



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK
LİSANS
TEZİ

**FARKLI BEDEN KÜTLE İNDEKSİ (BKİ)'NDE OLAN
KOLOREKTAL KANSER TANILI BİREYLERDE DİYET
ANTIOKSİDAN KAPASİTESİ VE BAZI BİYOGÖSTERGELER
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

BÜŞRA ATABİLEN

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

OCAK 2019



**FARKLI BEDEN KÜTLE İNDEKSİ (BKİ)’NDE OLAN KOLOREKTAL
KANSER TANILI BİREYLERDE DİYET ANTİOKSİDAN KAPASİTESİ VE
BAZI BİYOGÖSTERGELER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Büşra ATABİLEN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

OCAK 2019

Büşra ATABİLEN tarafından hazırlanan "FARKLI BEDEN KÜTLE İNDEKSİ (BKİ)'NDE OLAN KOLOREKTAL KANSER TANILI BİREYLERDE DİYET ANTİOKSİDAN KAPASİTE VE BAZI BİYOGÖSTERGELER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/~~OY ÇOKLUĞU~~ ile Gazi Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Gamze AKBULUT

Beslenme ve Diyetetik Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum



Başkan : Prof. Dr. Doğan UNCU

İç Hastalıkları Ana bilim Dalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye : Doç. Dr. Nilüfer ACAR TEK

Beslenme ve Diyetetik Ana bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum



Tez Savunma Tarihi: 17/01/2019

Jüri üyeleri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dökümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

Bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.


Büşra ATABİLEN
17/01/2019

**FARKLI BEDEN KÜTLE İNDEKSİ (BKİ)’NDE OLAN KOLOREKTAL KANSER
TANILI BİREYLERDE DİYET ANTİOKSİDAN KAPASİTE VE BAZI
BİYOGÖSTERGELER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
(Yüksek Lisans Tezi)**

Büşra ATABİLEN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Ocak 2019

ÖZET

Bu çalışma, farklı beden kütle indeksi (BKİ)’nde olan kolorektal kanserli bireylerde diyet antioksidan kapasitesi ile hastalık patogenezinde rol oynayan leptin, adiponektin, inflamatuvar durum, nükleer faktör-kappa B (NF-kB) sinyal yolağı, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla planlanmıştır. Çalışma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvuran, araştırma kriterlerini sağlayan, yaşları 39-65 yıl arasında değişen kolorektal kanser tanılı 40 erkek birey ve aynı sayıda sağlıklı erkek birey içeren kontrol grubu ile yürütülmüştür. Vaka ve kontrol grubundaki bireyler BKİ’ne göre normal (BKİ 20-24,9 kg/m²) veya fazla kilolu/obez (BKİ ≥25 kg/m²) olarak alt gruplara ayrılmıştır. Çalışma için gerekli veriler kolorektal kanserli hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna yüz yüze görüşme tekniği ile uygulanan anket formu ile toplanmıştır. Anket formu genel bilgiler, sağlık bilgileri, beslenme alışkanlıklarına ilişkin sorular, antropometrik ölçümler, biyokimyasal bulgular, Uluslararası Fiziksel Aktivite Formu (IPAQ-kısa), antioksidan besin tüketim sıklığı formu ve 3 günlük besin tüketim kaydına ilişkin verilerden oluşmaktadır. Çalışılan biyokimyasal parametreler serum adiponektin, leptin, nükleer faktör kappa B (NF-kB), malondialdehit (MDA), 4-hidroksinoneal (4-HNE), süperoksid dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon (GSH), total oksidan durum (TOS), total antioksidan durum (TAS), 8-hidroksi-2’-deoksiguanosin (8-OH-dG), interlökin-17 (IL-17), interlökin-22 (IL-22) ve interlökin-23 (IL-23)’dür. Çalışma sonunda BKİ’ne göre normal olarak sınıflandırılmış vaka grubunda, kontrol grubuna göre adiponektin seviyesi anlamlı olarak daha düşük (p<0,05); leptin, total oksidan durum ve IL-17 seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,05). Beden kütle indeksi ≥25 kg/m² olan vaka grubundaki bireylerde ise kontrol grubundaki bireylere göre total antioksidan seviyesi anlamlı olarak daha düşük (p<0,05); leptin, 4-HNE, total oksidan durum, IL-23 ve 8-OHdG seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,05). Ayrıca kontrol grubunda vaka grubuna göre besin tüketim sıklığından veya besin tüketim kaydından elde edilen diyet toplam antioksidan kapasitesi daha yüksek olmakla birlikte iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Sonuç olarak kolorektal kanser oluşumunda adiponektin, leptin gibi adipokinler, inflamatuvar durum, oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve antioksidan kapasitede azalma önemli rol oynamaktadır. Ayrıca obezite bu faktörlerle olan ilişkisine bağlı olarak hastalık oluşumunda belirleyici rol üstlenmektedir.

Bilim Kodu : 1007
Anahtar Kelimeler : Kolorektal kanser, diyet antioksidan kapasitesi, adipokinler, inflamasyon, oksidatif stres
Sayfa Adedi : 181
Danışman : Prof. Dr. Gamze AKBULUT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN DIET ANTIOXIDANT
CAPACITY AND SOME BIOMARKERS IN PATIENTS WITH COLORECTAL
CANCER WITH DIFFERENT BODY MASS INDEX (BMI)

(M. Sc. Thesis)

Büşra ATABİLEN

GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

January 2019

ABSTRACT

This study was designed to determine the relationship between dietary antioxidant capacity and leptin, adiponectin, inflammatory status, nuclear factor-kappa B (NF- κ B) signaling pathway, oxidative stress and lipid peroxidation in disease pathogenesis. The present study was carried out with 40 male patients diagnosed with colorectal cancer who applied to Medical Oncology Clinic of Ankara Numune Training and Research Hospital and age between 39-65 years and with control group containing the same number of healthy male individuals. The subjects in the case group and subjects in the control group were divided into subgroups according to BMI as normal (BMI 20-24,9 kg/m²) or overweight/obese (BMI $\geq$ 25 kg/m²). The data required for the study were collected by face to face interview method. The questionnaire consists of general information, health information, questions about nutritional habits, anthropometric measurements, biochemical findings, International Physical Activity Form (IPAQ-short), frequency of antioxidant nutrient consumption and food consumption record for 3 days. Biochemical parameters are serum adiponectin, leptin, nuclear factor kappa B (NF- κ B), malondialdehyde (MDA), 4-hydroxynoneal (4-HNE), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione (GSH), total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS), 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), interleukin-17 (IL-17), interleukin-22 (IL-22) and interleukin-23 (IL-23), respectively. At the end of the study, while adiponectin level was found to be significantly lower in the normal BMI case subgroup than control group ($p < 0.05$); leptin, total oxidant status and IL-17 levels were found to be significantly higher ($p < 0.05$). In addition, while the total antioxidant level was found to be significantly lower in the overweight/obese BMI case subgroup than control group ($p < 0.05$); leptin, 4-HNE, total oxidant status, IL-23 and 8-OH-dG levels were found to be significantly higher ($p < 0.05$). Although the total antioxidant capacity of the diet was higher in the control group compared to the case group, it was not found statistically significant ($p > 0.05$). As a result; adipokines such as adiponektin and leptin, inflammatory status, oxidative stress, lipid peroxidation, DNA damage and decrease in antioxidant capacity play an important role in the development of colorectal cancer. Also, obesity plays a decisive role in the effects of these factors on disease formation.

Science Code : 1007
Keywords : Colorectal cancer, diet antioxidant capacity, adipokines, inflammation, oxidative stress
Page Number : 181
Supervisor : Prof. Dr. Gamze AKBULUT

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesi süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, hiçbir zaman desteğini ve emeğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Gamze AKBULUT’a,

Verilerimin toplanmasında kolaylık gösteren ve çalışma süresi boyunca desteklerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Doğan UNCU’ya,

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü’nde bulunan desteğini ve emeğini esirgemeyen bütün hocalarıma ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği’nde her zaman manevi desteklerini hissettiğim ve sağladıkları çalışma ortamıyla hep yanımda olan tüm çalışanlarına,

Laboratuvar çalışmaları boyunca desteklerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Merve BACANLI’ya,

Bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman ve her şekilde yanımda olduklarını bildiğim, en büyük zenginliğim canım aileme,

Şükranlarımı, teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kolorektal Kanser	3
2.2. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi	3
2.3. Kolorektal Kanser Oluşum Mekanizması	4
2.3.1. Adiponektin, leptin ve kolorektal kanser ilişkisi.....	5
2.3.2. İnflamatuvar durum, NF-kB ve kolorektal kanser ilişkisi.....	7
2.3.3. Oksidatif Stres ve Kolorektal Kanser İlişkisi	10
2.3.4. Lipit peroksidasyonu ve kolorektal kanser ilişkisi	11
2.4. Kolorektal Kanser Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	14
2.4.1. Genetik, çevresel ve yaşam tarzı ile ilişkili risk faktörleri	14
2.4.2. Beslenme ile ilişkili risk faktörleri	17
2.5. Kolorektal Kanser Klinik Belirti ve Bulguları	26
2.6. Kolorektal Kanser Tanı ve Tarama Yöntemleri	27
2.7. Kolorektal Kanser Evrelemesi	29
2.8. Kolorektal Kanser Tedavisi.....	30
3. MATERYAL VE YÖNTEM	33

	Sayfa
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi.....	33
3.2. Araştırmanın Genel Planı	35
3.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi	35
3.3.1. Bireylerin genel özellikleri ve sağlık bilgileri.....	35
3.3.2. Bireylerin beslenme alışkanlıkları.....	36
3.3.3. Antropometrik ölçümler	36
3.3.4. Biyokimyasal bulgular	37
3.3.5. Fiziksel aktivite kaydı	37
3.3.6. Besin tüketiminin değerlendirilmesi	38
3.3.7. Numunelerin alınması, saklanması ve analizi	40
3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	41
4. BULGULAR	43
4.1. Bireylere İlişkin Genel Özellikler	43
4.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıklarına İlişkin Bulgular	48
4.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulgular.....	54
4.4. Bireylerin Biyokimyasal Parametrelerine İlişkin Bulgular	56
4.5. Bireylerin Fiziksel Aktivite Düzeylerine İlişkin Bulgular	60
4.6. Bireylerin Besin Tüketim Durumlarının Değerlendirilmesi	60
4.7. Çalışılan Biyokimyasal Parametreler ile Diğer Değişkenlerin İlişkilendirilmesi	73
5. TARTIŞMA	91
5.1. Bireylere İlişkin Genel Özellikler	91
5.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi	95
5.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	98
5.4. Bireylerin Rutin Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi	99
5.5. Bireylerde Çalışılan Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi	100

	Sayfa
5.6. Bireylerin Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Değerlendirilmesi	104
5.7. Bireylerin Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi	105
5.8. Diyet Toplam Antioksidan Kapasitesinin Değerlendirilmesi	112
5.9. Bireylerin Çalışılan Biyokimyasal Parametreleri ile Diğer Değişkenlerin İlişkilendirilmesi	113
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	123
KAYNAKLAR	131
EKLER.....	163
EK-1. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu	164
EK-2. Etik Kurul Onayı	168
EK-3. Anket Formu	170
ÖZGEÇMİŞ	180

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Kolorektal kanser TNM evrelemesi.....	30
Çizelge 2.2. Kolorektal kanser TNM evrelemesi.....	30
Çizelge 4.1. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin demografik özelliklerinin dağılımı	44
Çizelge 4.2. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin ailelerinde kanser öyküsü varlığının dağılımı	46
Çizelge 4.3. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin sigara ve alkol kullanma durumlarına göre dağılımları	47
Çizelge 4.4. Kolorektal kanserli hastaların tümör yerleşim yeri ve hastalığın evresine göre dağılımları	48
Çizelge 4.5. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin beslenme alışkanlıklarının dağılımı	50
Çizelge 4.6. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin ev dışında yemek yeme alışkanlıklarına göre dağılımı	51
Çizelge 4.7. Yemek pişirirken kullanılan yöntemlerin dağılımı.....	53
Çizelge 4.8. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin bazı antropometrik parametreler ve vücut bileşimlerinin ortalama, standart sapma (SS) ve alt-üst değerleri	55
Çizelge 4.9. Vaka grubundaki bireylerin rutin biyokimyasal parametreleri için ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri	57
Çizelge 4.10. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin çalışılan biyokimyasal parametreleri için ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri	58
Çizelge 4.11. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin çalışılan biyokimyasal parametreleri için ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri	59
Çizelge 4.12. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin fiziksel aktivite düzeylerinin (IPAQ) dağılımı.....	61
Çizelge 4.13. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin üç günlük enerji ve makro besin öğeleri alım miktarlarının ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri.....	62
Çizelge 4.14. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin üç günlük vitamin ve mineral alım miktarlarının ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri	64

