (0,23-0,99) olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak bulgular, kalsiyum ve süt ürünleri alımının kolorektal kanser riski arasındaki ters orantıyı sağladığını göstermektedir.

Barrubés ve ark. (2018)'ı, süt ürünleri tüketiminin kolorektal kanser riskini azaltabildiğini, ancak çok az çalışma farklı süt ürünleriyle KRK arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğini belirtmiştir. Çalışma, süt ürünleri tüketimi ile KRK insidansı arasındaki ilişkileri incelemeyi amaçlamıştır. Toplam 15 kohort çalışması ve toplam 22.000'den fazla vaka içeren 14 vaka kontrol çalışması kantitatif senteze dahil edilmiştir. Kohort çalışmaları, toplam süt ürünleri (RR: 0,80; %95 GA: 0,70-0,91) ve toplam süt (RR: 0,82; %95 GA: 0,76-0,88) tüketiminin yüksek olması ile ilişkili KRK riskinde azalma olduğunu belirlemiştir. Bu çalışmalar aynı zamanda az yağlı süt tüketiminin kolon kanserine

karşı koruyucu etkisinin olduğunu göstermiştir. Peynir tüketimi, KRK (RR: 0,85; %95 CI: 0,76-0,96) ve proksimal kolon kanseri (RR: 0,74; %95 CI: 0,60-0,91) riski ile ters orantılı olarak ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak, toplam süt ürünleri ve toplam süt tüketiminin yüksek olması; proksimal, distal kolon ve rektum dahil olmak üzere herhangi bir anatomik bölgede KRK gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur. Peynir tüketimi, özellikle proksimal kolon kanseri olan KRK 'nın önlenmesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

El Kinany ve ark. (2020)'nın yapmış oldukları çalışmada Fas'ın yetişkin popülasyonunda, geleneksel ve modern süt ürünlerinin tüketimi ve kalsiyum alımı ile kolorektal kanser riski arasındaki ilişki araştırılmıştır, Fas'da bulunan beş hastane merkezinde bir vaka kontrol çalışması yapılmıştır. Çalışma; cinsiyet, yaş (± 5 yıl) faktörleri dikkate alınarak eşleştirilmiştir. Veriler, farklı Fas süt ürünleri dikkate alınarak geçerli gıda tüketim sıklığı anketleri (FFQ) kullanılarak toplanmıştır. Süt ürünleri tüketimi, kalsiyum alımı ve KRK risk alt tipleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için koşullara bağlı lojistik regresyon modelleri kullanılmıştır. Tüm istatistiksel testlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir. Bulguların 1453 vaka ve 1453 eşleştirilen kontroller arasında %50,7'si kadın, %49,3'ü erkektir. Süt ve yoğurt KRK riski ile ters orantılı ilişkilendirilmiştir. Sonuçların önceki uluslararası çalışmaları destekler nitelikte olduğu belirtilmiştir.

Um ve ark. (2020)'ı tarafından yapılan bir çalışmada; süt ürünlerinin, KRK riskini etkileyebilecek insülin benzeri büyüme faktörü-1 gibi kalsiyum ve yağ dışındaki bileşenleri de içerdiği bildirilmiştir. Iowa Kadın Sağlık Merkezi'nde kalsiyum, süt ürünleri ve D vitamini alımları yarı kantitatif bir gıda tüketim sıklığı anket formu kullanılarak değerlendirilmiştir. Süt ürünlerini kalsiyum bileşenlerinden bağımsız

