



# BANDIRMA ONYEDİ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ VE ARAŞTIRMALARI DERGİSİ BANU Journal of Health Science and Research

DOI: 10.46413/ boneyusbad.982423

Derleme Makale / Review Article

## Kolorektal Kanser, Bağırsak Mikrobiyotası ve Beslenme Colorectal Cancer, Intestinal Microbiota and Nutrition

Asghar AMANPOUR <sup>1</sup> Sevde KAHRAMAN <sup>2</sup> Pınar Ece KARAKAŞ <sup>3</sup> Fatma ÇELİK <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Biruni Üniversitesi,  
Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Beslenme ve Diyetetik  
Bölümü, Dr. Öğr. Üyesi

<sup>2</sup>Biruni Üniversitesi,  
Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Beslenme ve Diyetetik  
Bölümü, Araş. Gör.

<sup>3</sup>Biruni Üniversitesi,  
Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Beslenme ve Diyetetik  
Bölümü, Yüksek Lisans  
Öğrencisi

<sup>4</sup>Biruni Üniversitesi,  
Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Beslenme ve Diyetetik  
Bölümü, Prof. Dr.

Sorumlu yazar /  
Corresponding author:  
Asghar AMANPOUR

[asghar.amanpour@gmail.com](mailto:asghar.amanpour@gmail.com)

Geliş tarihi / Date of  
receipt: 13.08.2021

Kabul tarihi / Date of  
acceptance: 25.01.2022

Atıf/Citation: Amanpour,  
A., Kahraman, S.,  
Karakas, P.E., Çelik, F.  
(2022). Kolorektal kanser,  
bağırsak mikrobiyotası ve  
beslenme. BANÜ Sağlık  
Bilimleri ve Araştırmaları  
Dergisi, 4(1), 50-59.  
doi: 10.46413/  
boneyusbad.982423

### ÖZET

Kolorektal kanser, dünya çapında kanserlerin %10'unu oluşturmaktadır ve en sık görülen üçüncü kanser türüdür. Bu yaygın prevalans, kolorektal kanserin toplumların sağlık yükünü arttırdığını göstermektedir. Kolorektal kanser oluşumunu; beslenme, sedanter yaşam, genetik yatkınlık gibi birçok risk faktörü etkilemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının da kolorektal kanser oluşumu ve gelişiminde etkili olabileceğini göstermektedir. Mikrobiyota, vücudun farklı bölgelerinde yaşayan mikroorganizma topluluklarıdır. Mikrobiyota bileşimi yaş ve beslenme gibi faktörlerden etkilenmektedir. Yapılan araştırmalarda; kolorektal kanser başlangıcında ve sürecinde bağırsak mikrobiyotasında çeşitli değişikliklerin meydana geldiği, bu değişikliklerin hastalığın seyrini değiştirebileceği veya hastalığın tanı aşamasındayken mikrobiyotanın bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi öne sürülmektedir. Bu durum mikrobiyotanın modülasyonu ile kolorektal kanser hastalığının tanı koyma sürecini, seyrini veya tedavisini etkileyebilme fikrine yol açmaktadır. Mevcut araştırmalar mikrobiyotanın kısa veya uzun vadeli beslenme değişikliklerine hızla yanıt verdiğini ortaya koymuştur. Bu durum da mikrobiyota modülasyonunun beslenme değişikliğiyle yapılabileceğini göstermektedir. Bu derlemenin amacı, kolorektal kanser ve mikrobiyota arasındaki ilişkiyi ve bu ilişkinin beslenmeyle olan etkileşimini incelemektir.

**Anahtar kelimeler:** Kolorektal kanser, Mikrobiyota, Beslenme, Metabolitler, Bağırsak

### ABSTRACT

Colorectal cancer accounts for 10% of all cancer cases worldwide and is the third most common type of cancer. These statistics show that colorectal cancer also increases the health burden of nations. There are many factors affecting the occurrence of colorectal cancer. Nutrition, sedentary lifestyle and genetic predisposition are the main risk factors. Recent research has shown that intestinal microbiota may also be effective in the formation and development of colorectal cancer. Microbiota is communities of microorganisms that live in different parts of the body. Microbiota composition is affected by factors such as age and diet. Research has suggested that various changes occur in the intestinal microbiota at the onset and process of colorectal cancer, that these changes may change the course of the disease or that the microbiota can be used as a biomarker while the disease is still at the diagnosis stage. Based on this, it led to the idea that the modulation of the microbiota may affect the diagnosis process, course or treatment of colorectal cancer. Current research has shown that the microbiota responds rapidly to short- or long-term dietary changes, suggesting that microbiota modulation can be achieved through dietary modification. The purpose of this review is to investigate the relationship between colorectal cancer and microbiota and the interaction of this relationship with nutrition.

**Keywords:** Colorectal cancer, Microbiota, Nutrition, Metabolites, Gut

## GİRİŞ

Kolorektal kanser, dünya çapında yeni kanser vakalarının %10'unu oluşturmaktadır ve erkeklerde prostat ve akciğer kanserlerinden, kadınlarda meme ve tiroid kanserlerinden sonra en sık görülen üçüncü kanser türüdür (Marmol, Sanchez-de-Diego, Dieste, Cerrada ve Yoldi, 2017; Wong ve Yu, 2019). Kolorektal kanser insidansı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Bu farklılık, kültürler arası değişen beslenme tarzlarıyla ilişkilendirilmektedir (Tak, Ahn ve Kim, 2017). Mikrobiyota; ağız, deri, solunum sistemi, bağırsak ve vajina gibi vücudun farklı bölgelerinde yaşayan bakteri, virüs, protozoa ve fungi gibi mikroorganizma türlerinin oluşturduğu ekosistemdir. Kolon ve rektum, mikroorganizmaların en yoğun bulunduğu bölgelerdir. Kolorektal epitelyuma konum olarak yakın olan bağırsak mikrobiyotası; enerji metabolizması, bağışıklık sistemi ve bazı vitaminlerin sentezi gibi birçok fizyolojik ve metabolik süreçte etkilidir (Pascale ve ark., 2018; Wong ve Yu, 2019). Beslenme, bağırsak mikrobiyota bileşiminin şekillenmesinde etkili bir faktördür. Beslenme tarzı değişikliklerinde, kısa süre sonra bağırsak mikrobiyotasında paralel değişiklikler meydana gelmektedir (Valdes, 2018). Beslenmenin bağırsak mikrobiyotasındaki önemli etkileri, mikrobiyal topluluk ve bu topluluğun yararlı ve zararlı metabolitleri üzerinedir (Mohseni, Taghinezhad-S ve Fu, 2020). Bağırsak mikrobiyotası; kolorektal kanser gelişiminde, ilerlemesinde ve tedaviye yanıtta etkilidir. Kolorektal kanserin beslenme ve yaşam tarzı ile büyük ölçüde ilişkili olduğu varsayılmaktadır, bu sebeple beslenmeden etkilenen mikrobiyotanın ürettiği metabolitlerin kolorektal kanser oluşumunda etkili olabileceği düşünülmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının kolorektal kanser üzerindeki etkisinin anlaşılması ve modülasyonu, kolorektal kanser tedavisinin etkinliğini arttırmak ve kanser tedavisinin olumsuz etkilerini azaltmak için umut vadeden bir yöntemdir (Mohseni ve ark., 2020; Wong ve Yu, 2019). Bu derlemenin amacı, kolorektal kanser ve mikrobiyota arasındaki ilişkiyi ve bu ilişkinin beslenmeyle olan etkileşimini incelemektir.

### Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) verilerine göre kolorektal kanser, dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin %9.4'ünü

oluşturmaktadır ve kansere bağlı ölümlerin ikinci en yaygın sebebidir (WHO, 2021).

Kolorektal kanser insidans ve mortalite oranları ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Sosyoekonomik durum, genetik, beslenme ve çevresel faktörler bu farklılıkta etkilidir (Erçolak, 2016; Thanikachalam ve Khan, 2019). Kolorektal kanser insidansının en yüksek olduğu bölgeler; Avusturya-Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'dır. İnsidansın en düşük olduğu ülkeler; Çin, Hindistan ve Afrika'dır (Tak, Ahn ve Kim, 2017). Kolorektal kanser insidansı erkeklerde kadınlardan yaklaşık %25 oranında daha yüksektir. Ülkemizde kolorektal kanser, kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen üçüncü kanser türüdür. IARC tarafından yayınlanan Globocan 2020 verilerine göre, kolorektal kanser Türkiye'de tüm kanserlerin %9.1'ini oluşturmaktadır. Kolorektal kanser insidansı, Türkiye veri tabanlarına göre 100.000 erkekte 25.1 ve kadında 14.7'dir (WHO, 2021).

Rutin taramanın yaygınlaşması, erken tanı, gelişen teknoloji ve tedavi yöntemleriyle birlikte kolorektal kanser mortalitesi 1990 yılına göre 2007 yılında yaklaşık %35 oranında azalmıştır (Thanikachalam ve Khan, 2019). Kolorektal kanser insidansı ve mortalitesi son yıllarda 65 yaş üzeri bireylerde büyük ölçüde azalmaktadır ancak erken başlangıçlı hastalık olarak nitelendirilen 50 yaş altındaki bireylerde artış görülmektedir (Siegel, Jakobowski, Fedewa, Davis ve Azad, 2020; Song, Chan ve Sun, 2020). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kolorektal kanser insidansı 2003-2012 yılları arasında yılda %3 azalmıştır. Buna rağmen 50 yaş altında hastalığın görülme sıklığı %2 oranında artmıştır (Thanikachalam ve Khan, 2019). Bunların sonucunda 2000'li yıllarda kolorektal kanser vakalarının teşhisinde yaş ortalaması 72 iken günümüzde 66'ya düşmüştür (Siegel ve ark., 2020).

### Kolorektal Kanser Tanı ve Bulguları

Erken evre kolorektal kanserler genellikle rutin olarak yapılan kolonoskopi yöntemiyle teşhis edilmektedir. Erken teşhis için 50 yaşında kolonoskopi yapılması ve önceki kolonoskopilerin sonucu normal olduğu sürece her on yılda bir tekrar kontrol önerilmektedir. Kolorektal kanser hastaları, başlangıçta hastaneye genellikle bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, rektal kanama, hematokezi, demir eksikliği anemisi, karın ağrısı, vücut ağırlığında azalma ve

iştahsızlık gibi şikayetler ile başvurmaktadır (Thanikachalam ve Khan, 2019). Belirtilere rağmen tanı konulması genellikle gecikmektedir (Siegel ve ark., 2020).

Kolorektal kanser evresinin anlaşılması için, herhangi bir tedaviye başlanmadan önce göğüs, karın ve pelvisin bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülenmesi gerekir. Evreleme genellikle tümör boyutu, bölgesel lenf düğümü ve metastaz sınıflandırılarak yapılır (Thanikachalam ve Khan, 2019). Erken başlangıçlı kolorektal kanserin tedavi yönetiminde; doğurganlık çağındaki yaşlarda olmak, cinsel sağlık, hamilelik, finansal problemler başlıca sınırlılıklardandır (Siegel ve ark., 2020).

### **Kolorektal Kanser Etiyolojisi ve Risk Faktörleri**

Kolorektal kanser oluşumu, normal epitel mukozasının hiperproliferatif epitele dönüşümüyle başlamaktadır. Hiperproliferatif bağırsak epitel hücreleri, kendi yapısını ve fonksiyonunu kaybettiğinde adenom oluşturabilir. Oluşan adenomlar çoğalarak submukozayı kaplayabilir ve yayılarak kanser oluşturabilir (Lucas, Barnich ve Nguyen, 2017). Mutasyonun oluşumuna ve yerine bağlı olarak kolorektal karsinomlar sporadik, ailesel ve kalıtsal olarak sınıflandırılmaktadır (Marmol ve ark., 2017). Sporadik kolorektal kanser, genellikle genetik yatkınlıktan kaynaklanmayan vakaları tanımlamak için kullanılmaktadır. Kolit ilişkili kolorektal kanser türü, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ile ilişkilidir ve İBH fenotipine bağlı olarak genellikle genç yaşlarda görülmektedir. Kolorektal kanser başlangıcında etkili olan başlıca mutasyonlar sporadik türde APC ve kolitle ilişkili türde TP53 genlerinin mutasyonudur (Gao, Gao, Huang ve Qin, 2017). Birçok hastalığın oluşumunda olduğu gibi kolorektal kanser oluşumunda da birden fazla faktör etkilidir, çeşitli genetik ve çevresel faktörler hastalığın oluşumuna katkıda bulunmaktadır (Wong ve Yu, 2019).

### **Genetik faktörler:**

Kolorektal kanserde genetik yatkınlığa sebep olan birçok kalıtsal sendrom olmasına rağmen sendromlar kolorektal kanser vakalarının küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Kolorektal kanserde genetik %12-35 arasında etkilidir. Kalıtsal sendromlar, genlerde meydana gelen 14 mutasyonla tanımlanmaktadır. Kolorektal kansere yatkınlıkla tanımlanan kalıtsal

sendromlar arasında Lynch sendromu, familial adenomatöz polipozis (FAP), MUTYH ile ilişkili polipozis, Peutz-Jeghers sendromu bulunmaktadır (Gao ve ark., 2017; Wong ve Yu, 2019). Lynch sendromu ve FAP, kolorektal kanser insidansının yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. Bu sendromların yokluğunda, birinci dereceden akrabalarda kolon kanseri öyküsü bulunması kolorektal kanser riskini %20 arttırmaktadır. Birinci dereceden akrabalarda kolorektal kanser öyküsünün bulunması riski yaklaşık iki kat arttırmaktadır. Bilinen diğer risk faktörü ise Afro-Amerikan etnik kökendir.