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.15. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin besin ögesi tüketimlerinin DRI ile karşılaştırılması.....	67
Çizelge 4.16. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin besin ögesi tüketimlerinin Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) ile karşılaştırılması.....	69
Çizelge 4.17. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin besin gruplarına göre ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri	71
Çizelge 4.18. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin antioksidan besin tüketim sıklığı ve üç günlük besin tüketim kaydına göre diyetlerinin toplam antioksidan kapasitelerinin ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri.....	72
Çizelge 4.19. Serum adiponektin ve leptin düzeyleri ve adiponektin/leptin oranı ile hastalığın evresi, fiziksel aktivite düzeyi, diyet antioksidan kapasitesi ve bazı antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon ilişkisi	74
Çizelge 4.20. Serum adiponektin ve leptin düzeyleri ve adiponektin/leptin oranı ile bazı antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon ilişkisi	75
Çizelge 4.21. Serum adiponektin ve leptin düzeyleri ve adiponektin/leptin oranı ile bazı biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon ilişkisi	77
Çizelge 4.22. Serum interlökin düzeyleri ile diyet antioksidan kapasitesi ve bazı antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon ilişkisi.....	79
Çizelge 4.23. Serum interlökin düzeyleri ile bazı biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon ilişkisi.....	81
Çizelge 4.24. Total oksidan ve total antioksidan durum ile diyet antioksidan kapasite ve bazı antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon ilişkisi	83
Çizelge 4.25. Total oksidan ve total antioksidan durum ile diyet antioksidan kapasite ve bazı biyokimyasal özellikler arasındaki korelasyon ilişkisi.....	85
Çizelge 4.26. Vaka grubundaki bireylerde çalışılan biyokimyasal parametreler ile diyetle alınan enerji, makro ve mikro besin öğeleri arasındaki ilişki	86
Çizelge 4.27. Kontrol grubundaki bireylerde çalışılan biyokimyasal parametreler ile diyetle alınan enerji, makro ve mikro besin öğeleri arasındaki ilişki	88

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Adiponektin ve Leptin oranındaki değişimin kolorektal kanser oluşumunda rolü	6
Şekil 2.2. Kolorektal kanser gelişiminde sitokinlerin rolü	8
Şekil 2.3. Kolorektal kanser oluşumunda adiponektin, leptin, inflamasyon, oksidatif stres ve lipit peroksidasyonu mekanizması; NF-kB (nükleer faktör kappa B); COX2(siklooksijenaz-2); 4-HNE (4-hidroksinoneal)	13
Şekil 2.4. Kolorektal kanserde tedavi seçenekleri	31
Şekil 3.1. Vaka ve kontrol grubunun özellikleri.....	34
Şekil 4.1. Adiponektin ve Total oksidan durum arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.	78

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
%	Yüzde
<	Küçük
>	Büyük
≥	Büyük eşit
α	Alfa
β	Beta
cm	Santimetre
dk	Dakika
dL	Desilitre
g	Gram
kDa	Kilodalton
kg	Kilogram
kkal	Kilokalori
m ²	Metre kare
mcg	Mikrogram
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
n	Sayı
ng	Nanogram
nm	Nanometre
SS	Standart Sapma
$\bar{X}$	Ortalama

Kısaltmalar	Açıklamalar
4-HNE	4-Hidroksinoneal
8-OHdG	8-Hidroksi-2'-Deoksiganosin
8-oxodG	8-Okso-7,8-Dihidro-2'-Deoksiganosin

Kısaltmalar**Açıklamalar**

ABTS	Peroksidaz Substratı
AICR	Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü
AJCC	Amerikan Kanser Ortak Komitesi
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
BAP	Bilimsel Araştırma Projeleri
BEBİS	Beslenme Bilgi Sistemleri
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BMH	Bazal Metabolizma Hızı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CAT	Katalaz
CIMP	Cpg Ada Metilatör Fenotip Yolağı
CIN	Kromazomal İstabilite Yolağı
COX2	Siklooksijenaz-2
CRP	C-Reaktif Protein
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DRI	Dietary Reference Intake
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EUS	Endoskopik Ultrason
FAP	Ailesel Adenomatöz Polipler
FIT	Fekal Immunokimyasal Test
FRAP	Demir İyonu İndirgeyici Antioksidan Güç
gFOBT	Guainak Bazlı Fekal Gizli Kan Testi
GLOBOCAN	Global Kanser İstatistikleri
GSH	Glutatyon
HAA	Heterosiklik Aromatik Amin
HCT	Hematokrit
HGB	Hemoglobin
HNPCC	Kalıtsal Nonpolipozis Kolorektal Kanser
IARC	Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
Ikk	Ikappab Kinaz
IL-10	İnterlökin-10

Kısaltmalar	Açıklamalar
IL-17	İnterlökin-17
IL-1RA	İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti
IL-22	İnterlökin-22
IL-23	İnterlökin-23
IL-6	İnterlökin-6
IPAQ	Uluslararası Fiziksel Aktivite Formu
ISAPP	Probiyotikler Ve Prebiyotikler İçin Uluslararası Bilim Derneği
MAPK	Mitojenle Aktifleşen Protein Kinaz
MDA	Malondialdehit
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSI	Mikrosatellite İnstabilite Yolağı
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
PAH	Polisiklik Aromatik Amin
PGE3	Prostaglandin E3
PI3-kinaz	Fosfoinositid 3-Kinaz
PLP	Pridoksal-5-Fosfat
PUFA	Uzun Zincirli Yağ Asitleri
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SOD	Süperoksit Dismutaz
STAT3	Sinyal Dönüştürücü Ve Transkripsiyon Aktivatörü 3
TAS	Total Antioksidan Durum
TGF-β	Dönüştürücü Büyüme Faktörü-B
TLR-4	Toll Benzeri Reseptör-4
TMB	Tetrametil Benzidin
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör- α
TNM	Tümör-Lenf Nodu-Metastaz
TOS	Total Oksidan Durum
TÜBER	Türkiye Beslenme Rehberi
UICC	Uluslararası Kanseri Savaş Örgütü
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WCRF	Dünya Kanseri Araştırma Fonu

1. GİRİŞ

Kanser, ekonomik açıdan gelişmişlik derecesine bakılmaksızın toplumlar üzerinde büyük bir yük oluşturmaktadır. Özellikle günümüzde toplumların yaşlanma sorunuyla karşı karşıya kalmaları ve obezite, fiziksel inaktivite gibi risk faktörleri prevalansındaki artış kanser oluşum hızını artırmaktadır. Global kanser istatistikleri (GLOBOCAN) 2012 yılında dünyada 14,1 milyon yeni kanser vakası ve 8,2 milyon kansere bağlı mortalite oluştuğunu bildirmiştir [1]. Kanserler arasında sıralama yapıldığında ise kolorektal kanser, her yıl yaklaşık 1,4 milyon yeni tanı ve 694 000 ölüm vakası ile dünya çapında en yaygın görülen üçüncü kanser türüdür [2]. Genetik yatkınlığın hastalık gelişiminde payı olmakla birlikte kolorektal kanser daha çok sporadik olarak meydana gelmektedir [3]. Bu nedenle birçok çevresel, yaşam tarzı ve beslenme ile ilişkili risk faktörü aslında kolorektal kanser gelişiminde önemli rol oynamaktadır [4].

Özellikle günümüzde obezite prevalansında artış ile birlikte adipoz dokudan salınan leptin ve adiponektin gibi adipokinlerin oranında değişimin meydana gelmesi çeşitli yollar ile düzenlenen karsinogeneze neden olabilmektedir [5]. İnflamasyon açısından incelendiğinde ise bu durum ile ilgili hipotez malign neoplazmin daha çok kronik inflamasyon bölgesinde ortaya çıkmasıdır. Çünkü inflamatuvar durum, deoksiribo nükleik asit (DNA) hasarına neden olabilecek veya hücre yaşam döngüsünü etkileyebilecek sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, proteazlar ve reaktif oksijen türleri (ROS)'nin salınımı ile karakterizedir ve bu bileşenlerin salınımı karsinogenez ile sonuçlanabilmektedir [6]. Oksidatif stres ise DNA hasarına neden olması [7], hücre membranlarındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonunu uyarması [8] ve inflamasyonu uyaran kısır bir döngü başlatması [9] gibi mekanizmalar yoluyla kolorektal kanser oluşumunu başlatabilmektedir.

Bu çalışmanın amacı farklı beden kütle indeksi (BKİ)'nde olan kolorektal kanserli bireylerde diyet antioksidan kapasite ile hastalık patogenezinde rol oynayan leptin, adiponektin, inflamatuvar durum, nükleer faktör-kappa B (NF-kB) sinyal yolağı, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Literatüre bakıldığında kolorektal kanser gelişiminde rol oynayan bu faktörler ile diyet antioksidan kapasitesini birlikte ve bütüncül bir yaklaşım ile değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Planlanan bu çalışma ile literatüre katkı sağlanması da hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolorektal Kanser

Kolorektal kanser, kolon veya rektumun iç duvarında tümör veya doku büyümesi olarak başlayan ve 10-20 yılı aşkın bir sürede yavaş gelişen bir kanser türüdür [10]. Özellikle intestinal epitelyumun yüksek turnover hızına sahip olması bu dokuyu malignant transformasyonlar için odak noktası haline getirmektedir [11]. Ancak kolorektal kanser ilk aşamada genellikle kolonun iç duvarında veya rektumda neoplastik veya non-neoplastik özellikte olabilen polip olarak başlamaktadır [12]. Poliplerin boyutu büyüdükçe malign potansiyeli de artmaktadır. Örneğin 0,5 cm'den daha küçük poliplerde riskin olmadığı kabul edilirken; 2 cm'den büyük poliplerde özellikle invaziv karsinom riski artmaktadır [13]. Bu poliplerden mukus üreten glandular hücrelerde oluşan adenomatöz polip veya adenomlar en yaygın görülen tiptir [14]. Kolorektumun iç duvarında oluşan adenomlar histolojik olarak neoplastik özelliktedir ve eğer malign hale dönüşürse tüm kolorektal kanserlerin %96'sını oluşturan adenokarsinom olarak adlandırılır [15]. Kolorektal alandaki diğer daha az yaygın kanserler ise: hormon üreten intestinal hücrelerde gelişen karsinoid tümörler, özelleşmiş kolon hücrelerinde oluşan gastrointestinal stromal tümörler, lenfomalar ve sarkomalardır [10].

Kolorektal kanser ilk aşamada neoplastik veya non-neoplastik özellikte olabilen polip olarak başlasa da, zaman içerisinde kalın bağırsağın iç hattından kolon veya rektum duvarına doğru büyüebilmektedir. Duvara doğru büyüyen tümör ise genellikle ilk olarak lenf nodları başta olmak üzere kan veya lenf damarlarına doğru yayılabilmekte ve kan damarı içine penetre olarak diğer doku ve organlara metastaz yapabilmektedir [16].

2.2. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi

Kolorektal kanser, dünya çapında en yaygın görülen üçüncü; kansere bağlı mortalite açısından ise dördüncü sırada yer alan önemli bir sağlık sorunudur. Zaman içerisinde çeşitli risk faktörlerine maruziyet, kolorektal kanser tarama durumu ve uygun tedavi hizmetlerine erişim nedeniyle farklı coğrafik bölgeler arasında kolorektal kanser görülme sıklığı açısından büyük bir değişim olsa da; vakaların %55'i gelişmiş ülkelerde meydana gelmektedir [17, 18]. Ayrıca her ne kadar sosyal, ekonomik ve çevresel alandaki hızlı

değişimlere bağlı olarak kolorektal kanser insidansının gelişmiş ülkelerde daha yüksek olduğu belirtilse de; gelişmekte olan ülkelerde de obezite, beslenme alışkanlıkları ve sigara kullanımı gibi batı yaşam tarzına adaptasyonun artışı ile birlikte kolorektal kanser görülme sıklığı artmaktadır [17]. Dahası kolorektal kanserin 2030 yılına kadar %60 artış göstererek dünya çapındaki yükünü daha da artırması beklenmektedir [19].

Kolorektal kanser insidansının cinsiyet faktörüne bağlı değişimi incelendiğinde, dünyanın büyük çoğunluğunda kolorektal kanser insidans hızının erkek bireylerde kadın bireylere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir [1]. Bunun nedeni tam olarak anlaşılamasa da, risk faktörlerine maruz kalma veya endojen ve ekzojen hormonların etkilerinin cinsiyete özel farklılıklarda rol oynayabileceği düşünülmektedir [20]. Kolorektal kanser insidans hızı ile yaş arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise görülme sıklığının 40 yaşından önce yaygın olmasa da, özellikle 40-50 yaşları arasında artmaya başladığı belirtilmiştir [21]. Ancak rektal kanser için 40 yaş altı bireylerde de artan insidans oranı bildirilmektedir [22].

Ülkemizde ise Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2014 yılı verilerine göre dünya istatistikleri ile benzer şekilde kolorektal kanserin tüm yaş grupları içinde kadın ve erkek bireylerde en sık görülen üçüncü kanser türü olduğu belirtilmiştir [23].

2.3. Kolorektal Kanser Oluşum Mekanizması

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

Kolorektal kanser gelişiminde önemli olan genomik ve epigenetik instabilite ile karakterize 3 temel moleküler yolak tanımlanmıştır [25]:

- Kromozomal İstabilite Yolağı (CIN): Kolorektal kanser vakalarının %70-85'i bu yolla oluşmaktadır. Bu moleküler yolak *APC* geni ve *KRAS* onkogeninde mutasyon, tümör baskılayıcı gen *TP53*'ü içeren kromozom 18q kaybı veya 17q'nun silinmesi ile ilişkilidir [26].
- CpG Ada Metilatör Fenotip Yolağı (CIMP): Kolorektal kanser vakalarının %15'inden sorumludur. Bu yolda anormal metilasyon nedeniyle *MLH1* gibi tümör baskılayıcı gen

ekspresyonunda inhibasyon meydana gelmekte ve epigenetik instabilite oluşmaktadır [25].