olarak incelemek için, diyet kalsiyum ile ilişkilerinin doğrusal regresyon modellerinden kalıntıları araştırılmıştır. 1986 yılının başlangıcındaki 55-69 yaşındaki kansersiz 35.221 kadından 1.731'i 2012'ye kadar takip sırasında KRK'e yakalanmıştır. Genel ve distal KRK için çok değişkenli Cox orantılı tehlike regresyon modellerinden hazırlanan tehlike oranları ve %95 güven aralığıyla. toplam kalsiyum ve süt ürünleri için sırasıyla 0,79 (0,66-0,94; $p_{\text{eğilim}}=0,01$) ve 0,69 (0,53-0,90; $p_{\text{eğilim}}=0,003$) tespit edilmiştir. Çeşitli süt ürünü regresyon modellerinin kalıntıları KRK ile ilişkilendirilmemiştir. Bu sonuçlar, kadınlar arasında, kalsiyum ve süt ürünlerinin KRK ile ters ilişkili olabileceğini ancak süt ürünlerinin kalsiyum olmayan, yağsız bileşeninin KRK ile ilişkili olmayabileceğini göstermektedir. Özetle, daha yüksek kalsiyum ve toplam süt ürünleri alımına sahip KRK için orta derecede düşük riskli bulgular, Iowa Kadın Sağlığı Merkezi kohortunun ve diğer çalışmalarının önceki analizleriyle paralel bulunduğunu bildirmiştir. Ayrıca sonuçlar, daha yüksek kalsiyum ve toplam süt ürünleri alımının öncelikle kadınlar arasında daha düşük KRK riski ile ilişkili olabileceğini, süt ürünleri bulgularının özellikle kalsiyuma atfedilebileceğini ve eşlik eden D vitamini takviyesi de KRK riskini azaltabileceğini göstermektedir.

Ayyash (2017) tarafından deve ve sığır sütünde bulunan probiyotiklerde, antiproliferatif aktivite ile *in vitro* antikanser aktivitesi araştırılmıştır. Yağsız deve sütü ve sığır sütü *Lactococcus lactis* KX881782 (Lc.K782 ve *Lactobacillus acidophilus* DSM9126 (La. DSM) starter kültürleri ile ayrı ayrı fermende edilmişlerdir. Fermente edilen deve

sütündeki suda çözünür ekstraktın proteolitik aktivitesi fermente edilmiş sığır sütünden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Lc. K782 ile fermente edilen her iki süt tipinde α -glukosidaz inhibisyonlarının %30 ila %40 arasında değiştiği, Lc.K782 tarafından fermente edilen deve sütü, 2,2'-azino-bis (3-etilbenzo-tiazolin-6-sülfonik asit) ile tespit edilen yöntemde en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir. Lc.K782 ile fermente edilen deve sütünde suda çözünebilir ekstraktın en yüksek anjiyotensin dönüştürücü enzim aktivitesinin baskılanmasının %80'den fazla olduğu belirtilmiştir.

5.Sonuç

Beslenme açısından büyük öneme sahip olan süt ve ürünlerinin tüketimi ile kanser oluşumu arasında ortaya atılan olumsuz ifadelerin çok çelişkili olduğu yapılan literatür çalışmalarında görülmektedir. Bilimsel açıdan ele alındığında ise süt ve ürünleri sadece günlük diyet için gerekli olan besinsel öğelerini yeterli ve dengeli oranda içermekle kalmayıp aynı zamanda fonksiyonel özellikler de göstermektedirler. Süt ve ürünlerinin fonksiyonel özellikleri üzerine yapılan *in vivo*, *in vitro* ve kohort çalışmalarında, süt ürünleri tüketimi ile kolorektal kanserin görülme sıklığı arasında negatif bir ilişki olabileceği gösterilmektedir. Bu ürünlerin kolorektal kanser üzerine antikarsinojen etkisinin tam olarak kanıtlanabilmesi için, daha fazla epidemiyolojik çalışma yürütmek ve deneysel karsinogenez modellerinde bileşenlerinin her birinin etki mekanizmalarını ve olası etkileşimlerini incelemek önemli olacaktır.

6. Kaynaklar

Akbulut, H., 2015. Kanser ve Beslenme İlişkisi. TÜBA-GIDA, Beslenme ve Kanser Önlenmesi Sempozyumu Raporu, 33-41.

Atıcı, E., 2007. Tıp Tarihinde Kanser ve Lösemi. Türk Onkoloji Dergisi, 22(4):197-204.

Ayhan, A., 2013. Kanser Moleküler Temelleri ve

Jinekolojik Kanserlerde Önemi. Jinekolojik Onkoloji, Güneş Kitabevi, Bölüm:19, Ankara.