Sedanter yaşam, immün sistemi baskılayan ilaç kullanımı, tütün ve alkol kullanımı bilinen kolorektal kanser risk faktörlerindedir. Alkol, asetaldehit metabolizmasından kaynaklanan mutajenik ve prokarsinojen aktiviteye sahip bileşiklerin üretimine sebep olduğundan tüketimi kolorektal kanser gelişiminde etkilidir ancak etkisi doza bağlıdır. Tütün kullanımı zamana ve doza bağlı olarak kolorektal kanser riskini arttırmaktadır. Sigara kullananlarda kullanmayanlara kıyasla kolorektal kanser riski %18 artmaktadır. Fiziksel aktivitedeki artış kolorektal kanser riskini azaltmaktadır. Sedanter yaşam sürdüren bireylerde, yeterli fiziksel aktiviteye sahip bireylere kıyasla kolorektal kanser riski %27 daha yüksektir (Lucas ve ark., 2017; Thanikachalam ve Khan, 2019).

### **Beslenme ile ilişkili faktörler:**

Diyabet, kolesistektomi, obezite, insülin direnci, yüksek miktarda yağ içerikli diyet, işlenmiş ve kırmızı etin fazla tüketilmesi gibi beslenmeyle ilişkili birçok risk faktörü kolorektal kanser etiolojisinde yer almaktadır (Gao ve ark., 2017; Thanikachalam ve Khan, 2019). Kolorektal kanser oluşumunda beslenme önemli bir rol oynamaktadır ve dünya çapında vakaların %30-50'sinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kırmızı et tüketimi, kolorektal kanser oluşumunda beslenmeyle ilişkili başlıca risk faktörlerindedir. Yapılan çalışmalarda günlük 100 g kırmızı et veya 50 g işlenmiş et alımının kolorektal kanser riskini %20 arttırdığı ve kırmızı et tüketiminin kolorektal adenomların oluşmasında etkili olduğu belirtilmektedir. Kalsiyum, folik asit ve D vitamini gibi mikrobesein öğelerinin alım miktarları da kolorektal kanser riskini etkilemektedir. 700-1000 mg/gün'den daha az kalsiyum alımı, kolorektal kanser riskinde artışla ilişkilendirilmektedir.

Diyet lifleri ve ana metabolitleri olan kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA) kolorektal kansere karşı koruyucu etkisi bulunmaktadır (Lucas ve ark., 2017; Niederreiter, Adolph ve Tilg, 2018). Bir meta-analiz çalışmasında, günde on gram ek diyet lifi alınımının kolorektal kanser riskini %10 azalttığı gösterilmiştir (Ben ve ark., 2014). Antioksidanlar ve vitaminlerin yeterli miktarlarda alınması kolorektal kanser riskini azaltmaktadır (Grazioso ve ark., 2019). Zerdeçal, biberiye, sarımsak, zencefil, soğan, kekik, safran gibi anti-inflamatuar besinlerin tüketimi kolorektal kanser riskini azaltmaktadır (Thanikachalam ve Khan, 2019). Akdeniz diyeti sağlıklı bir diyet olarak kabul edilmekte ve kolorektal kanser riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmektedir (Aranda-Olmedo ve Rubio, 2020). Akdeniz diyeti; yüksek oranda sebze, meyve, balık, kurubaklagil ve rafine edilmemiş tahıl içeren, düşük miktarda kırmızı et, süt ve süt ürünleri ile karakterize beslenme tipidir. Akdeniz diyetinde temel yağ çeşidi olarak zeytinyağı kullanılmaktadır (Farinetti, Zurlo, Manenti, Coppi ve Mattioli, 2017). Akdeniz diyetinin içerdiği tam tahılların ve kurubaklagillerin tüketimi kolorektal kanser riskini azaltmaktadır.

Kolorektal kanser etiolojisinde, özellikle 50 yaş altındaki bireylerde kanser oluşumunda beslenmenin etkili bir faktör olduğu birçok çalışmada belirtilmektedir. ABD başta olmak üzere dünya genelinde 50 yaş altında kolorektal kanser insidansı artmaktadır. Bu artışta yüksek miktarda kırmızı et tüketimi ve düşük miktarda diyet lifi alımıyla karakterize Batı tarzı beslenme modelinin rol oynadığı düşünülmektedir. Batı tarzı beslenme modeli; rafine yiyecekler, alkol, yüksek miktarda tuz, yüksek fruktozlu mısır şurubu ve yağlı etlerin tüketimini içermektedir. Fazla miktarda sodyum tüketiminin bağırsak bağışıklığını olumsuz etkilediği ve bağırsak mikrobiyotasında olumsuz etkileri olduğu öne sürülmektedir. Çeşitli beslenme ve yaşam tarzı faktörlerinin kolorektal kanser riskine etkisi Tablo 1’de verilmiştir. Tüm bu bilgiler ışığında kolorektal kanser küresel yükünün; bireylerin hazır besinlere yönelmesi ve Batı yaşam tarzının gitgide benimsenmesiyle gelecek yıllarda artması beklenmektedir (Niederreiter ve ark., 2018).

**Tablo 1. Beslenme ve Yaşam Tarzı Faktörleri ile Kolorektal Kansere Arasındaki İlişkisi**

Beslenme ve Yaşam Tarzı Faktörleri	Miktarı	Kolorektal Kansere Üzerine Etkisi
<b>Beslenme tarzı ile ilişkili faktörler</b>		
Kırmızı et	>100 g/gün	Riski %20 arttırır
İşlenmiş et	>50 g/gün	Riski %20 arttırır
Diyet lifleri	İhtiyaca ek 10 g	Riski %10 azalır
Tam tahıllar	-	Riski azalır
Sebze ve meyveler	-	Riski azalır
Anti-inflamatuar besinler (biberiye, sarımsak, soğan)	-	Riski azalır
<b>Yaşam tarzı faktörleri</b>		
Tütün	Doza ve kullanım süresine bağlı	Riski %18 arttırır
Alkol	Doza bağlı	Riski arttırır
Fiziksel aktivite	Orta derecede	Riski azalır

Kaynak: Lucas ve ark., 2017; Thanickalam ve Khan, 2019; Yang ve Yu, 2018.