- Mikrosatellite İnstabilite Yolağı (MSI): Genomik instabiliteden sorumlu diğer yoldur. Bu yolda DNA onarımından sorumlu olan *MMR* geninde mutasyon oluşmaktadır [25].

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

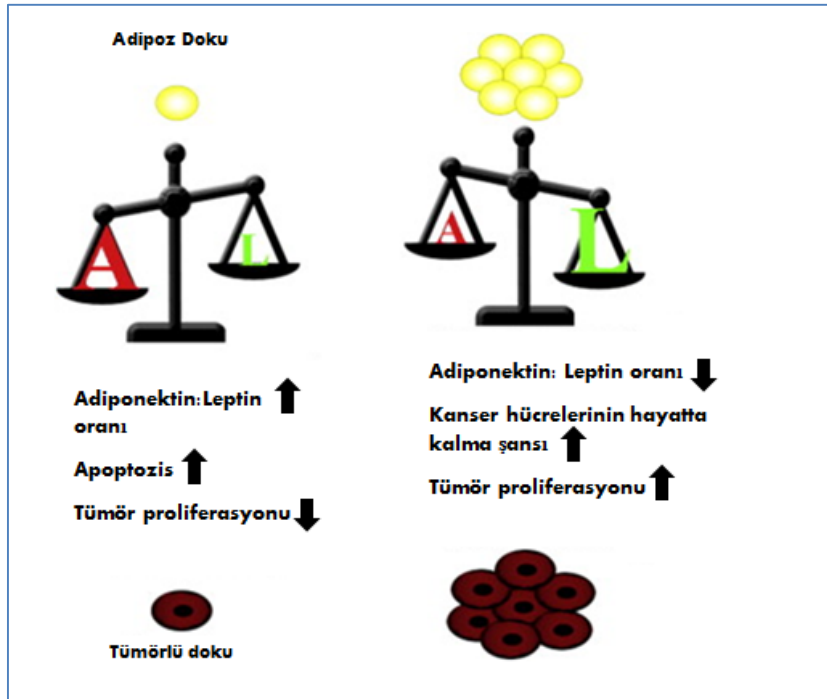
2.3.1. Adiponektin, leptin ve kolorektal kanser ilişkisi

Adipoz dokunun temel fonksiyonu fazla yağ asitlerinin depolanması ve bunların açlık ve termoregülasyon gibi durumlarda yeniden kan dolaşımına verilmesinin düzenlenmesidir. Ancak bunun yanında adipoz doku; endotelial, immün hücreler ve fibroblastlar gibi yapısal hücreleri içermekte ve adipositlerden adipokin adı verilen proteinlerin salınımında görev almaktadır. Adipokinler, endokrin etkiye sahiptir ve açlık-tokluk metabolizmasının kontrolü, insülin sekresyonu ve duyarlılığının artırılması, enerji harcaması, endotelial fonksiyon, inflamasyon ve kan basıncının düzenlenmesinde görev almaktadır [27].

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

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

gerçekleştirmektedir. Aynı zamanda t-lenfositlerde sitokin üretimi üzerine etkisi bulunmaktadır ve endotelial hücrelerde oksidatif stresi ve adhezyon moleküllerinin upregülasyonunu uyarabilmektedir. Adiponektin ise antiinflamatuvar etkilere sahip olup bu etkisini NF-kB'yi inhibe ederek interlökin-6 (IL-6) üretimini azaltması ve antiinflamatuvar sitokinler olan interlökin-10 (IL-10) ve interlökin-1 reseptör antogonisti (IL-1RA) üretimini artırması yoluyla göstermektedir [31]. Ancak normal şartlar altında immun yanıtı düzenleyerek kansere karşı koruyucu rol oynayan bu adipokinlerin oranında değişimin meydana gelmesi çeşitli yollarla düzenlenen karsinogeneze de neden olabilmektedir. Adiponektin/leptin oranında artış apoptozisi artırıp tümör proliferasyonunu engelleyerek kansere karşı koruyucu rol oynarken; adiponektin/leptin oranında azalma ise kanser hücrelerinin hayatta kalma şansını artırıp tümör hücrelerinin çoğalmasını desteklemektedir [5]. Aynı zamanda inflamasyon durumunda bu adipokinlerin düzeylerinin değişmesi inflamasyon durumunun daha da artmasına neden olarak karsinogenez riskini artırmaktadır. Örneğin proinflamatuvar sitokinler adiponektin üretimini baskılamakta, düşük adiponektin seviyesi ise inflamasyonu teşvik ederek kısır bir döngü başlatmaktadır [32]. Şekil 1'de adiponektin ve leptin oranındaki değişimin kolorektal kanser gelişimindeki rolü özetlenmiştir.



Şekil 2.1. Adiponektin ve Leptin oranındaki değişimin kolorektal kanser oluşumunda rolü [5]

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

2.3.2. İnflamatuvar durum, NF-kB ve kolorektal kanser ilişkisi

İnflamasyon ve kanser arasındaki nedensel ilişki ile ilgili hipotez malign neoplazmin kronik inflamasyon bölgesinde ortaya çıkmasıdır. Bununla ilgili olarak veriler incelendiğinde ise bütün malignitelerin %15'den fazlasının kronik inflamatuvar bir hastalıkla başladığı görülmüştür [6]. Maligniteyi uyaran inflamasyon mekanizması tam olarak anlaşılamasa da bu süreçte yer alan faktörlerden biri NF-kB'dir. Nükleer faktör-kappa B, hücre farklılaşmasında ve çoğalmasında önemli rolü olan transkripsiyon faktörüdür. Ayrıca inflamasyonun regülasyonunda yer alan temel faktörlerden biri olduğundan immün sistemin faaliyetlerini sürdürmesinde önemli bir molekül haline gelmektedir [43].

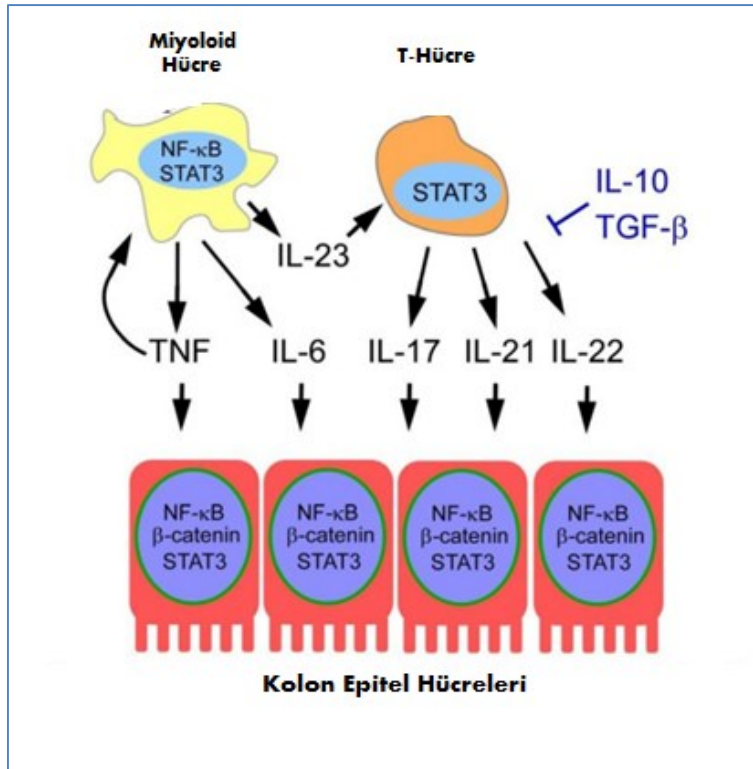
İnflamatuvar durum, sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, proteazlar ve ROS'ların salınımı ile karakterize olup; bunlar lökositlerin takviyesinde ve endotelial hücrelerin ve fibroblastların uyarılmasında önemlidir. Ancak kronik inflamasyon boyunca salınan bu bileşenlerin DNA hasarına neden olabileceği veya hücre yaşam döngüsünü değiştirebileceği ve karsinogenez ile sonuçlanabileceği bildirilmektedir. Özellikle inflamatuvar durum boyunca salınan sitokinlerin NF-kB aktivasyonu yoluyla kanser gelişimine katkıda bulunabileceği ile ilgili kanıtlar vardır [6]. Bununla ilgili olarak gerçekleştirilen çalışmalarda kolorektal kanserli olan hastalardan alınan kanserli doku örnekleri ve normal doku örnekleri incelenmiş ve kanserli dokularda NF-kB ekspresyonunda artış olduğu bulunmuştur [44-46].

Kronik inflamasyon varlığında inflamatuvar hücreler tarafından üretilen sitokinler, IkkappaB kinaz (Ikk)/NF-kB yolağının aktifleşmesine katkıda bulunmaktadır. Bu yolağın aktifleşmesi ise birçok kanser hücresi için hayatta kalma şansı demektir [6]. Çünkü NF-kB:

- Reaktif oksijen türlerinin birikimini artırarak apoptozisi engelleyebilmektedir.

- Tümör nekroz faktör-a (TNF-a) ve IL-6 gibi sitokinlerin ekspresyonunu uyararak inflamasyonla ilişkili doku hasarına daha da katkıda bulunmakta [6] ve apoptozise karşı direnç oluşturmaktadır [43].
- *Cyclin D1* ve *cMyc* gibi hücrelerin büyümesinde ve çoğalmasında önemli rol oynayan genlerin düzenlenmesinde rol oynamaktadır [6].
- Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiogeneizde rol oynayan faktörlerin upregülasyonu NF- κ B yolağı ile düzenlenmektedir [47]. Ayrıca anjiogenezi destekleyen bir diğer faktör olan siklooksijenaz-2 (COX2) de NF- κ B ile uyarılabilmektedir [6].

İnflamatuvar durumun gelişiminden sorumlu olan tümör nekroz faktör (TNF) ve IL-6 kolorektal kanser gelişiminde rol oynadığı düşünülen temel sitokinlerdir. Ancak son zamanlarda benzer biyokimyasal fonksiyonlara sahip interlökin-11 (IL-11), interlökin-17 (IL-17), interlökin-21 (IL-21), interlökin-22 (IL-22) ve interlökin-23 (IL-23)'ün de kolorektal kanser gelişiminde etkisi olduğu düşünülmektedir [48, 49]. Sitokinlerin kolorektal kanser gelişimindeki rolleri şekil 2'de özetlenmiştir [49].



Şekil 2.2. Kolorektal kanser gelişiminde sitokinlerin rolü

Tümör infiltre eden miyeloid hücreler ve lenfositler TNF, IL-6, IL-17, IL-21, IL-22 ve IL-23 gibi inflamatuvar sitokinleri üretmektedir. Aynı zamanda üretilen TNF, miyeloid hücrelerde NF-kB yolağını aktifleştirerek inflamasyonu daha da artırmaktadır. T-lenfositlerdeki IL-23 sinyali IL-17 ve IL-22 üretimini uyarmaktadır. Tümör nekroz faktör, IL-6, IL-17, IL-21 ve IL-22 kolon epitel hücrelerinde sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü- 3 (STAT3) ve NF-kB sinyal yollarını aktifleştirerek bu hücrelerin transformasyonunu ve çoğalmasını kolaylaştırmaktadır. Ancak bahsedilen sitokinlerin aksine dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) ve interlökin-10 (IL-10) tümör ilişkili inflamasyonu azaltarak kolorektal kanser gelişimini engellemektedir[49].

Özellikle IL-17; NF-kB sinyal yolağının, kimokinlerin, büyüme faktörlerinin ve adhezyon moleküllerinin düzenlenmesinde görev almaktadır [50]. Bu nedenle IL-17 kolorektal kanser gelişiminde ve prognozunda önemli bir etkiye sahiptir. Bununla ilgili olarak gerçekleştirilen çalışmalarda kolorektal kanserli bireylerde IL-17'nin NF-kB sinyal yolağını uyardığı ve bu yolağın uyarılması ile kolorektal kanser hücrelerinin migrasyonunun teşvik edilerek hastalığın prognozunun olumsuz yönde etkilendiği bildirilmiştir [51, 52]. Ayrıca IL-17'nin kanser hücrelerinde VEGF üretimini teşvik ederek anjiogenezi güçlendirdiği ve kolorektal karsinom gelişimini kolaylaştırdığı bilinmektedir [53].

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

- IL-17, malign hücrelerin hayatta kalmasını ve çoğalmasını kolaylaştıracak inflamasyonu teşvik eder.
- Tümörlü dokuya karşı oluşan bağışıklık yanıtını inhibe eder.
- Sekresyonunu teşvik ettiği büyüme faktörleri sayesinde anjiogenezi dolayısıyla tümör büyümesi ve gelişimini teşvik eder [54].