Ayyash, M., Al-Dhaheeri, A.S., Al-Mahadin, S., Kizhakkayil, J. and Abushelaibi, A., 2017. In Vitro Investigation of Anticancer, Antihypertensive, Antidiabetic and Antioxidant Activities of Camel Milk Fermented with Camel Milk Probiotic: A Comparative Study with Fermented Bovine Milk. *Journal Dairy Science*, 101:1–12.

Barrubés, L., Babio, N., Becerra-Tomás, N., Rosique-Esteban, N. and Salas-Salvadó, J., 2019. Association Between Dairy Product Consumption and Colorectal Cancer Risk in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *Advances in Nutrition*, 10:190-211.

Barrubés, L., Babio, N., Mena-Sánchez, G., Toledo, E., Ramírez-Sabio, J.B., Estruch, R., Ros, E., Fitó, M., Arós, F., Fiol, M., Santos-Lozano, J. M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Martínez-González, M. Á., Sorlí, Josep, J. and Salas-Salvadó, B., 2018. Dairy Product Consumption and Risk of Colorectal Cancer in an Older Mediterranean Population at High Cardiovascular Risk. *International Journal Cancer*, 15;143(6):1356-1366.

Baykara, O., 2016. Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3).

Blackadar, C.B., 2016. Historical Review of the Causes of Cancer. *World Journal of Clinical Oncology*, 10; 7(1):54-86.

Centelles, J.J., 2012. General Aspects of Colorectal Cancer. *ISRN Oncology*, 1-1.

Çevik, G., Nursal, A.F. ve Yiğit, S., 2016. Epigenetik ve Kanser. *Türkiye Klinikleri J Radiat Oncol-Special Topics*, 2(1);45-51

Davoodi, H., Esmaili, S. and Mortazavian, A.M.,

2013. Effects of Milk and Milk Products Consumption on Cancer: A Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 12;3, 249-264.

Fitzmaurice, C., Dicker, D., Pain, A., Hamavid, H., Moradi-Lakeh, M., MacIntyre M. F., Allen, C., Hansen, G., Woodbrook, R., Wolfe, C., Hamadeh, R., Moore, A., Werdecker, A., Gessner, B., Te Ao, B., Mc Mahon, B., Karimkhani, C., Yu C., Cooke, G., Schwebel, D., Carpenter, D., Pereira, D., Nash, D., Kazi, D., Leo, D. D., Plass, D., Ukwaja, K., Thurston, G., Jin, K. Y., Simard, E., Mills, E., Park, E., Catalá-López, F., de Veber, G., Gotay, C., Gulfaraz, K., Hosgood, H., Santos, I., Leasher, J., Singh, J., Leigh, J., Jonas, J., Sanabria, J., Beardsley, J., Jacobsen, K., Takahashi, K., Franklin, R., Ronfani, L., Montico, M., Naldi, L., Tonelli, M., Geleijnse, J., Petzold, M., Shrimme, M., Younis, M., Naohiro, Y., Breitborde, N., Yip, P., Pourmalek, F., Lotufo, P., Esteghamati, A., Hankey, G., Ali, R., Lunevicius, R., Malekzadeh, R., Dellavalle, R., Weintraub, R., Lucas, R., Hay, R., Rojas-Rueda, D., Westerman, R., Sepanlou, S., Nolte, S., Patten, S., Weichenthal, S., Abera, S., Fereshtehnejad, S., Shiue, I., Driscoll, T., Vasankari, T., Alsharif, U., Rahimi-Movaghar, V., Vlassov, V., Marcenes, W., Mekkonen, W., Melaku, Y., Yano, Y., Artaman, A., Campos, I., Mac Lachlan, J., Mueller, U., Kim, D., Trillini, M., Eshrati, B., Williams, H., Shibuya, K., Dandona, R., Murthy, K., Cowie, B., Amare A., Carl Antonio, A., Castañeda-Orjuela, C., van Gool, C. H., Violante, F., Oh I., Deribe, K., Soreide, K., Knibbs, L., Kereselidze, M., Green, M., Cardenas, R., Roy, N., Tillmann, T., Li, Y., Krueger, H., Monasta, L., Dey, S., Sheikhbahaei, S., Hafezi-Nejad, N., Kumar, G., Sreeramareddy, C., Dandona, L., Wang, H., Vollset, S., Mokdad, A., Salomon, A., Lozano, R., Vos, T., Forouzanfar, M., Lopez, A., Murray, C. and Naghavi, M., 2015. The Global Burden of Cancer, 2013. *Jama Oncology*, 1(4):505-527.