### **Mikrobiyota**

Mikrobiyota; ağız, deri, solunum sistemi, bağırsak ve vajina gibi insan vücudunun farklı bölgelerinde yaşayan bakteri, virüs, protozoa gibi mikroorganizmaların oluşturduğu bir ekosistemdir (Pascale ve ark., 2018). Mikrobiyotada %93.5’i Proteobacteria, Firmicutes, Aktinobakteri ve Bakteroidetes’e ait 12 farklı filum olarak sınıflandırılan 2172 tür mikroorganizma bulunmaktadır (Thursby ve Juge, 2017). Mikrobiyota bileşimindeki mikroorganizmaların oranları ve türleri zamana, bireylere ve vücut bölgelerine göre farklılık göstermektedir. Mikroorganizmaların sayısı mide lümeninden ince bağırsağa gidildikçe artmaktadır, kolon ve rektum ise en yoğun oldukları bölgelerdir (Lucas ve ark., 2017). Mikrobiyotanın bileşiminde genetik, çevresel faktörler, doğum şekli ve beslenme oldukça etkilidir (Pascale ve ark., 2018). Örneğin, D vitamini reseptörünü kodlayan gendeki varyantlar, mikrobiyota bileşimini etkilemektedir. Genetik ve çevresel faktörlerin mikrobiyotaya etkisinin tam olarak belirlenebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Mikrobiyota çeşitli biyokimyasal ve fizyolojik mekanizmaların düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Mikrobiyota; glikoz ve lipit homeostazının düzenlenmesi, bağırsak endokrin fonksiyonları, bağışıklık sisteminin gelişimi ve tokluk mekanizması gibi birçok metabolik fonksiyonda görev almaktadır. Selüloz gibi sindirilemeyen maddelerden enerji üretimi, K vitamini ve B grubu vitaminlerin sentezi mikrobiyotanın fonksiyonlarından (Araos ve D'Agata, 2019; Song ve ark., 2020). Bağırsak bütünlüğünün korunması, bağırsak epitelinin şekillendirilmesi mikrobiyotanın fizyolojik işlevlerindedir (Thursby ve Juge, 2017).

### **Bağırsak Mikrobiyotası**

Bağırsak mikrobiyotasını oluşturan bakteriler; vücudun metabolik, yapısal ve koruyucu işlevlerinde etkili olduğundan bağırsak mikrobiyotası sağlığın korunmasında etkilidir (Pascale ve ark., 2018). Bağırsak mikrobiyotası bağırsak epiteli, uzak organlar ve vücut sistemleriyle etkileşim halindedir. Yaşamın başlangıcından itibaren hastalıklar, kullanılan ilaçlar, beslenme gibi yaşamsal olaylarda gastrointestinal sistem kolonize olmakta ve mikrobiyotada karmaşık değişimler meydana gelmektedir (Thursby ve Juge, 2017). Sağlıklı bağırsak mikrobiyotasında; Firmicutes ve Bakteroidetes baskın olmak üzere Aktinobakteri, Eubacterium, Bifidobakteri, Fusobacterium, Laktobasillus, Enterokok, Streptokok, Enterobacteriaceae, Proteobacteria ve Verrucomicrobia türleri bulunmaktadır (Aranda-Olmedo ve Rubio, 2020; Lucas ve ark., 2017; Marmol ve ark., 2017). Bağırsakta bulunan bakteriler, ksenobiyotik metabolizma ve doğum sonrasında bağırsak gelişmesi gibi bağırsağın birçok fonksiyonunda görevli genlerin ekspresyonunu modüle etmektedir. Bağırsak mikrobiyotası ilaçların vücuda etkisi gibi farmakokinetik sonuçları etkileyebilmektedir. Bağırsak mikrobiyotası; amino asit biyosentezi, safra asitlerinin dönüşümü, lipit metabolizması, enerji üretimi ve kolonizasyon direncinde etkilidir. Bağırsak mikrobiyotası önemli metabolitler üretmektedir ve bu metabolitler günümüzde metabolomik yöntemlerle dışkı ve serumda ölçülebilmektedir. Diyet lifleri ve endojen bağırsak mukusu gibi sindirilemeyen substratların fermantasyonu bağırsak mikrobiyotasında gerçekleştirilir, bu fermantasyon sonucunda KZYA'lar ve çeşitli gazlar üretilir. Üretilen başlıca KZYA'lar; asetat,

propiyonat ve bütirattır. Çoğunlukla Bakteroidetes asetat ve propiyonat, Firmicutes bütirat üretmektedir. Bütirat, insan kolonositlerinin temel enerji kaynağıdır ve kolon kanseri hücrelerinin apoptozunu indükleyebilir. Yapılan son çalışmalarda, bütiratın farelerde insülin duyarlılığını arttırdığı ve anti-obezojenik etkiye sahip olabileceği belirtilmektedir. Propiyonat karaciğere taşınır, bağırsak yağ asidi reseptörleriyle etkileşime girerek glukoneogenez ve tokluk sinyalini düzenlemektedir. En çok üretilen KZYA olan asetat, kolesterol metabolizması ve lipogenezde kullanılmak üzere periferik dokulara taşınarak kolesterol sentezinde substrat olarak kullanılmaktadır ve iştahın düzenlenmesinde etkilidir. KZYA'lar bağırsak hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde ve obezite gelişiminde etkilidir (Pascale ve ark., 2018; Valdes, 2018). Mikrobiyotada KZYA üreten bakterilerin azalması, tip 2 diabetes mellitus (DM) riskini arttırmaktadır (Song ve ark., 2020).

Tip 1 DM, tip 2 DM, atopik egzama, çölyak, obezite ve İBH gibi sağlık sorunlarına sahip bireylerde bağırsak mikrobiyotasında bakteri çeşitliliği sağlıklı bireylere kıyasla daha azdır. Hastalık ve mikrobiyota çeşitliliği arasındaki ilişkiye bakıldığında tür açısından daha zengin bağırsak mikrobiyotası hastalıklara karşı daha koruyucudur. Özetle, bağırsak mikrobiyotasının tür çeşitliliği, bağırsak sağlığının iyi bir göstergesidir (Valdes, 2018). Bağırsak mikrobiyotası ile vücut arasındaki doğal ilişkinin bozulmasıyla birlikte mikrobiyota bileşimi ve fonksiyonunda ortaya çıkan patojenik değişiklikler olarak tanımlanan disbiyozis, İBH ve kolorektal kanserin başlıca nedenlerinden biridir. Disbiyozis, fizyolojik mekanizmalar için elzem olan metabolitlerin yanlış veya yetersiz üretimine ve toksik metabolitlerin üretiminde artışa sebep olmaktadır. Antibiyotik tedavisi, obezite veya yanlış beslenme alışkanlıkları disbiyozise sebep olabilen faktörlerdir (Marmol ve ark., 2017; Pascale ve ark., 2018; Song ve ark., 2020).