İnterlökin-22 reseptörleri, gastrointestinal yoldaki epitel hücrelerde yoğun olarak bulunması nedeniyle IL-22 kolorektal kanser gelişiminde önemli olan sitokinlerden bir diğeridir [55]. İnterlökin-22 sinyalinde önemli olan temel intrasellüler yolak STAT3 yolağıdır ve IL-22 bu sinyal yolağı ile kolorektal kanser gelişimini uyarmaktadır. Aynı zamanda IL-22'nin NF-kB ve mitojenle aktive protein kinaz (MAPK) yollarını da aktifleştirerek kanser oluşumunda rol oynayabileceği belirtilmektedir [49]. Kolorektal kanserde doku IL-22 ekspresyonda anlamlı yükselme yanında [56]; artmış serum IL-22 düzeyinin kemoterapi direnci ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir [48]. İnterlökin-22 ile

benzer olarak IL-23 de inflamatuvar durumun düzenlenmesinde dolayısıyla inflamasyon ile ilişkili kanserlerin oluşumunda görev almaktadır [49]. Ayrıca kolorektal kanserde artmış IL-23 ve IL-23 reseptörlerinin hızlı metastatik hastalık prognozu oluşumuyla ilişkili olduğu da bilinmektedir [57].

2.3.3. Oksidatif Stres ve Kolorektal Kanser İlişkisi

Oksidatif stres, serbest radikal ve reaktif oksijen türleri (ROS)'nin üretimi ile bunların antioksidan sistem yoluyla eliminasyonu arasındaki dengesizlik olarak tanımlanmaktadır [58]. Genellikle düşük miktarda ROS mitojenik özelliktedir ve hücre çoğalmasını uyarmaktadır. Ancak fazla miktarda üretildiğinde ROS'lar hücre membran lipitleri ile kolaylıkla reaksiyona girerek membran geçirgenliğini etkilemekte, DNA hasarına ve genomik instabiliteye neden olabilmekte ve proteinler üzerinde oksidatif modifikasyonlar oluşturarak enzim aktivitelerini olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle ROS'ların aşırı üretimi apoptozis ve nekrozun uyarılması ile ilişkilidir ve ROS'lar direkt etkileri yanında birincil haberci olarak da görev yaparak kanser gelişiminde rol oynayan protein kinaz C ve NF-kB gibi hücre içi sinyal yollarının düzenlenmesinde de rol oynamaktadırlar [59].

Oksidatif stres üzerinde etkili olan en önemli faktörlerden biri inflamasyondur. İnflamatuvar durumda, hasarlı bölgedeki mast hücreleri ve lökositlerin oksijen kullanımındaki artış ile birlikte ROS'ların üretiminde de artış oluşmaktadır. Diğer yandan inflamatuvar hücreler tarafından üretilen ve daha fazla inflamatuvar hücrenin bu alana toplanmasına ve daha fazla reaktif metabolitin üretimine de neden olan arasıdonik asit, sitokin ve kimokinler aynı zamanda NF-kB sinyal yolağının da aktifleşmesine neden olabilmektedir. Dahası COX2'nin uyarılması, inflamatuvar sitokinlerin anormal ekspresyonu ve spesifik mRNA ekspresyonundaki değişiklikler de oksidatif stres ile uyarılmış inflamasyonun oluşmasında rol oynamaktadır. Kısır bir döngü halinde devam eden bu inflamatuvar/oksidatif çevre ise uzun süre zarfında karsinogenezin en önemli nedenidir [60].

Yine son kanıtlara göre ROS'ların yalnızca karsinogenezin başlamasında değil; tüm basamaklarında yani başlamasında gelişiminde ve ilerlemesinde rol aldığı bildirilmektedir. Oksidatif stresin karsinogenez gelişimine en önemli katkısı DNA hasarı oluşturmastır. Çünkü DNA hasarı hücre yaşam döngüsünde duraksamaya veya sinyal iletim yollarının,

transkripsiyonun uyarımına, replikasyon hatalarına ve genomik stabilitede bozulmaya neden olabilir ki, tüm bunlar kolorektal karsinogenez ile ilişkilidir [9]. Yapılan çalışmalarda bu DNA hasarının saptanmasında 8-hidroksi-2-deoksiganosin (8-OHdG) veya 8-okso-7,8-dihidro-2'-deoksiganosin (8-oxodG) gibi okside olmuş nükleosidi yansıtan biyomarkerler kullanılmakta olup gerçekleştirilen bir çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre lökosit DNA'sında 8-oxodG seviyesi kolorektal adenom ve kanser tanılı bireylerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [61]. Başka bir çalışmada ise, kontrol grubuna göre kolorektal kanser tanılı bireylerde serum 8-OHdG seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [62].

Kolorektal kanser ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar incelendiğinde bu değerlendirme doğrudan total oksidan durumu veya antioksidan enzim düzeylerini saptama yoluyla yapılır. Doğrudan total oksidan ve antioksidan durumu inceleyen bir çalışmanın sonucuna göre kontrol grubuna kıyasla kolorektal kanserli bireylerde plazma total oksidan durum ve oksidatif stres indeksi anlamlı olarak artarken; total antioksidan kapasite anlamlı olarak azalmıştır [63]. Antioksidan enzim düzeylerini inceleyen çalışmalarda ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kolorektal kanser tanılı bireylerde süperoksit dismutaz anlamlı olarak artmış; katalaz anlamlı olarak azalmış olarak bulunmuştur [64-66]. Başka bir çalışmada ise kolorektal kanserli dokudan alınan örneklerde normal dokuya göre glutatyon peroksidaz aktivitesinde %50 artışa rastlanmıştır [67]. Ancak süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzim aktivitelerinin kontrol grubuna göre kolorektal kanserli bireylerde azaldığını gösteren bir çalışma da bulunmaktadır [62].

2.3.4. Lipit peroksidasyonu ve kolorektal kanser ilişkisi

Oksidatif stres ile birlikte üretilen reaktif metabolitler hücre membranlarında bulunan uzun zincirli yağ asitleri (PUFA)'nin peroksidasyonuna neden olabilmekte ve oluşan lipit peroksidasyon ürünleri yalnızca hücre membran bütünlüğünün bozulmasına neden olmamakta aynı zamanda apoptozis ve nekroz ile uyarılmış programlanmış hücre ölümüne neden olarak birçok patolojik durumun oluşumuna zemin hazırlamaktadır [68].

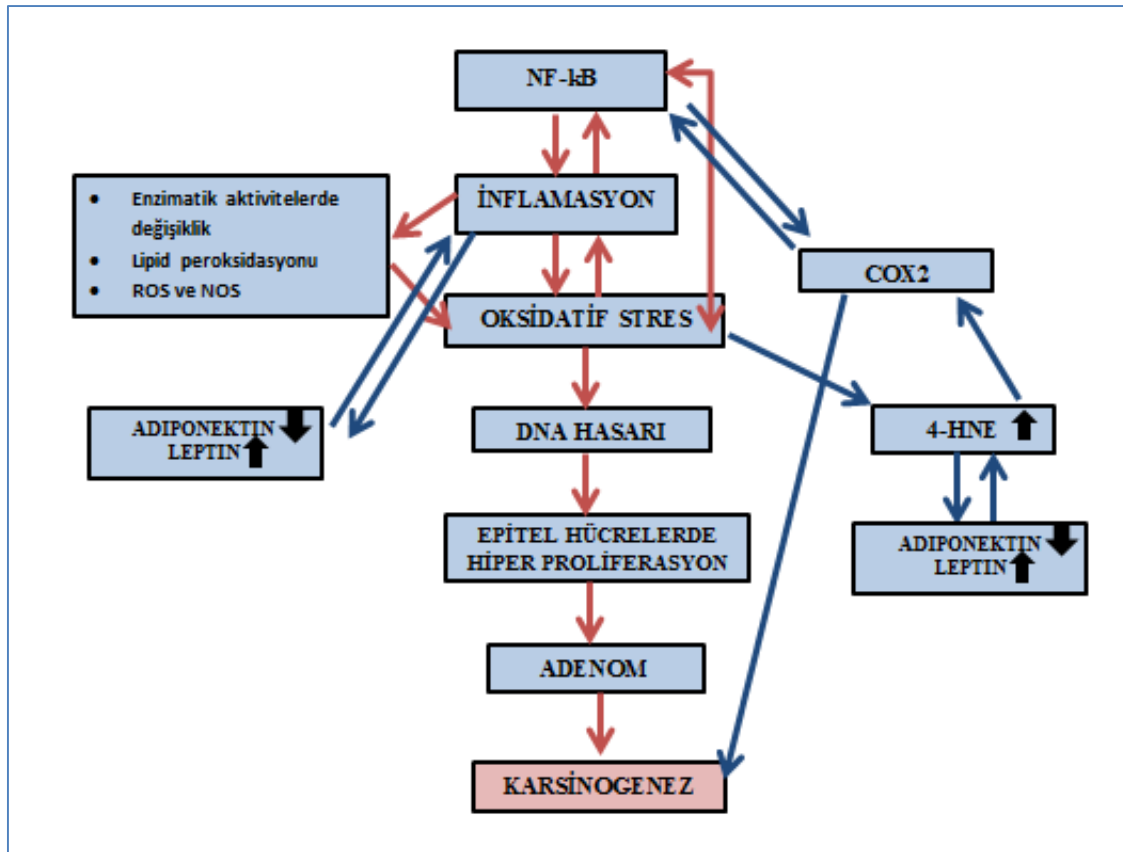
Lipit peroksidasyonu son ürünlerinden biri 4-Hidroksinoneal (4-HNE)'dir 4-Hidroksinoneal, araşidonik asit veya linoleik asit gibi uzun zincirli yağ asitlerinin

peroksidasyonu yoluyla oluşan bir bileşiktir. Oluşan 4-HNE'nin sistein, lizin, histidin gibi aminoasitlerle reaksiyona girerek proteinlerle veya DNA ile stabil özellikte bileşik oluşturma yeteneği vardır [69]. Aynı zamanda yarılanma ömürleri kısa ve etkileri lokal olan ROS'ların aksine 4-HNE daha reaktiftir ve yarılanma ömrü daha yüksektir. Bu nedenle yüksek konsantrasyonlardaki 4-HNE birçok hücre için sitotoksik ve genotoksik etkiye sahiptir [70]. Bu bileşik aslında hücre membranlarının fizyolojik turnoveri boyunca lipid peroksidasyonu yoluyla düşük seviyede üretilmektedir; ancak oksidatif strese artış ile birlikte 4-HNE üretimi de artmaktadır. Bu nedenle düşük konsantrasyonda hücre sinyal yolları ve gen ekspresyonlarının düzenlenmesinde rol alırken; yüksek konsantrasyonda inflamatuvar ve sitotoksik süreci uyarabilmektedir [71]. Bununla ilgili gerçekleştirilen çalışmada da, kolorektal kanserli bireylerden alınan kanserli doku örneklerinde normal kolon mukozasına göre lipid peroksidasyonunu yansıtan 4-HNE seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [64]. Bu süreçteki etkisi ya doğrudan 4-HNE'nin NF- κ B'yi uyarak COX2 ekspresyonunu artırmasından ya da hücre içinde glutatyon ile bağlanan 4-HNE'nin aldoz redüktaz enzimi yoluyla glutatyonil-1,4-dihidroksinonan bileşiğine indirgenmesidir. Bu bileşik NF- κ B'yi ve COX2'yi aktive eder [72]. Silooksijenaz-2'nin uyarılması ile prostaglandinlerin üretilmesindeki artışın tümör ilişkili anjionezi düzenlediği, hücre migrasyonunu teşvik ettiği ve apoptozisi inhibe ederek karsinogeneze neden olduğu bilinmektedir [65]. Ayrıca 4-HNE ve adipositlerde üretilen adiponektin ve leptin arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalardan biri fareler üzerinde gerçekleştirilmiş olup farelerden alınan adiposit örnekleri 4-HNE ile muamele edildiğinde adiponektin üretiminde azalma olduğu görülmüştür [73]. Başka bir çalışmada ise non-diyabetik obez bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre 4-HNE seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ve 4-HNE seviyesinin leptin ile pozitif; adiponektin ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışma sonuçlarından hareketle 4-HNE'nin protein degradasyonunu etkileyebileceği dolayısıyla protein yapıda olan adipokinler üzerinde de etkili bir faktör olabileceği belirtilmektedir [74].

Lipid peroksidasyonu son ürünlerinden bir diğeri ise malondialdehit (MDA)'dır. 4-hidroksinoneal toksik özellikte iken; MDA lipid peroksidasyonunun mutajenik özellikte son ürünüdür. Oluşan MDA nükleik asit bazları ile reaksiyona girebilmektedir. Eğer DNA onarım sistemi bu oluşan hasarı düzeltebilirse hücre normal döngüsünde devam edebilmekte ancak düzeltemezse hücre apoptozise uğramakta veya genetik mutasyon uyarılmaktadır. Bu durum karsinogenezin başlatılmasında etkilidir [75]. Bununla ilgili

gerçekleştirilen çalışmalarda da kolorektal kanserli bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek MDA [76] seviyesi belirtilmiştir. Ayrıca ileri derecede ve opere edilemez kolorektal kanserli bireylerde erken dönem kolorektal kanserli bireylere göre serum MDA seviyesi daha yüksek bulunmuştur [77]. Benzer şekilde Evre III kolorektal kanserli bireylerde Evre II’de olanlara göre serum MDA seviyesi daha yüksektir ve cerrahi işlemten sonra serum MDA seviyesi preopere duruma göre anlamlı olarak azalmıştır [78].

Yukarıda bahsedilen ve kolorektal kanser oluşumunda rol oynayan olası faktörlerin tamamı şekil 3’de özetlenmiştir.