- Golemis, E.A., Scheet, P., Beck, T.N., Scolnick, E.M, Hunter, D.J, Hawk, E. and Hopkins, N., 2018. Molecular Mechanisms of the Preventable Causes of Cancer in the United States. *Genes & Development*, 32 (13-14): 868–902.
- Granados-Romero, J., Valderrama-Treviño, A., Contreras-Flores, E., Barrera-Mera, B., Enríquez, M., Uriarte-Ruíz, K., Ceballos-Villalba, J., Estrada-Mata, A., Rodríguez, C. and Arauz-Peña, G., 2017. Colorectal Cancer: A Review. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 5(11):4667.
- Gürel, Ç., Nursal, A.F. and Yiğit, S., 2016. Epigenetik ve Kanser. *Türkiye Klinikleri J Radiat Oncol-Special Topics*, 2(1):45-51.
- Hatmal, M., Nuirat, A., Zihlif, M. and Mutasem, O., 2018. Exploring The Influence of Culture Conditions on Kefir's Anticancer Properties. *Journal of Dairy Science*, 101(5):3771-3777.
- Hawk, E., Limburg, P. and Viner, J., 2002. Epidemiology and Prevention of Colorectal Cancer. *Surgical Clinics of North America*, 82(5):905-941.
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G.R., Merenstein, D.J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R.B., Flint, H.J., Salminen, S., Calder, P.C. and Sanders, M.E., 2014. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics Consensus Statement on the Scope and Appropriate Use of the Term Probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 11, 506–514
- Jemal, A., Siegel, R., Xu, J. and Ward, E., 2010. Cancer Statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 60(5):277-300.
- Kahraman, M. and Karahan, A., 2018. Probiyotiklerin Tümör Baskılayıcı Etkileri. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 75(4): 421-442.
- Kinany, K.E., Deoula, M.M.S., Hatime, Z., Boudouaya, H.A., Huybrechts, I., Asri, A.E., Benider, A., Ahallat, M., Afqir, S., Mellas, N., Khouchani, M. and Rhazi, K.E., 2020. Consumption of Modern and Traditional Moroccan Dairy Products and Colorectal Cancer Risk: a large Case Control Study. *European Journal of Nutrition*, 59, 953–963.
- Kıray, E. and Karıptaş, E., 2015. Probiyotikler, Prebiyotikler ve Sinbiyotiklerin Kolorektal Kanser İlişkisi. *Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi*, 13(1): 28-46.
- Kroenke, C.H., Kwan, M.L., Sweeney, C., Castillo, A. and Caan, B.J., 2013. High- and Low-Fat Dairy Intake, Recurrence, and Mortality after Breast Cancer Diagnosis. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(9), 616-623.
- Kuipers, E., Grady, W., Lieberman, D., Seufferlein, T., Sung J., Boelens, P., Cornelis, J., De Velde, V. and Watanabe, T., 2015. Colorectal Cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 5,1:15065.
- Laakkonen, A. and Pukkala, E., 2008. Cancer Incidence among Finnish Farmers, 1995–2005. *Scand J Work Environ Health*, 34(1):73–79.
- Lamichhane, P., Maiolini, M., Alnafoosi, O., Hussein, S., Alnafoosi, H., Umbela, S., Richardson, T., Alla, N., Lamichhane, N., Subhadra, B., and Deshmukh, R. R., 2020. Colorectal Cancer and Probiotics: Are Bugs Really Drugs? *Cancers*, 12(5), 1162.
- Larsson, S., Bergkvist, L., Rutegård, J., Giovannucci, E. and A Wolk, A., 2006. Calcium and Dairy Food Intakes are Inversely Associated with Colorectal Cancer Risk in the Cohort of Swedish Men. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 83(3):667-673.
- Marshall, N., 2004. Therapeutic Applications of whey Protein. *Alternative Medicine Review: A journal of Clinical Therapeutic*, 9(2):136–156.