### **Bağırsak Mikrobiyotası ve Beslenme**

Beslenme, yaşam süresince bağırsak mikrobiyotasının şekillenmesinde etkili ana faktörlerdendir (Thursby ve Juge, 2017). Uzun veya kısa süreli beslenme değişiklikleri, bağırsak mikrobiyotasında spesifik değişikliklere yol açmaktadır. Mikrobiyota bileşimi; yaşam tarzı olarak edinilen beslenme alışkanlıkları

değişimleriyle yakından ilişkilidir. Örneğin, *Bakteroidetes* ve *Aktinobakteri* prevalansı, yüksek miktarda yağ içerikli diyetle pozitif ilişkilidir; diyet lifi alımıyla negatif ilişkilidir (Bibbò ve ark., 2016). Birçok çalışmada, bağırsak mikrobiyotasının beslenme değişikliklerine hızla yanıt verdiği belirtilmektedir. Et veya sebze içeriğinin yüksek olduğu beslenme tarzının değiştirilmesi veya yüksek diyet lifi alımına başlanması gibi değişiklikler bağırsak mikrobiyotasında 1-2 gün içerisinde büyük değişikliklere sebep olmaktadır (Niederreiter ve ark., 2018).

*Aktinobakteri*, *Bakteroidetes* ve *Firmicutes* gibi bağırsak bakterileri, özellikle karbonhidratlardan gelen, sindirilemeyen besin substratlarının fermantasyonu ve dönüşümünden oluşan metabolitlerden enerji üretmektedir (Pascale ve ark., 2018). Çeşitli beslenme şekilleri ve besinlerin bağırsak mikrobiyotasında oluşturduğu etkilere bakıldığında yüksek fermente edilebilir oligo-di-mono- sakkaritler ve polioller (FODMAP) içerikli diyet irritabl bağırsak sendromu (IBS) semptomlarının azaltmasına yardımcı olmaktadır. Düşük FODMAP içerikli diyet bağırsak mikrobiyotasında Actinobacteria prevalansını artırmaktadır. Çay, kahve, enginar, zeytin, çilek ve kuşkonmaz gibi polifenol içeriği yüksek besinler; bağırsak bariyerini koruyan *Bifidobakteri*, *Laktobasillus* ve bütirat üreten *Fekalibakteri prausnitzii*, *Roseburia* prevalanslarının artmasına, lipopolisakkarit üreten *Escherichia Coli* ve *Enterobacter cloacae* prevalanslarının azalmasına katkı sağlamaktadır. Yapay tatlandırıcılar, *E. Coli* ve *Proteobacteria* prevalanslarının aşırı artışına ve dışkı pH'nın yükselmesine sebep olmaktadır. Diyet lifleri ve prebiyotikler, mikrobiyota çeşitliliğini ve KZYA üretimini artırırken, tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktadırlar (Niederreiter ve ark., 2018).

Bağırsak mikrobiyotasının modifikasyonu ve işlevi sağlığın sürdürülmesi için gereklidir. Bireylerin beslenmesinde prebiyotikler, prebiyotikler ve sinbiyotiklerin bulunması bağırsak mikrobiyotasına katkı sağlamaktadır. Prebiyotikler yeterli miktarlarda tüketildiğinde sağlığa olumlu etkileri bulunan, spesifik mikroorganizmaların canlı türleridir. Prebiyotiklerin antipatojenik, immünmodülatör ve anjiyojenik özellikleri bulunmaktadır ve ürogenital sağlık üzerinde etkilidirler (Kerry ve ark., 2018; Markowiak ve Ślizewska, 2017).

Bağırsak mikrobiyotası; beslenme, antibiyotik gibi çeşitli faktörlerden etkilenebildiği için prebiyotikler bağırsak hastalıklarını önlemek, tedavi etmek için kullanılabilir (Kim ve ark., 2019). Prebiyotikler; obezite, insülin direnci, tip 2 DM gibi hastalıkların tedavisinde etkilidir (Markowiak ve Ślizewska, 2017). Peynir, süt, turşu, bir çeşit Kore yemeği olan kombucha, ekşi mayalı ekmekler prebiyotik kaynaklarına örnek verilebilir (Fernandez ve Murette, 2017). Prebiyotikler, mikrobiyotanın modülasyonu yoluyla sağlığa olumlu etkileri bulunan ve prebiyotiklerin yaşamını destekleyen cansız besin içerikleridir. Prebiyotikler; antikanser, antialerjenik, antidiyabetik ve antiobezojenik aktiviteye sahiptir. Prebiyotikler, prebiyotiklere alternatif olarak veya destek amacıyla kullanılabilir, prebiyotiklerin yaşamı için ortam oluşturabilir. Prebiyotikler besinlerde doğal olarak bulunabilir veya besinlere ilave edilebilir. İnülin, fruktooligosakkaritler (FOS), izomaltooligosakkaritler, oligofruktoz, laktüloz, galaktooligosakkarit bilinen prebiyotiklerdendir. Muz, hindiba, karahindiba, sarımsak, soğan, yer elması inülin içerikli prebiyotik kaynaklarına örnektir. Soğan, hindiba, sarımsak, kuşkonmaz, muz ve enginar FOS içerikli prebiyotik kaynaklarıdır. Mercimek, nohut, humus, bezelye, barbunya ve lima fasulyesi galaktooligosakkarit içerikli prebiyotiklerdendir (Kerry ve ark., 2018; Markowiak ve Ślizewska, 2017). Prebiyotikler ve prebiyotikler mikrobiyota modülasyonunda rol oynamaktadır. Prebiyotikler, bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitli bakteri türlerinin prevalansını etkilemektedir. Sebze ve meyveler düzenli tüketildiğinde kolorektal karsinom riski azalmaktadır, bu etki inülin ve oligofruktozla içerikleriyle ilişkilendirilmektedir. Prebiyotiklerin prebiyotik içerikli besinlerle kombinasyonunun sinbiyotik etkisi bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve işlevini iyileştirerek sağlığa olumlu etkisi olan, prebiyotik ve prebiyotik özelliklere sahip bileşikler sinbiyotik olarak adlandırılmaktadır. Sinbiyotikler, gastrointestinal sistemde prebiyotik mikroorganizmaların yaşamının kolaylaştırılması için geliştirilen kombinasyonlardır (Fernandez ve Murette, 2017; Markowiak ve Ślizewska, 2017). Sinbiyotikler, kan basıncı ve kolesterol seviyelerinin düşürülmesinde etkilidir. Sinbiyotik alımı, kolorektal kanser hastalarının bağırsak mikrobiyotasında *Laktobasillus* prevalansını artırmaktadır. *Laktobasillus* yaygın olarak

kullanılan probiyotik suşlarındandır. *Laktobasillus acidophilus* hipokolesterolemik etkiye sahipken, *Laktobasillus gasseri* BNR17 adiposit doku artışını inhibe eder ve leptin sekresyonunu sınırlayabilir (Kerry ve ark., 2018; Kim ve ark., 2019).