Şekil 2.3. Kolorektal kanser oluşumunda adiponektin, leptin, inflamasyon, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu mekanizması; NF-κB(nükleer faktör kappa B); COX2(siklooksijenaz-2); 4-HNE (4-hidroksinoneal)

2.4. Kolorektal Kanser Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Birçok risk faktörü kolorektal kanser ile ilişkilidir. Bunlar genetik, yaş, cinsiyet gibi faktörler olabileceği gibi değiştirilebilir özellikte olan çevresel, yaşam tarzı ve beslenme ile ilişkili risk faktörleri de olabilir.

2.4.1. Genetik, çevresel ve yaşam tarzı ile ilişkili risk faktörleri

Genetik: Kolorektal kanser vakalarının %90'ı sporadik olarak meydana gelirken, vakaların %10'undan daha azında genetik bir yatkınlık söz konusudur. Genetik yatkınlığa sahip olan bireylerin %25'inde ailede kolorektal kanser öyküsü bulunmaktadır ve bu bireylerde genel popülasyona göre kanser gelişim riski daha yüksektir [3].

Ailede kolorektal kanser öyküsü yanında genlerde mutasyon sonucu oluşan hereditör kolorektal kanser sendromları da kolorektal kanserden sorumlu kalıtsal risklerdir. En yaygın görülen iki tanesi ailesel adenomatöz polipler (FAP) ve kalıtsal nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC)'dir. Kalıtsal nonpolipozis kolorektal kanser *MLH1* ve *MLH2* genlerinde meydana gelen mutasyon ile ilişkiliyken; FAP, tümör supresyon geni *APC*'de oluşan mutasyon sonucu gelişmektedir [79]. Aynı zamanda HNPCC'de bireylerde birkaç polip gelişimi varken; FAP'da bireyde yüzden fazla polip gelişebilmekte ve bu polipler 20 yaş gibi çok erken bir dönemde malignant transformasyona uğramaktadır [4].

Yaş: Kolorektal kanser için önemli risk faktörlerinden biri de yaştır. İlerleyen yaş ile birlikte kanser gelişim riski artmaktadır. Özellikle 40 yaş sonrası kolorektal kanser için risk faktörüdür [80]. Ancak son zamanlarda kolorektal kanser insidansının genç bireylerde de arttığı bilinmektedir. Amerika'da son yıllarda 20-49 yaş aralığındaki erkek ve kadın bireylerde kolorektal kanser en çok tanı alan 10 kanser arasında yer almaktadır [81].

Cinsiyet: Erkek bireyler kadın bireylere göre kolorektal kanser gelişimi için 2 kat daha yüksek risk taşımaktadır [11]. Bu risk rektal kanser için daha belirgindir [82].

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları: İnflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü olan bireylerde kolorektal kanser gelişme riskinin 4-20 kat daha fazla olduğu bilinmektedir [83]. Bunun nedenleri arasında inflamatuvar bağırsak hastalıklarında, inflamatuvar sürecin oksidatif

stres ile uyarılmış mukozal DNA hasarına neden olması, mikrobiyotada değişim ve uzun süre immunosupresif ajan kullanımı sayılabilir [84].

Obezite: Obezite-kanser ilişkisinde insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), insülin direnci, östrojen, proinflamatuvar sitokinler ve C-Reaktif Protein (CRP) gibi faktörlerin yer aldığı biyolojik süreçler söz konusudur. Bu faktörler arasındaki denge ve/veya etkileşimler kanser riskinin artmasında veya azalmasında etkilidir [85].

Obezitenin kolorektal kanser üzerine etkisi ile ilgili olarak öne sürülen hipotezlerden biri vücut yağının; insülin, östrojen, IGF-1 gibi hormonlar üzerine etkisini ele almaktadır. Çünkü bu hormonlar hücrel apoptozisi azaltmakta ve karsinogenez için uygun bir çevre oluşturmaktadır [86]. Başka bir hipoteze göre ise özellikle abdominal yağlanmanın artışıyla oluşan insülin direnci ve kronik hiperinsülinemi IGF-1 biyoyararlılığının artmasına neden olmaktadır. Aynı zamanda insülin, androjen sentezi ve büyüme hormonu reseptörlerinin ekspresyonunu uyararak ve cinsiyet hormonu bağlayıcı globülinler, IGF-1 bağlayıcı globülinler gibi bağlayıcı globülinlerin üretimini de inhibe ederek sürece katkıda bulunmaktadır [87, 88].

Tüm bu faktörlere ek olarak obezite ile adipoz doku disfonksiyonu; leptin, adiponektin ve rezistin gibi adipokinlerin oranlarını etkilemekte, kronik inflamasyona katkıda bulunmakta ve vasküler endotelial büyüme faktörü salınımını artırarak anjiogenez, invazyon ve metastazı uyarmaktadır [89].

Obezitenin kolorektal kanser üzerine etkisini inceleyen sistematik bir derleme ve meta-analiz çalışmasının sonucuna göre normal BKİ'deki bireylere göre obez bireylerde kolorektal kanser riski 1,3 kat daha fazla bulunmuştur [90]. Başka bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasının sonucuna göre ise erkeklerde obezite kolorektal kanser riskinde %30-70 artış ile ilişkili iken; kadınlarda bu ilişki daha az tutarlı olarak belirtilmiştir. Aynı zamanda subkutan yağ dokusuna göre visseral yağ dokusu veya abdominal obezite kolorektal kanser gelişiminde daha önemli risk faktörü olarak bildirilmiştir [89]. Obezite kolorektal kanser gelişimine etkisi yanında, hastalık prognozunu da olumsuz etkileyebilmektedir. Bununla ilgili gerçekleştirilen bir çalışma sonucuna göre normal BKİ'deki bireylere göre obez bireylerde tüm nedenlere bağlı mortalite, kansere bağlı mortalite ve hastalığın yeniden oluşum riski artmış olarak

bulunmuştur [91]. Tüm bu nedenlerden dolayı obeziteden korunma, hastalığın gelişiminin veya kötü prognozun önlenmesinde önemlidir. Yapılan bir çalışmanın sonucuna göre obez bireylerde vücut ağırlığından yeterli kaybın sağlanmasının (ortalama %13,56 kayıp) kolorektal dokuda kolonosit proliferasyonunda ve ortalama insülin konsantrasyonunda anlamlı olarak azalmaya neden olduğu bildirilmiştir [92].

Fiziksel aktivite: Kolorektal kanser ve fiziksel aktivite arasındaki ilişkiyi açıklayan birçok biyolojik mekanizma öne sürülmektedir. Bunlar fiziksel aktivitenin kanser gelişimini destekleyen hiperinsülinemi ve insülin direnci üzerine olumlu etkisi, visseral yağ dokusunda ve kolon mukozasında prostaglandin E2 düzeyinde azalmaya neden olması, bağırsak motilitesini artırması ve immün fonksiyondan sorumlu hücrelerin aktivitesini artırması ile ilişkilidir [93]. Yapılan çalışmalarda da fiziksel aktivitenin kolorektal kanser riskini azalttığı ve kanser prognozunu olumlu yönde etkilediği bulunmuştur [94, 95]. Fiziksel olarak aktif bireylerde sedanter yaşama sahip bireylere göre kolorektal kanser riski %24 daha azdır [96]. Ayrıca günlük 30 dk orta derece fiziksel aktivite kolorektal kanser riskinde %11 azalma ile ilişkilidir [86].

Sigara: Kolorektal kanser ile ilişkili olan faktörlerden biri de sigara kullanım durumudur. Sigara içindeki birçok kanserojen bileşenin kolorektal kanser gelişiminde etkili olabileceği bilinmektedir [97]. Aynı zamanda sigara majör moleküler yolaklar üzerinde değişiklikler oluşturarak (p53 mutasyonu, *BRAF* gen mutasyonu gibi) kolorektal kanser gelişimini uyarmaktadır [98]. Sistematik derleme ve meta-analiz sonuçları da sigara kullanım durumu ve kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi kanıtlar niteliktedir [99, 100].

Alkol: Kolorektal kanser gelişiminde alkolün etkisi ile ilgili olarak çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlar alkol içindeki asetaldehid gibi reaktif metabolitlerin karsinojenik özelliğe sahip olması, alkolün çözücü fonksiyon göstererek diğer karsinojenik moleküllerin mukozaya penetrasyonunu kolaylaştırması, serbest radikaller ve lipit peroksidasyonu ürünlerinin oluşumunu artırması şeklindedir [101]. Aynı zamanda fazla miktarda alkol tüketimi olan bireylerde diyetin esansiyel besin öğelerince yetersiz olması, dokuları karsinojenik dönüşümlere yatkın hale getirmektedir [4].

2.4.2. Beslenme ile ilişkili risk faktörleri

Diyet yağı: Yüksek yağlı diyetlerin kolorektal kanser riskini artırdığı ile ilgili hipotez, yüksek yağlı diyetlerin intestinal safra asitlerinin salınımını artırması ki bu safra asitleri bağırsak bakterileri tarafından kolorektal kanser oluşumuna neden olabilen deoksikolik asite metabolize edilebilmekte veya bağırsak mikrobiyal kompozisyonunda önemli değişikliklere neden olarak bağırsak tümörögenezinde rol oynayan immun ve inflamatuvar süreçler üzerinde etkili olabilmektedir [102]. Yapılan çalışmalarda, yüksek yağlı diyetlerin kolorektal kanser oluşumunu uyardığı gösterilirken [103, 104]; İngiltere'deki yedi kohort çalışmadan elde edilen verilere [105] ve on üç prospektif kohort çalışmanın derlendiği bir metaanalize [106] göre diyetel total yağ alımı ve yağ türünün kolorektal kanser ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca bazı yağ asitlerinin kanser gelişiminde potansiyel rol oynadığı da belirtilmektedir. Özellikle palmitik asit ve stearik asit kolonositler için potansiyel mutajeniktir ve aşırı araşidonik asit alımı doğrudan kolorektal kanser ile ilişkili olabilir [107].

Spesifik yağ asitlerinden özellikle omega-3 yağ asitleri açısından incelendiğinde ise veriler diyetel omega-3 yağ asitlerinin karsinogenezin gelişiminin ve ilerlemesinin önlenmesinde önemli olduğunu göstermektedir [108-110]. Omega-3 yağ asitlerinin karsinogenezi önlemesi ile ilgili birçok mekanizma öne sürülmektedir:

- Omega-3 yağ asitleri araşidonik asit kaynaklı çoğunlukla proinflamatuvar etkilere sahip olan eikosanoidlerin biyosentezini engellemektedir. Bu durum inflamasyonun, hücre çoğalması, apoptozis ve anjiogenezin düzenlenmesinde ve kanser hücrelerine karşı immün yanıtın değişmesinden sorumludur.
- Transkripsiyon faktör aktivitesi ve bazı enzimler (ornitin dekarboksilaz, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim-A redüktaz, siklooksijenaz-2 ve lipoksijenaz) gen ekspresyonunu etkileyerek hücre büyümesi, çoğalması ve farklılaşmasında rol oynayabilmektedir.
- Omega-3 yağ asiti kaynaklı prostaglandin E₃ (PGE₃) steroidlerin östrojene dönüşümünü sağlayan aromataz P450 aktivitesini azaltarak östrojen oluşumunu engellemektedir. Çünkü fazla östrojenin özellikle östrojene duyarlı dokularda proliferatif etkisi vardır ve kanser oluşum riskini artırabilmektedir.

- Ayrıca omega 3 yağ asitleri insülin duyarlılığı, serbest radikallerin oluşumunun azaltılması ve hücre membran akıcılığının düzenlenmesinde de rol oynamaktadır [108].

Omega-3 yağ asitlerinin ailesel adenomatoz polipi olan bireylerde etkisini inceleyen bir çalışmada müdahale grubuna 6 ay boyunca 2 g/gün omega-3 takviyesi yapıldığında mukozadaki poliplerin sayısında ve büyüklüğünde azalma olduğu bulunmuştur [109]. Kolorektal kanserli bireylerde omega-3 yağ asitlerinin inflamatuvar markerler üzerine etkisini inceleyen sistematik derleme ve metaanaliz çalışmasının sonucuna göre ise omega-3 yağ asiti takviyesinin IL-6 seviyesini anlamlı olarak azalttığı, albümin seviyesini ise artırdığı bulunmuştur [110]. Ancak omega 3 yağ asitlerinin kolorektal kanser üzerine etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır [111, 112].

Diyet posası: Diyet posasını sindirilemez özellikte ve gastrointestinal sistem boyunca ilerlerken herhangi bir fonksiyon göstermeyen bitki materyalleri olarak tanımlamak yerine besin öğelerine bağlanarak besin öğelerinin emilim ve metabolizmasının düzenlenmesi ve yeni metabolitlerin oluşumunun sağlanması gibi birçok önemli görevleri olan diyet bileşeni olarak tanımlamak daha doğrudur [113]. Bu nedenle birçok hastalıktan olduğu gibi kolorektal kanserden korunmada da diyet posası önemli bir faktördür.

Kolorektal kanser ve diyet posası arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışmada diyet posasının kolorektal kansere karşı koruyucu rol oynadığı sonucuna ulaşılmıştır [114-117]. Son zamanlarda yayınlanan bir meta-analiz çalışmasının sonucuna göre ise her 10 g/gün diyet posasının kolorektal kanser riskini %10 azalttığı bildirilmektedir [114]. Ayrıca kolorektal kanser ile toplam diyet posası arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların yanı sıra özellikle tahıldan sağlanan diyet posasının kolorektal kanserden korunmada daha önemli olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [118, 119].