- Mc Cann, S., Ip, C., Ip, M., Mc Guire, M., Muti, P., Edge, S., Trevisan, M. and Freudenheim, J., 2004. Dietary Intake of Conjugated Linoleic Acids and Risk of Premenopausal and Postmenopausal Breast Cancer Western New York Exposures and Breast Cancer Study (WEB Study). *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 13(9):1480-1484.
- Mumcu, H., 2014. Kırk Yaş ve Üzeri Kanser Tanısı Almamış Bireylerin Kansere İlişkin Bilgi, Tutum ve Davranışları. Doktora Tezi. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.
- Murphy, N., Norat, T., Ferrari, P., Jenab, M., Bueno-de-Mesquita, B., Skeie, G. and Olsen, A., 2013. Consumption of Dairy Products and Colorectal Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS One*, 8(9): 727-715.
- Nyström, M. and Mutanen, M., 2009. Diet and Epigenetics in Colon Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 15, 257–263.
- O’Sullivan, T. A., Hafekost, K., Mitrou, F. and Lawrence, D., 2013. Food Sources of Saturated Fat and the Association with Mortality: A Meta-Analysis. *American Journal of Public Health (AJPH)*, 31-42.
- Okyay, P., 2013. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Tıbbi Onkoloji*, 6(3):1-5.
- Pala, V., Sieri, S., Berrino, F., Vineis, P., Sacerdote, C., Palli, D., Masala, G., Panico, S., Mattiello, A., Tumino, R., Giurdanella, M., Agnoli, C., Grioni, S. and Krogh, V., 2011. Yogurt Consumption and Risk of Colorectal Cancer in the Italian European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *International Journal of Cancer*, 129(11):2712-2719.
- Parodi, P., 2005. Dairy Product Consumption and the Risk of Breast Cancer. *Journal of the American College of Nutrition*, 24(6):556-568.
- Pavlopoulou, A., Spandidos D. and Michalopoulos, I., 2015. Human Cancer Databases (Review). *OncologyReports*, 33(1):3-18.
- Pecorino, L., 2012. *Molecular Biology of Cancer. Mechanisms, Targets, and Therapeutics Chapter 1, Fourth Edition*, Oxford University Press, P:1-5.
- Pettersson, A., Kasperzyk, J.L., Kenfield, S.A., Richman E.L., Chan J.M., Willett W.C., Stampfer, M.J., Mucci, L.A. and Giovannucci E.L., 2012. Milk and Dairy Consumption among Men with Prostate Cancer and Risk of Metastases and Prostate Cancer Death. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 11-1004.
- Rennert, G., Rennert, H.S., Gronich, N., Pinchev, M. and Gruber, S.B., 2020. Use of Metformin and Risk of Breast and Colorectal Cancer. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 165:108232.
- Rodríguez-Alcalá L.M., Fontecha, J., 2007. Hot Topic: Fatty Acid and Conjugated Linoleic Acid (CLA) Isomer Composition of Commercial Clafortified Dairy Products: Evaluation After Processing and Storage. *Journal of Dairy Science*, 90:2083–2090.
- Siegel, R., Naishadham, D. and Jemal, A., 2012. *Cancer Statistics. CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 62(1):10-29.
- Şireli, U.T., 2015. Hepimiz Sütten Özur Dileyeceğiz. *Infovet Dergisi*, 134,56-71.
- Um, C., Prizment, A., Hong, C., Lazovich, D. and Bostick, R., 2019. Associations of Calcium, Vitamin D and Dairy Product Intakes with Colorectal Cancer Risk Among Older Women: The Iowa Women’s Health Study. *Nutritional Cancer*, 71(5):739-748.
- Weingarten, M. A., Trestioreanu, A. Z. and Yaphe, J., 2010. Dietary Calcium Supplementation for Preventing Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9.
- Woude, G.F.V. and Klein, G., 2009. *Advances in Cancer Research*. Academic Press, 1(104), 1-215.