### Bağırsak Mikrobiyotası ve Kolorektal Kanser

Bağırsak mikrobiyotası bileşimi ve yapısındaki değişiklikler; obezite, tip 2 DM, ülseratif kolit ve kolorektal kanser gibi hastalıkların oluşumu ve sürecinde etkilidir (Tang ve ark., 2020). Kolorektal kanser, tümör oluşumunu etkileyen birçok faktörün bulunduğu heterojen bir hastalıktır (Grazioso ve ark., 2019). Son yıllarda yapılan çalışmalar, kolorektal kanser başlangıcı ve gelişiminde bağırsak mikrobiyotasının önemli bir role sahip olduğunu belirtmektedir (Gao ve ark., 2017). Kolorektal kanserli hayvan modellerinde, normal bağırsak mikrobiyotası bulunan hayvanlarda, bağırsak mikrobiyotası bulunmayan hayvanlara kıyasla daha fazla tümör geliştiği belirtilmektedir ve bu durum mikrobiyotanın kolorektal kanserde etkili olduğunu desteklemektedir (Lucas ve ark., 2017). Disbiyozis, kronik inflamasyon mekanizmasıyla kolonda karsinogenez başlamasına yol açabilmektedir. *Fusobacterium spp.*, *Bakteroidetes fragilis* ve enteropatojenik *E. coli* çok fazla olan karsinogenez sürecinde etkili başlıca bakteri türlerindedir (Marmol ve ark., 2017).

Mikrobiyotanın etkili olduğu kabul edilen kolorektal kanser mekanizması; mikrobiyotadaki bakteriler tarafından üretilen toksinlerin serbest bırakılması, yararlı bakterilerin ürettiği metabolitlerin azalması, epitelyal bariyerin hasara uğraması, prokarsinojenik bileşiklerin üretimiyle birlikte disbiyozise veya bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklere dayanmaktadır. Bu değişiklikler; kronik inflamasyon, bağışıklık sisteminin anormal aktivasyonu ve hücrel proliferasyonun artışıyla birlikte kolorektal kanser gelişimine sebep olmaktadır (Lucas ve ark., 2017).

Mikrobiyota kompozisyonundaki spesifik bakteri türlerinin miktarındaki değişikliklerin kolorektal kanserle ilişkisi üzerine birçok klinik çalışma yürütülmektedir. *Fusobacterium nucleatum*, *Bakteroidis fragilis* ve *E. coli* gibi bakteri türleri kolorektal kanserle ilişkilendirilmektedir. *Laktobasillus S06*, *Eubacterium* ve türleri, *Peptostreptococcus DZ2* ve *Fusobacterium AB*

gibi bakteri türlerinin kolorektal kanser riskini azalttığı düşünülmektedir. *Fusobacterium nucleatum* prevalansı inflamatuvar mikrobiyota ortamında ve kemoterapi sonrasında kolorektal kanser dokusunda artmaktadır. *Fusobacterium nucleatum*, kemoterapi sonrasında dokudaki artışıyla birlikte ofofajiye müdahale ederek kanser hücrelerinin kemorezistansını arttırabilir (Lucas ve ark., 2017; Niederreiter ve ark., 2018). *Fusobacterium nucleatum*'un bu etkisi, TLR4 ve MYD88 genleriyle doğuştan gelen bağışıklık tepkilerini aktive etmesinin yol açtığı spesifik mikroRNA'ların kaybıyla ofofaji aktivasyonunu gerçekleştirmesiyle oluşmaktadır (Song ve ark., 2020).

Kolorektal kanser hastalarında sağlıklı bireylerle kıyasla farklılaşmış mikrobiyota bileşimi veya disbiyozis görülmektedir. Kolorektal kanser hastalarında mikrobiyotada diyet liflerini fermente eden *Clostridia* ve potansiyel olarak koruyucu olan *Roseburia* prevalansında azalma, mikrobiyotada ve dışkıda bakteri çeşitliliğinde azalma, *Fusobacterium nucleatum* ve *Prophyromonas* gibi prokarsinojenik türlerin prevalanslarında artış görülmektedir. Çeşitli bakteri türlerinin kolorektal kanserle ilişkisi Tablo 2'de sunulmuştur.

Bağırsak mikrobiyotası kanser tedavisine yanıtta rol oynamaktadır. Bağırsak mikrobiyotası, kanser tedavisinde kullanılan birçok ilacın anti-tümör aktivitesinde rol oynamaktadır (Wong ve Yu, 2019). Bağırsak mikrobiyotası, immünoterapiler gibi terapötik ajanların aktivitesi ve toksisitesini etkilemektedir. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler immünoterapi ajanı olan CpG-oligonükleotid ve kemoterapide kullanılan platin bileşiği oksaliplatinin aktivitesini değiştirebilir (Song ve ark., 2020). *E. coli* gibi bakteriler, sentezledikleri vitaminler ve ribonükleotid metabolizmasını içeren metabolik ilaç dönüşümü yoluyla, günümüzde kolorektal kanser tedavisinde kullanılan bir ilaç maddesi olan floropirimidinlerin etkisini bozabilmektedir (Niederreiter ve ark., 2018).

Mikrobiyotadaki değişiklikler kolorektal karsinogenezin erken aşamalarında meydana gelmektedir. Bu nedenle bağırsak mikrobiyotası kolorektal kanser oluşumunda etkili olan kolorektal adenom riski taşıyan bireylerin tespitinde kullanılabilir (Song ve ark., 2020). Mikrobiyotadaki değişikliklerin gözlemlenmesi; kolorektal kanser riski taşıyan bireylerin taraması ve erken teşhisinde etkili bir yöntem olabilir.

Kolorektal kanser hastalarının doku örneklerinde prevalansı artmış olan *Parvimonas*, *Peptostreptococcus* ve *Prevotella* gibi spesifik bakterilerin prevalansındaki değişikliklerin ölçümü ve takibi; tarama, prognoz ve tedaviye yanıtın tahmininde biyobelirteç olarak kullanılabilir. Bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu, tedavi etkinliğini artırmak ve tedavinin olumsuz etkilerini azaltmak için umut verici bir stratejidir (Wong ve Yu, 2019).