Kolorektal kanserden korunmada diyet posasının rolü ile ilgili olarak birçok mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan biri diyet posasının sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotasının oluşumunu desteklemesidir. Diğer bir mekanizma diyet posasının fermentasyonu ile oluşan kısa zincirli yağ asitleridir. Bu yağ asitleri kanser hücre döngüsünün durdurulması, apoptoz, kanser hücre migrasyonu ve invazyonunun önlenmesinde görev almaktadır. Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin salınımını önleyerek kronik inflamasyon durumunun

oluşumu baskılanmaktadır. Dahası diyet posası kolondaki içeriğin transit zamanını azaltarak karsinojen maddelere maruz kalımı azaltmakta ve sağlıklı bir intestinal bariyer oluşumunu desteklemektedir [120].

Antioksidan besin ögeleri: Antioksidan besin ögeleri reaktif oksijen türlerinin yakalanmasında ve inflamasyon, hücre proliferasyonu, genlerde mutasyon oluşumu ve DNA hasarı gibi karsinogenezi başlatan süreçlerden sorumlu oksidatif strese karşı hücrelerin korunmasında görev almaktadır [60]. Bu nedenle kolorektal kanser ve antioksidan besin ögeleri arasındaki ilişki ele alınması gereken konulardan biridir. Ancak antioksidan besin ögeleri ve kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sonuçları genel olarak çelişkilidir. Yapılan bir çalışmada C vitamini, E vitamini, β -karoten ve selenyum gibi besin ögelerinin yüksek miktarda (besinlerden gelen + supleman ile) alımı daha düşük kolorektal kanser riski ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca bu besin ögeleri suplemanlarının besinlerden sağlananın ötesinde bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir [121]. Başka bir çalışma sonucunda ise diyet total antioksidan kapasitesinin kolorektal kanser riski ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir [122]. Ancak antioksidanların kolorektal kanser üzerindeki etkisini değerlendiren bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında antioksidanların (A,C,E vitamini, beta karoten ve selenyum) tek başına veya kombinasyon halinde kolorektal kanserden korunmada etkisinin olmadığı gösterilmiştir [123]. Benzer şekilde diyet total antioksidan kapasitesi ve kolorektal kanser arasında herhangi bir ilişkinin olmadığını belirten çalışmalar da vardır [124, 125].

Antioksidan özellikleri olan A,E,C vitaminleri ve selenyumun yanında besinlerdeki fenolik bileşenlerin ve flavonoidlerin de kolorektal kanser ile ilişkisi ele alınabilir. Örneğin antioksidan etkiye sahip fenolik bileşenler doğrudan bu etkilerinin yanında MAPK, fosfoinozimid 3-kinaz (PI3-kinaz), IGF-1, NF-kB, ve ROS aracılığı ile düzenlenen birçok metabolik yolağı da etkilemektedir [126]. Bu nedenle kolorektal kansere karşı koruyucu rol oynayabilir. Ancak bu bileşenlerin kolorektal kanser üzerindeki etkileri ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Flavonoidlerden ise özellikle diallil trisülfid anjiogenezi önlemekte ve karsinojenik detoksifikasyon ve apoptozisi uyarmaktadır [127]. Bu nedenle kolorektal kansere karşı koruyucu rol oynayabilmektedir. Dünya Kanser Araştırma Fonu ve Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü (WCRF/AICR) raporunda bu bileşeni içeren sarımsağın kolorektal kansere karşı koruyucu rol oynayabileceğini belirtmiştir [128]. Ancak 5 prospektif çalışmanın analiz edildiği bir meta-analizde sarımsak ve sarımsak

suplementasyonu ile kolorektal kanser arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [129]. Diyetin total flavonoid içeriğinin kolorektal kanser ile ilişkisini değerlendiren bir kohort çalışmanın sonucuna göre ise total flavonoid içeriği veya flavonoid alt gruplarının kolorektal kanser ile ilişkisi bulunamamıştır [130].

Tüm bu çalışma sonuçlarından hareketle ve kolorektal kanserli bireylerde serum total antioksidan kapasitesinin azaldığını bildiren bir çalışmanın sonucuna göre [63] yeterli antioksidan alımı genel olarak sağlığın korunumu ve devamı için gereklidir. Ancak antioksidan desteklerinin rutin kullanımının özellikle besin ögesi yetersizliği olmayanlarda kolorektal kansere karşı koruyucu olmadığı belirtilmektedir [102].

Kırmızı et ve işlenmiş et ürünleri: Dünya Kanser Araştırma Fonu ve Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü yayınladıkları bir sistematik derlemede kırmızı ve işlenmiş et ürünlerinin tüketiminin kolorektal kanser riskini artırdığı ile ilgili yeterli, tatmin edici verilerin yer aldığını bildirmektedir [128]. Bununla ilgili olarak kırmızı ve işlenmiş et ürünleri tüketiminin kolorektal kanser riskini artırması ile ilgili birçok hipotez önerilmiştir:

- Kırmızı ve işlenmiş et ürünlerinin tüketiminin diyetle artırılması ile birlikte diyet yağ içeriği de artmaktadır. Diyetin yağ içeriğinin artması bağırsaklarda tümör gelişimini uyaran sekonder yağ asitlerinin sekresyonunu uyarabilmektedir. Aynı zamanda diyetin yağ içeriğinin artması serbest radikallerin üretimini artırarak kolon epitelyumunun zarar görmesine neden olabilmektedir.
- Kırmızı ve işlenmiş et ürünleri protein açısından da zengindir. Diyetle aşırı protein alımı bu proteinlerin bağırsakta fermentasyonu sonucu oluşan ve mukoza için toksik özellikte olan amonyak ve hidrojen sülfid üretiminin artmasına neden olabilmektedir.
- Özellikle işlenmiş et ürünlerinde bulunan araşidonik asit, trans yağ asitleri, metiyonin ve ekzojen hormonal gelişimi uyarıcıları gibi bileşenler kolorektal kanser gelişimine zemin hazırlayabilmektedir [131].
- Kırmızı ette demir-porfirin pigmenti olan hem, bağırsakta sitotoksiteyi uyarabilmekte ve kolon yüzey epitelyumuna zarar verebilmektedir.
- Özellikle işlenmiş et ürünlerinde koruyucu olarak eklenen nitrit, et içindeki organik bileşenlerin N-nitroza bileşenlerine dönüşümüne neden olabilmektedir. Oluşan birçok N-nitrosa bileşeninin mutasyona neden olduğu ve karsinogenezi uyardığı bilinmektedir. Ayrıca kırmızı et içinde bulunan Hem demirin endojen N-nitrosa bileşenlerinin oluşumunda katalitik etkiye sahip olduğu da belirtilmiştir.

- Yüksek protein içeriğine sahip kırmızı et ve ürünlerinin yüksek sıcaklıkta pişirme işlemine tabi tutulması yüzeylerinde karsinojenik özellikte olan heterosiklik aromatik amin (HAA)'lerin oluşumuna neden olmaktadır [132].

İki büyük kohort çalışmanın verilerinin analiz edildiği bir çalışmanın sonucuna göre işlenmiş et ürünleri kolorektal kanser özellikle de distal kolon kanseri riski ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Ancak işlenmemiş et ürünleri tüketimi ile kolorektal kanser arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [133]. Başka bir sistematik derleme ve metaanaliz çalışmasının sonucuna göre kırmızı ve işlenmiş et ürünleri tüketimi ile kolorektal kanser arasında pozitif ilişki bulunurken; kırmızı et için distal kolon kanser riskini artırdığı veya işlenmiş et ürünleri için proksimal kolon kanseri riskini artırdığı ile ilgili anlamlı bir sonuç bildirilmemiştir [134].

Tüketilen et türü ile kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen bir sistematik derleme ve metaanalizin sonucuna göre düşük düzeyde tüketime göre yüksek düzeyde sığır ve kuzu eti tüketimi artmış kolorektal kanser riski ile ilişkili bulunurken; domuz eti ve kümes hayvanlarının etleri açısından incelendiğinde anlamlı herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Özellikle domuz eti açısından düşünüldüğünde sığır ve kuzu etindeki hem demir miktarı domuz etine göre daha azdır. Bu durum sonuçları açıklamada yardımcı olabilir [135]. Ayrıca başka bir çalışmada kırmızı ve işlenmiş et ürünleri tüketimi kolorektal, kolon ve rektal kanser riski ile ilişkili olarak bulunmuştur ve >1 kez/gün tüketimde ≤ 1 kez/hafta tüketime göre risk yaklaşık 1,7 kat daha fazladır [136].

Ete uygulanan pişirme yöntemi kolorektal kanser oluşumunda etkili olan faktörlerden biridir. Etin pişirilme yöntemi, uygulanan sıcaklık, pişirme süresi ve etin türüne bağlı olarak polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH)'lar ve HAA oluşabilmektedir. Özellikle PAH'lardan benzo(a)piren ve HAA potansiyel mutajen ve kanserojen özelliktedir. Heterosiklik aromatik aminler kreatin veya kreatinin ile karbonhidratlar arasında yüksek sıcaklıkta oluşan reaksiyon sonucunda meydana gelmektedir. Yüksek sıcaklıkta tavada kızartma, ızgara ve barbekü HAA oluşumunu artırmaktadır. Benzer şekilde PAH'lar da etin yüksek sıcaklıkta ızgara veya barbeküde pişirilmesi sırasında oluşmaktadır. Ancak bu yöntemlere ek olarak tütülenmiş veya kurutulmuş etlerde de PAH miktarı yüksektir [137]. Bununla ilgili olarak gerçekleştirilen bir çalışmanın sonucuna göre de tavada

kızartılmış biftek, fırında ızgara yapılmış kaburga etleri ile kolorektal kanser arasında pozitif ilişki bulunmuştur [138].

Süt ve süt ürünleri, kalsiyum: Süt ve süt ürünleri ve kalsiyumun kolorektal kansere karşı koruyucu olabileceği bildirilmektedir. Özellikle süt ve süt ürünleri içerisindeki kalsiyum bağırsakta sekonder yağ asitleri ve iyonize olmuş yağ asitlerini bağlayarak ve bu metabolitlerin kolon epitelyumuna karşı proliferatif etkisini azaltarak kolorektal kansere karşı koruyucu rol oynayabilmektedir [139]. Buna ek olarak kalsiyumun hücrelerde farklılaşmaya ve apoptozise neden olan intrasellüler yolakları etkileyebileceği [140] ve *K-ras* geni mutasyon sayısında azalma oluşturabileceği de [141] bildirilmiştir. Kalsiyuma ek olarak süt ve süt ürünleri içerisinde bulunan antioksidan ve antiinflamatuvar etkiye sahip konjuge linoleik asit ve bütirik asidin [142], laktoferrinin [143] ve fermente süt ürünlerindeki laktik asit bakterilerinin de [144] kolorektal kansere karşı koruyucu etkiye sahip olabileceği bilinmektedir.

Yapılan çalışmalarda da, süt ve süt ürünleri ve kalsiyumun kolorektal kansere karşı koruyucu rol oynayabileceği sonucuna ulaşılmaktadır. Prospektif bir çalışmanın sonucuna göre total süt tüketimi ve diyetel kalsiyum alımı ile kolorektal kanser arasında negatif ilişki bulunmuştur [145]. Bir meta-analiz çalışmasının sonucuna göre ise benzer şekilde süt ve toplam süt ürünleri tüketimi kolorektal kanser riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur [146]. Farklı türde süt ürünleri (fermente süt, fermente olmayan süt ve peynir) ile kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında ise ortalama 525 g/gün fermente olmayan süt tüketimi ile erkeklerde kolon kanseri riskinin %26 azaldığı gösterilmiştir. Fermente süt ve peynir tüketimi ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni olarak ise peynir için yapım aşamasında sülfür içeren aminoasitlerce zengin whey proteinlerinin kaybı dolayısıyla hücrel antioksidanlardan biri olan glutatyon sentezinde azalma olabileceği belirtilirken; fermente süt ürünleri için ise prebiyotik özellikte olan laktoz miktarında azalmanın etkili olabileceği belirtilmiştir [147]. Süt ve süt ürünleri ve kalsiyumun kolorektal kansere karşı koruyucu olma özelliğinin yanında postdiagnostik dönemde yüksek total kalsiyum ve süt alımının kolorektal kanserli bireylerde mortalite riskinde azalma ile ilişkisi de savunulmaktadır [148].

Dünya Kanser Araştırma Fonu ve Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü'nün 2011 raporunda da, kalsiyum ve kolorektal kanser arasında anlamlı ters ilişki belirtilmiş ve en

yüksek ile en düşük kalsiyum alım kategorileri arasında %20-30'luk bir risk azalması bildirilmiştir [128]. Kolorektal kanser ve kalsiyum arasında ilişkiyi değerlendiren bir meta-analizin sonucuna göre total kalsiyum alımı için her 300 mg/gün artan alımın kolorektal kanser riskinde %8 azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda benzer şekilde kalsiyum suplementasyonu için de her 300 mg/gün artan alımın kolorektal kanser riskinde %9 azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur [149]. Ancak kalsiyum alımının 1000 mg/gün üzerine çıkmasının kolorektal kansere karşı herhangi bir yararı olmadığı da gösterilmiştir [150].

B grubu vitaminler ve metiyonin: Tek karbon metabolizması çeşitli B grubu vitaminleri, homosistein ve metiyonin arasındaki etkileşimleri içeren karmaşık biyokimyasal bir süreçtir. Bu biyokimyasal süreçte folat ve metiyonin metil gruplarının en büyük kaynağı iken; riboflavin, B₆ ve B₁₂ vitaminleri ise tek karbon metabolizması için önemli kofaktörlerdir ve metil gruplarının biyoyararlılığının düzenlenmesinde görev alırlar. Tek karbon metabolizmasının herhangi bir aşamasında oluşan aksaklık; DNA replikasyonu, DNA onarımı ve gen ekspresyonunda bozulma gibi her biri karsinogenezi uyaran değişimler oluşturabilmektedir [151]. Bu nedenle B₂, B₆, B₁₂ vitamini, folik asit ve metiyonin kolorektal kanser gelişiminde rol oynayabilmektedir.

Folik asit açısından incelendiğinde folat alım seviyesi ve kolorektal kanser insidansı arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir meta-analizin sonucuna göre yüksek folik asit alım düzeylerinin kolorektal kanser riskinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek folik asit seviyesi kolorektal kanser riskini %8-15 oranında azaltabilmektedir. Ancak çalışmalarındaki folik asit miktarlarının farklılığı nedeniyle yüksek folik asit seviyesi için bir limit belirlemek zordur [152]. Başka bir meta-analizin sonucuna göre ise folik asit suplementasyonu ve kolorektal kanser arasında ilişki bulunamazken; total folik asit alımının kolorektal kanser riskinde anlamlı bir azalma oluşturduğu bildirilmiştir [153]. Bu azalma özellikle genetik polimorfizm nedeniyle enzim aktivitesi %50 azalmış bireylerde daha da göze çarpmaktadır [154]. Ancak her ne kadar folik asit alımının kolorektal kanser riskinde azalmaya neden olabileceği çalışma sonuçlarında bildirilse de, folik asit için çift etki teorisi de öne sürülmektedir. Yani sağlıklı bireylerde yüksek folik asit alımı kanser riskini azaltırken; folik asit maruziyetinin artması prekanserojen hücrelerin malign transformasyon hızını da artırabilmektedir [155]. Bu nedenle kolorektal polip veya

prekanserojen lezyonu olan bireylerde folik asit miktarının artırılması kolorektal kanser riskini artırabilir [152].

Folik asit yanında diyetssel metiyonin temel metil donörü olan S-adenozil metiyonin üretimi için gereklidir. Bu nedenle metiyonin seviyesi düşük olduğunda daha fazla folik asit (tetrahidofolat olarak) metil grubu vericisi olarak kullanılmakta ve bunun sonucunda oluşan tetrahidofolat seviyesindeki düşüklük DNA sentezini etkileyebilmektedir [156]. Bu nedenle düşük metiyonin alımı olan bireylerde yüksek folik asit alımı koruyucu etki gösterebilir. Yapılan bir çalışmanın sonucunda da düşük metiyonin/yüksek folik asit alımı olan bireylerde kolorektal kanser riskinde anlamlı bir azalma gözlenirken; yüksek metiyonin/yüksek folik asit alımı olan bireylerde ise riskte artış olduğu bildirilmiştir [157].

B₆ vitamini, tek karbon metabolizmasındaki rolü yanında anjiogenezi inhibe etme, nitrik oksit salınımını baskılama ve oksidatif stresi azaltmadaki etkinliği nedeniyle kolorektal kanserde koruyucu olabilmektedir. Bunun yanında B₆ vitamini düzeylerindeki düşüklük kolorektal kanser patogenezinde de önemli rol oynayan kronik inflamasyon ile ilişkili olabilmektedir. Ancak B₆ vitaminin diyetssel ve suplemental alımı ile kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonucu tutarsız ve anlamlı olmayan negatif veya pozitif ilişki bildirilmektedir. Sadece plazma pridoksal-5-fosfat (PLP) seviyesi yüksek olan grupta düşük olan gruba göre kolorektal kanser riskinde %30-50 oranında azalma raporlanmıştır [158]. Başka bir meta-analiz çalışmasının sonucuna göre ise PLP seviyesinde her 100 pmol/mL artışın kolorektal kanser riskinde %49 azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur [159]. B₆ vitamininin yanında riboflavinin kolorektal kanser ile ilişkisini inceleyen bir meta-analizin sonucuna göre ise, riboflavin alımı ile kolorektal kanser arasında negatif ilişki olduğu bildirilmiştir ve bu ilişki riboflavinin yalnızca tek karbon metabolizmasında rol almasından dolayı değil okside olmuş glutatyonun indirgenmesinde de rol aldığı için olabilir [160].

D vitamini: D vitamini aktif formu kalsitriol, potansiyel olarak streoid hormon öncüsüdür ve vücuttaki birçok genin ekspresyonunun düzenlenmesinde görev almaktadır. Bu nedenle antiproliferatif etki, apoptozisin uyarılması ve hücre farklılaşmasının uyarımı gibi birçok sinyal yolağının düzenlenmesinde görev almaktadır. Ayrıca NF-kB ve COX2 ekspresyonlarını baskılayarak antiinflamatuvar etki göstermekte, vasküler endotelial büyüme faktörünü azaltarak anjiogenezi inhibe etmekte, invazyon ve metastaz oluşumunu

engellemektedir [161]. Bu nedenle kolorektal kanser oluşumunda potansiyel rolü olan faktörlerden biridir.

Kolorektal kanser ve D vitamini arasındaki ilişki ultraviyole ışınları, doğrudan 25 hidroksi vitamin D seviyesinin ölçülmesi veya diyetssel ve suplemental alımın değerlendirilmesi gibi farklı açılardan ele alınabilmektedir. Güneş ışınlarına maruziyet D vitamini için majör kaynaktır. Bu nedenle coğrafik lokasyon nedeniyle güneş ışınlarına maruziyet durumunun değişmesi kolorektal kanser prevalansını da etkileyebilmektedir [162]. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC)'nın raporuna göre birçok ekolojik çalışmadan elde edilen veriler ekvatordan uzaklaştıkça kolorektal kanser insidansı ve mortalitesinde artış olduğunu bildirmektedir [163]. D vitamini alımı ve kolorektal kanser arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir meta-analizin sonucu D vitamini alımı ile kolorektal kanser riskinde %11 azalmayı sunmaktadır [164]. Başka bir çalışmada ise 1000 IU/gün D vitamini alımı <100 IU/gün alıma göre %50 daha az risk ile ilişkili bulunmuştur [165]. Dolaşımdaki 25 hidroksi vitamin D seviyesi ile kolorektal kanser arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise bir çalışmada negatif ilişki bulunurken [166]; başka bir çalışmada 25 hidroksi vitamin D seviyesi ile kolorektal kanser arasında pozitif ilişki bulunmuştur [167].

Dünya Kanser Araştırma Fonu ve Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü'nün incelediği metaanaliz çalışmalarında sonuçların tutarsız olması ve anlamlı bir sonuca ulaşılamamış olması nedeniyle D vitamini seviyesi veya D vitamini alımının kolorektal kansere karşı koruyucu olabileceği bilgisinin sınırlı olduğu bildirilmiştir [128]. Ancak yapılan çalışma sonuçlarından D vitamini için optimal doz belirlemek zor olsa da 1000-2000 IU/gün D vitamini alımı veya en azından serumda 30 ng/mL düzeyinin sağlanması kolorektal kanserden korunma için önemlidir [162].

Probiyotik ve prebiyotikler: Bağırsak mikrobiyota kompozisyonu kolorektal kanser ile ilişkili olabilecek faktörlerden biridir. Bu nedenle probiyotik, prebiyotik veya sinbiyotikler yardımıyla bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi inflamasyonu azaltarak ve immun sistemi olumlu yönde etkileyerek kolorektal kansere karşı koruyucu olabilmektedir [168].

Probiyotikler ve Prebiyotikler için Uluslararası Bilim Derneği (ISAPP) probiyotikleri “yeterli miktarda verildiğinde konağın sağlığı üzerinde olumlu etkiler oluşturan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlamaktadır [169]. Bu tanımdan da yola çıkarak

probiyotiklerin olası mutajenlerin ve karsinojenlerin inaktivasyonunda rol alması, intestinal pH'yı düzenlemesi, immünomodulator etkileri, intestinal mikrofloranın düzenlenmesi, hücrel proliferasyon ve farklılaşmayı kontrol eden tirozin kinaz sinyal yolağının baskılanmasında görev alması nedeniyle kolorektal kansere karşı koruyucu olabileceği belirtilmektedir [168]. Prebiyotikler için ISAPP'nin tanımı ise “ seçici olarak fermente olarak gastrointestinal mikrobiyota kompozisyonu ve aktivitesinde spesifik değişiklikler oluşturan ve böylelikle konağın sağlığını olumlu yönde etkileyen bileşenler” olarak belirlenmiştir [169]. Prebiyotiklerin kolorektal kanser üzerindeki koruyucu etkisi ise kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini uyarması, bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi ve patojen mikroorganizmaların çoğalmasının engellenmesi, COX-2 ve NF-kB ekspresyonunun down-regülasyonu, immünomodulasyon ve apoptozisin uyarılması yoluyla [168]. Yapılan çalışmalarda da probiyotik ve prebiyotiklerin kolorektal kanser üzerindeki potansiyel antikarsinojenik etkileri kanıtlanmıştır [170-174].

Probiyotik ve prebiyotiklerin kompozisyonu halinde kullanılan sinbiyotiklerin de kolorektal kanser üzerine olumlu etkileri vardır. Yapılan bir çalışmada 12 hafta boyunca kolorektal kanserli ve polipektomili bireylere sinbiyotik desteği (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium lactis* Bb12, oligofruktoz ile zenginleştirilmiş inülin) verildiğinde bağırsak mikrobiyotasında laktobasil ve bifidobakteri miktarının arttığı ve *C.perfringes* miktarının azaldığı bulunmuştur [175]. Başka bir çalışmada da *B.lactis* ve dirençli nişasta içeren sinbiyotik desteğinin mikroflorada spesifik yararlı etkinin uyarıldığı bildirilmiştir [176].

Sonuç olarak çalışma sonuçları probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerin antikarsinojenik etkileri olduğunu gösterse de potansiyel probiyotik suşları, uygulama dozu, zamanı, kanserin evresi ve türüne bağlı olarak probiyotik ve prebiyotiklerin spesifik metabolitlerinin belirlenmesi gerekmektedir [168].

2.5. Kolorektal Kanser Klinik Belirti ve Bulguları

Kolorektal kanser ile ilişkili semptomlar arasında genellikle karın ağrısı, bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, rektal kanama ve buna bağlı olarak gelişen anemi, halsizlik, rahatsızlık hissi ve vücut ağırlık kaybı sayılabilir [177]. Erken kolorektal kanser semptomsuz olmakla birlikte, klinik belirtiler daha çok hastalık ilerledikten sonra ortaya

çıkılmaktadır. Ayrıca belirtiler genel olarak tümör lokasyonuna ve boyutuna göre değişebilmektedir. Örneğin sol kolon lümen çapının sağ kolona göre daha küçük olması ve proksimal kolonda suyun geri emilmesi nedeniyle sol kolonda daha katı dışkı oluşumu sol kolonda oluşan kanserlerin obstrüktif semptomlara ve bağırsak alışkanlıklarında değişikliğe neden olduğunu açıklamaktadır [178]. Distal tümörler rektal kanamaya neden olurken; proksimal tümörler daha çok gaitada gizli kan ve anemi semptomları ile sonuçlanmaktadır [179]. Bu nedenle distal tümörlerin aksine proksimal tümörler subklinik olarak gelişimini devam ettirebilmektedir [180].

İleri evre kolorektal kanserde ise obstrüksiyon, perforasyon ve fistül gelişebilmektedir. Obstrüksiyona bağlı olarak hastalarda abdominal gerginlik, ağrı, bulantı ve kusma gibi belirtiler gözlemlenmektedir. Ayrıca obstrüksiyon nedeniyle oluşan kolon iskemisi ve intraluminal basınçta artma perforasyona yol açabilmektedir. Veya kolorektal kanser perforasyona neden olmadan bitişik yapılara invaze olarak fistül oluşturabilmektedir [180].

2.6. Kolorektal Kanser Tanı ve Tarama Yöntemleri

Kolorektal kanser, gelişimi 10-20 yıl gibi uzun bir süreyi kapsayabilen bir hastalıktır. Eğer kanser gelişmeden önce adenomlar belirlenir ve çıkarılırsa korunma mümkün hale gelebilmektedir. Dahası erken dönemde tanı alınırsa kolorektal kanser çoğunlukla tedavi edilebilmektedir. Bu nedenle diğer kanserlere oranla tarama ve erken tanı kolorektal kanserden korunma, kolorektal kanserle ilişkili mortalite ve morbiditenin azaltılmasında önemlidir [181]. Yapılan çalışmalarda da tarama testleri ile erken tanı oranında artışla ilişkili olarak kolorektal kanser insidansı ve mortalitesinde yaklaşık %50 azalma bildirilmiştir [182, 183]. Aynı zamanda Japonya’da kolorektal kanser insidansı yüksek olmasına rağmen Avrupa ile karşılaştırıldığında mortalite insidansı daha düşüktür ve bu durum tarama programlarının etkinliğinin yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir [183, 184].