**Tablo 2. Spesifik Bakteri Türlerinin Kolorektal Kansere Etkisi ve Kolorektal Kanseri Mikrobiyotada Miktarı**

Bakteri türleri	Kolorektal Kansere Etkisi	Kolorektal Kanseri Mikrobiyotada Miktarı
<i>Bacteroidetes fragilis</i>	Prokarsinojenik	Artar
<i>Escherichia coli</i>	Karsinogenez başlangıcında etkili	Artar
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Kemorezistansı artırır	Artar
<i>Lachnospira</i>	Koruyucu	Azalar
<i>Porphyromonas</i>	Prokarsinojenik	Artar
<i>Roseburia</i>	Koruyucu	Azalar

Kaynak: Lucas ve ark., 2017; Niederreiter ve ark., 2018; Marmol ve ark., 2017; Song ve ark., 2020; Wong ve Yu, 2019.

### Kolorektal Kanseri, Bağırsak Mikrobiyotası ve Beslenme

Beslenme, bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini ve bileşimini değiştirebilir ve metabolitlerin üretimini düzenleyerek işlevini etkileyebilir. Sağlıksız beslenme, bağırsak mikrobiyotasının işlevinde bozulmaya, inflamasyona, proliferasyona ve kolorektal kanser riskini artıran zararlı metabolitlerin üretimine yol açabilir (Yang ve Yu, 2018). Beslenme; *Fusobacterium nucleatum*, *E. Coli* ve *Bacteroides fragilis* gibi spesifik bakterilerin prevalansını etkileyerek mikrobiyota aracılığıyla kolorektal karsinogenezde etkili olmaktadır. Bu nedenle besinler ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkinin, kolorektal kanser gibi birçok hastalıkta etkili olduğu düşünülmektedir.

Beslenmenin karsinojen etkisi; nitrit, nitrat ve emülgatörler gibi çeşitli amaçlarla kullanılan katkı maddeleri veya etin işlenmesi ve pişirilmesi sırasında oluşan heterosiklik aminler gibi bileşiklerden kaynaklanmaktadır. Hidrojen sülfür ( $H_2S$ ), işlenmiş ette koruyucu olarak kullanılan

inorganik sülfürden sülfür indirgeyen bakteriler tarafından veya hayvansal besinlerdeki kükürt bileşiklerini metabolize eden fermentatif bakteriler tarafından bağırsakta üretilmektedir. Kolorektal kanserli hastaların doku örneklerinde *Fusobacterium* ve *Porphyromonas* gibi sülfidojenik bakterilerin arttığı görülmektedir. Diyet lifleri, bağırsakta KZYA üreten bakteriler tarafından fermente edilmektedir. *Roseburia* ve *Lachnospira* gibi KZYA üreten bakteriler, kolorektal kanser riskini azaltmaktadır. Dışkıda KZYA seviyelerinin yükselmesi, azalmış inflamatuvar sitokin ve artmış anti-inflamatuvar sitokin seviyeleriyle ilişkilendirilmektedir. Diyet lifleri ve tam tahıllar açısından zengin diyetler kolorektal kansere karşı koruyucudur. Yüksek miktarda diyet lifi alımı mikrobiyotada *Fusobacterium nucleatum* prevalansını ve bağışıklık sistemini etkileyerek *Fusobacterium nucleatum*'un karsinojen etkilerini azaltabilir. Obezite bağırsak mikrobiyotası çeşitliliğini azaltmaktadır. Obezitenin 50 yaş altı bireylerde kolorektal kanser insidansına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bir meta-analiz çalışmasında, beden kütle indeksindeki her 5 kg/m<sup>2</sup> artışın, kolorektal kanser riskinde %5 artışla ilişkili olduğu belirtilmektedir. Obezite, bağırsakta KZYA üreten bakterilerin prevalansını ve KZYA üretimini azaltarak kolorektal kanser riskini arttırmaktadır (Niederreiter ve ark., 2018; Song ve ark., 2020). Bağırsak mikrobiyotasının beslenme tarzı değiştirilerek modülasyonu, kolorektal kanser riskini azaltmak için ekonomik ve etkili bir yöntem olabilir (Gao ve ark., 2017).

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Kolorektal kanser insidansı ve mortalitesi son yıllarda azalmaktadır ancak 50 yaş altındaki bireylerde insidansı artmaktadır. Bu artış, kolorektal kanser tarama ve önleme çalışmalarına verilen önemin artması gerektiğini göstermektedir. Kolorektal kanserin erken teşhis ve tedavisi ulusal sağlık yükünün azaltılmasına katkıda bulunabilir. Bireylerin genetik yapısı, beslenme ve yaşam tarzı kolorektal kanser patogenezinde önemlidir. Kolorektal kanser ve mikrobiyota arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Kolorektal kanser teşhis ve tedavisinde, henüz etki mekanizması tam olarak belirlenmemiş olan bağırsak mikrobiyotası güncel bir yöntem olabilir. Kolorektal kanser hastalarında farklılaşmış mikrobiyota bileşimi görülmektedir. Kolorektal



kanser sürecinde bağırsak mikrobiyotasındaki spesifik bakteri prevalansları (*Parvimonas*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*) değişmektedir. Bu sebeple kolorektal kanser tanısında mikrobiyota bileşiminin değişimi ve/veya mikrobiyotada üretilen KZYA'lar gibi çeşitli metabolitlerin miktarının takibi mikrobiyotanın biyobelirteç olarak kullanılmasını sağlayabilir. Yapılan çalışmalarda bağırsak mikrobiyotasının kolorektal kanserle ilişkisinde KZYA'lar, diyet lifi alımı, kırmızı ve işlenmiş et tüketimi gibi beslenmeyle ilişkili faktörlere yoğunlaşmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası bileşimini ve metabolitlerin üretimini etkileyebilen beslenme, kolorektal kanser ve bağırsak mikrobiyotası ilişkisinde belirleyici role sahiptir. Kolorektal kanser riskini azaltmak için düzenli diyet lifi alımı, düşük miktarda kırmızı ve/veya işlenmiş et tüketimi, vitamin ve minerallerin yeterli alımı ve düzenli fiziksel aktivite önerilmektedir. Tüm bu bilgiler ışığında, bağırsak mikrobiyotasının kolorektal kanser üzerindeki etki mekanizmasının anlaşılması, bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu ile kolorektal kanserin önlenmesi, teşhisi ve tedavisinde sağlayacağı yararların keşfi ve klinik uygulaması için gereklidir. Bireylerin beslenmesinin düzenlenmesi yoluyla bağırsak mikrobiyotasının modüle edilmesi; kolorektal kanser tanısının, takibinin ve tedaviye yanıtın düzenlenmesinde etkili bir yöntem olabilir.

#### Yazar Katkısı / Author Contributions

Fikir/Kavram: A.A., S.K., F.Ç.; Tasarım: A.A., S.K., P.E.K.; Denetleme/Danışmanlık: A.A., S.K., F.Ç.; Analiz ve/veya Yorum: A.A., S.K., P.E.K., F.Ç.; Kaynak Taraması: A.A., S.K., P.E.K.; Makalenin Yazımı: A.A., S.K., P.E.K.; Eleştirel İnceleme: A.A., F.Ç.

#### Hakem Değerlendirmesi / Peer-review

Dış bağımsız.

#### Çıkar Çatışması / Conflict of Interest

Yazarlar araştırmanın yürütülmesinde herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

#### Finansal Destek / Financial Disclosure

Yazarlar araştırmanın yürütülmesi sürecinde bir finansal destek almadığını beyan etmiştir.

#### KAYNAKLAR

Aranda-Olmedo, I., Rubio, L. (2020). Dietary legumes, intestinal microbiota, inflammation and colorectal

cancer. *Journal of Functional Foods*, 64. doi:10.1016/j.jff.2019.103707

Araos, R., D'Agata, E. (2019). The human microbiota and infection prevention. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 40(5), 585-589. doi:10.1017/ice.2019.28

Ben, Q., Sun, Y., Chai, R., Qian, A., Xu, B., Yuan, Y. (2014). Dietary fiber intake reduces risk for colorectal adenoma: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 146(3), 689-699. doi:10.1053/j.gastro.2013.11.003

Bibbo, S., Ianiro, G., Giorgio, V., Scaldaferrri, F., Masucci, L., Gasbarrini, A., Cammarota, G. (2016). The role of diet on gut microbiota composition. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20(22), 4742-4749.

Erçolak, V. (2016). Kolorektal Kanselerde Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*, 8(1), 11-15.

Farinetti, A., Zurlo, V., Manenti, A., Coppi, F., Mattioli, A. (2017). Mediterranean diet and colorectal cancer: a systematic review. *Nutrition*, 43-44, 83-88. doi:10.1016/j.nut.2017.06.008.

Fernandez, M., Marette, A. (2017). Potential health benefits of combining yogurt and fruits based on their probiotic and prebiotic properties. *Advances in Nutrition*, 8(1), 155-164. doi:10.3945/an.115.011114.

Gao, R., Gao, Z., Huang, L., Qin, H. (2017). Gut microbiota and colorectal cancer. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 36(5), 757-769. doi:10.1007/s10096-016-2881-8.

Grazioso, T., Brandt, M., Djouder, N. (2019). Diet, microbiota, and colorectal cancer. *iScience*, 21, 168-187. doi:10.1016/j.isci.2019.10.011.

Kerry, R., Patra, J., Gouda, S., Park, Y., Shin, H., Das, G. (2018). Benefaction of probiotics for human health: A review. *Journal of food and drug analysis*, 26(3), 927-939. doi:10.1016/j.jfda.2018.01.002

Kim, S., Guevarra, R., Kim, Y., Kwon, J., Kim, H., Cho, J., Lee, J. (2019). Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 29(9), 1335-1340. doi:10.4014/jmb.1906.06064.

Lucas, C., Barnich, N., Nguyen, H. (2017). Microbiota, inflammation and colorectal cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(6), 1310. doi:10.3390/ijms18061310

Markowiak, P., Slizewska, K. (2017). Effect of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*, 9(9), 1021. doi:10.3390/nu9091021

- Marmol, I., Diego, C., Dieste, A., Cerrada, E., Yoldi, M. (2017). Colorectal carcinoma: A general overview and future perspectives in colorectal cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1), 197. doi:10.3390/ijms18010197
- Mohseni, A., Taghinezhad-S, S., Fu, X. (2020). Gut microbiota-derived metabolites and colorectal cancer: New insights and updates. *Microbial Pathogenesis*, 149. doi:10.1016/j.micpath.2020.104569
- Niederreiter, L., Adolph, T., Tilg, H. (2018). Food, microbiome and colorectal cancer. *Digestive and Liver Disease*, 50(7), 647-652. doi:10.1016/j.dld.2018.03.030.
- Pascale, A., Marchesi, N., Marelli, C., Coppola, A., Luzzi, L., Govoni, S., . . . Gazzaruso, C. (2018). Microbiota and Metabolic Diseases. *Endocrine*, 61(3), 357-371. doi:10.1007/s12020-018-1605-5
- Siegel, R., Jakubowski, C., Fedewa, S., Davis, A., Azad, N. (2020). Colorectal Cancer in the Young: Epidemiology, Prevention, Management. *American Society of Clinical Oncology*, 40, 75-88. doi:10.1200/EDBK\_279901
- Song, M., Chan, A., Sun, J. (2019). Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 158(2), 322-340. doi:10.1053/j.gastro.2019.06.048.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2019). *Türkiye Kanser İstatistikleri 2016*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2021). *Türkiye Kanser İstatistikleri 2017*. Ankara: HSGM.
- Tak, K., Ahn, E., Kim, E. (2017). Increase in dietary protein content exacerbates colonic inflammation and tumorigenesis in azoxymethane-induced mouse colon carcinogenesis. *Nutrition Research and Practice*, 11(4), 281-289. doi:10.4162/nrp.2017.11.4.281.
- Tang, Q., Cang, S., Jiao, J., Rong, W., Xu, H., Bi, K., . . . Liu, R. (2020). Integrated study of metabolomics and gut metabolic activity from ulcerative colitis to colorectal cancer: The combined action of disordered gut microbiota and linoleic acid metabolic pathway might fuel cancer. *Journal of Chromatography A*, 1629. doi:10.1016/j.chroma.2020.461503.
- Thanikachalam, K., Khan, G. (2019). Colorectal cancer and nutrition. *Nutrients*, 11(1), 164. doi:10.3390/nu11010164.
- Thursby, E., Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, 474(11), 1823-1836. doi:10.1042/BCJ20160510
- Valdes, M. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *Science and Politics of Nutrition*, 361, 36-44. doi:10.1136/bmj.k2179
- Wong, S., Yu, J. (2019). Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16, 690-704. doi:10.1038/s41575-019-0209-8
- World Health Organization. (2021). WHO International Agency for Research on Cancer. Erişim tarihi: 27.12.2021, <https://gco.iarc.fr/>
- Yang, J., Yu, J. (2018). The association of diet, gut microbiota and colorectal cancer: what we eat may imply what we get. *Protein&Cell*, 9(5), 474-487. doi:10.1007/s13238-018-0543-6