Aşağıda kolorektal kanser tarama yöntemleri özetlenmiştir. Kolorektal kanser riskinin 50 yaş ve sonrasında arttığını gösteren kanıtlar nedeniyle özellikle asemptomatik bireyler için taramanın 50 yaşında başlaması önerilmektedir [185].

Kolonoskopi: Rektum veya kolonun alt bölgesine uzun, ince ve esnek bir tüpün yerleştirilerek herhangi bir kanserojen oluşumun tespiti ve çıkarılması işlemidir [10].

Kolorektal kanser tanı aracı olarak altın standarttır. Aynı zamanda tüm tarama yöntemleri arasında yeniden tarama için en uzun aralığa sahiptir. Öneri sonuçların normal olduğu orta derecede riske sahip bireylerde 10 yıl sonra kolonoskopinin tekrarlanmasıdır [16]. Dahası kolonoskopinin her 5 yılda bir tekrarlanması yönünde öneriler de mevcuttur. Ancak bu 5 yıl içinde; tamamlanmamış polipektomi, hızlı de novo karsinogenezis gibi nedenlerle yeniden kanser gelişimi oluşabilir. Bu nedenle polipektomiden sonra çıkarılan poliplerin sayısı, büyüklüğü ve histolojisine bağlı olarak 3-5 yıl sonra; adenomun parça parça rezeksiyonu durumunda ise 2-6 ay içinde takip amaçlı kolonoskopi yapılmalıdır [181].

Fleksibl Sigmoidoskopi: Kolonoskopiye oldukça benzerdir. Ancak kolonoskopiden farklı olarak yalnızca rektum ve sigmoid kolonun görüntülenmesine dayanmaktadır [186]. Bu nedenle kullanımı yaygın değildir. Kullanımı durumunda ise her 5 yılda bir tekrarı önerilmektedir [16].

Bilgisayarlı Tomografik Kolonografi: Kolonoskopi ve sigmoidoskopiye göre daha az girişimseldir ve tarama işleminin tamamlanması 10-15 dk sürer. Bu nedenle iyileşme için zaman gerektirmez [187]. Ancak polipleri 5 mm'den büyük veya anormal bir sonuca sahip bireylerde bilgisayarlı tomografik kolonografi sonrası kolonoskopi önerilmektedir. Bu tarama yöntemi için de öneri her 5 yılda bir tekrarlanması yönündedir [16].

Çift kontrastlı baryum enema: Net tarama görüntüsü almak için kontrast madde olarak baryum sülfat kolon boyunca ilerletilmekte daha sonrasında ise x-ışınları ile tarama gerçekleştirilmektedir. Bu yöntem boyutu küçük olan poliplerin veya kanserli dokunun görüntülenebilmesi için kolonoskopiye göre daha az duyarlıdır. Aynı zamanda kolonoskopinin yaygınlaşması ile birlikte kullanımı daha az yaygın hale gelmiştir. Her 5 yılda bir tekrarı önerilmektedir [16].

Guaiak bazlı fekal gizli kan testi (gFOBT): Hemoglobin bağısıklarda hem ve globülin alt parçalarına ayrılmaktadır. Bu test peroksidaz reaksiyonu ile gaitadaki hem'in belirlenmesinde kullanılmaktadır [188]. Eskiden yanlış pozitif sonuçlara neden olduğu gerekçesi ile test yapılmadan önce kırmızı et, bazı sebze ve meyveler diyetten sınırlandırılırken; bu besinlerin test sonuçlarında değişiklik oluşturmadığının anlaşılması ile artık kısıtlanması önerilmemektedir [189]. Yalnızca test öncesi aşırı miktarda C

vitamini alımı yanlış pozitif sonuca neden olabileceğinden önerilmemektedir [188]. Öneriler bu tarama yönteminin her yıl tekrarlanması yönündedir [16].

Fekal immunokimyasal test (FIT): Bu test hemoglobinin globülin parçasına karşı antikorları kullanarak gaitadaki gizli kanın tespit edilmesinde kullanılır. Kolorektal kanserin tespit edilmesinde gFOBT'e göre daha duyarlıdır [190]. Aynı zamanda diyet kısıtlaması gerektirmez, daha az örnek ile çalışılabilir bu nedenle daha pratiktir [16]. Bunlara ek olarak FIT kolorektal kanamaya özgüdür bu nedenle *H.pylori* prevalansı yüksek olan popülasyonlarda da kullanılabilir. Her yıl tekrarlanması önerilir [16].

FIT-DNA: Bu test yalnızca gaitadaki gizli kanın tespitinde değil aynı zamanda hücrelerin DNA'larında oluşan bazı genetik mutasyonların tespitinde de kullanılmaktadır [16].

2.7. Kolorektal Kanser Evrelemesi

Kolorektal kanserde evreleme, hastalığın prognozunu ve hastanın sağkalımının değerlendirilmesinde en önemli aşamalarından biridir. Doğru evreleme yapıldığında hastalığın yönetiminde ve tedavinin planlanmasında başarı oranı artmaktadır [191]. Kolorektal kanser evrelemesinde en yaygın kullanılan sınıflandırmalardan biri Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Savaş Örgütü (UICC) tarafından oluşturulan Tümör-Lenf Nodu-Metastaz (TNM) sistemidir [191]. Bu sınıflandırma sistemi primer tümör, bölgesel lenf nodlarının ve uzak metastatik yayılımın değerlendirilmesine dayanmaktadır. Tümör, lenf nodu ve metastazı değerlendiren alt kategoriler daha sonrasında evre I'den evre IV'e kadar sınıflandırılmaktadır. Aynı zamanda AJCC evreleme sistemini daha sonrasında evre II ve evre III için hasta prognozunu homojenliğini arttırmak için daha alt gruplara ayırmıştır (Tablo 1). Bu sınıflandırma sistemi, eskiukes sınıflandırma sistemi ve sonrasında geliştirilen birçok sınıflama sisteminin yerini almıştır [192].

TNM sınıflaması, klinik evre ve patolojik evrenin belirlenmesini de içermektedir. Klinik evrenin belirlenmesi çeşitli görüntüleme yöntemleri ile gerçekleştirilmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve endoskopik ultrason (EUS) dahil olmak üzere klinik evreyi belirlemek için birçok görüntüleme yöntemi kullanılmaktadır. Bu görüntüleme yöntemlerinin kullanım amaçları uzak metastaz durumunu ve neoadjuvan

kemoradyoterapi tedavisinin ihtiyacını değerlendirmektir. Patolojik evreleme ise cerrahi müdahale sonrasında tamamlanmaktadır [192].

Çizelge 2.1. Kolorektal kanser TNM evrelemesi [192]

Kategori	Alt grup	Tanım
Primer tümör (T)	Tx	Primer tümör değerlendirilemez
	T0	Primer tümör kanıtı yok
	Tis	İntraepitelyal veya intramukozal karsinom
	T1	Tümör submukozayı işgal etmiştir
	T2	Tümör muscularis propria'yı işgal etmiştir
	T3	Tümör, muskularis propria'dan, subseröz veya peritonelize olmayan perikolik doku içine yayılmıştır
	T4	Tümör diğer organları veya yapıları doğrudan işgal etmiş ve / veya visseral periton perforasyonu olmuştur
Lenf nodu metastazı (N)	Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
	N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
	N1	1-3 bölgesel lenf noduna metastaz
	N2	4 veya daha fazla bölgesel lenf noduna metastaz
Uzak metastaz (M)	Mx	Uzak metastaz varlığı değerlendirilemez
	M0	Uzak metastaz yok
	M1	Uzak metastazlar mevcut

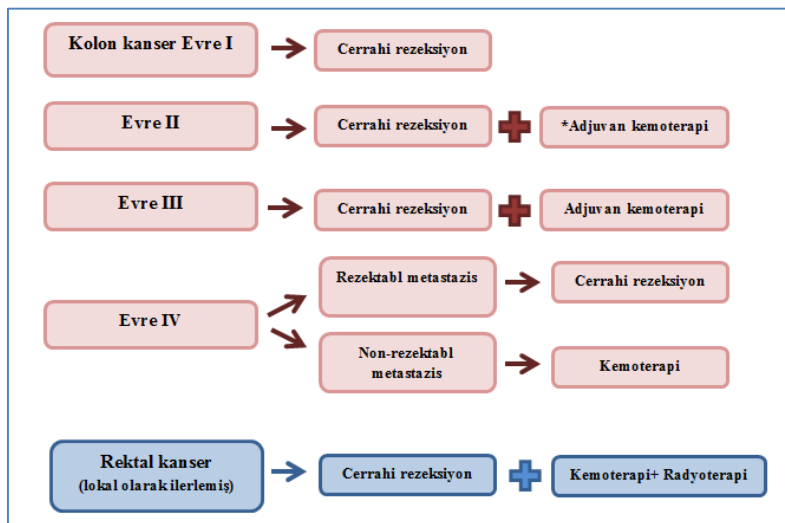
Çizelge 2.2. Kolorektal kanser TNM evrelemesi [192]

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1 veya T2	N0	M0
IIa	T3	N0	M0
IIb	T4	N0	M0
IIIa	T1 veya T2	N1	M0
IIIb	T3 veya T4	N1	M0
IIIc	Herhangi bir T	N2	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.8. Kolorektal Kanser Tedavisi

Kolorektal kanser için tedavi yönteminin seçilmesi; hastanın sağlık durumu, tümörün büyüklüğü ve lokasyonu gibi birçok faktöre bağlıdır [10]. Ancak kolorektal kanser için tedavi seçenekleri genel olarak ele alınacak olursa:

- Yalnızca cerrahi rezeksiyon işlemi evre I kolon ve rektal kanser için ve evre II kolon kanser için bir tedavi seçeneğidir. Daha ileri evrelerde ise cerrahi müdahaleye ek olarak adjuvan (postoperatif) tedavi olarak kemoterapinin uygulanması sağkalım süresini iyileştirmektedir. Özellikle evre III kolon kanseri için adjuvan tedavi rutin olarak verilmektedir. Ancak evre II kolon kanseri için adjuvan tedavinin yararlı olup olmadığı hala tartışmalıdır.
- Rektal kanserler için cerrahi müdahaleye ek olarak evre II ve evre III hastalarına hem radyoterapi hem kemoterapi uygulanmaktadır. Adjuvan tedavi olarak uygulanan kemoterapi daha çok sağkalım süresinin iyileştirilmesinde etkiliyken; radyoterapi uygulaması hastalığın yeniden nüksünü önlemek amacıyla uygulanmaktadır. Genel olarak radyasyon tedavisi rektal karsinomların lokal kontrolü için yararlıdır. Ancak radyasyon tedavisi kolon kanseri pelvis lokasyonunun daha aşağısında ve pelvik yapılara bitişik olmadığı sürece kullanılmamaktadır.
- Metastatik kolorektal kanserde ise kemoterapi ve metastatik lezyonların çıkarılması veya ablasyonu hastanın sağkalım süresinin iyileştirilmesinde önemlidir.
- Geçmişte yalnızca adjuvan tedavi uygulanırken; günümüzde neoadjuvan tedavi (preoperatif) de tercih edilmektedir. Neoadjuvan yaklaşımın avantajları arasında tümörün rezektabl hale getirilmesi ve yeniden nüks oranının azaltılması yer almaktadır. Ancak patolojik durumun kemoradyasyon ihtiyacını belirlediği adjuvan tedavinin aksine neoadjuvan tedavide doğru klinik evrelemenin yapılması gerekmektedir [192]. Kolorektal kanserde tedavi seçenekleri şekil 3’de özetlenmiştir.



*Mikrosatellite instabilitesi yüksek olan hastalarda endikedir.

Şekil 2.4. Kolorektal kanserde tedavi seçenekleri [11]

3. MATERİYAL VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Literatürde kolorektal kanser gelişiminde rol oynayan faktörler ve diyet antioksidan kapasitesini bütüncül bir yaklaşımla değerlendiren bir çalışma bulunmadığından, bu çalışma farklı beden kütle indeksi (BKİ)'nde olan kolorektal kanserli bireylerde diyet antioksidan kapasite ile hastalık patogenezinde rol oynayan leptin, adiponektin, inflamatuvar durum, nükleer faktör-kappa B (NF-kB) sinyal yolağı, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

Analitik, vaka-kontrol tipte planlanan bu çalışmanın başlangıçta Gazi Hastanesi Gastroenteroloji, Genel Cerrahi ve Onkoloji Polikliniği'ne başvuran kolorektal kanser tanılı bireyler üzerinde yürütülmesi planlanmıştır. Ancak çalışmaya dâhil edilme kriterlerini sağlayan yetersiz hasta sayısı nedeniyle çalışmaya Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvuran kolorektal kanser tanısı almış bireyler ile devam edilmiştir. Araştırma için dört farklı çalışma grubu oluşturulmuştur. Birinci çalışma grubuna yeni tanı almış veya hastalığı yeniden nüksetmiş; aktif radyoterapi veya kemoterapi almayan ve mevcut metastaz öyküsü olmayan; beden kütle indeksi (BKİ) 20-24,9 kg/m² arasında değişen toplamda 20 sağlıklı vücut ağırlığında erkek birey dahil edilmiştir. İkinci çalışma grubuna ise benzer şekilde yeni tanı almış veya hastalığı yeniden nüksetmiş; aktif radyoterapi veya kemoterapi almayan ve mevcut metastaz öyküsü olmayan ancak BKİ'si ≥ 25 kg/m² olan toplamda 20 erkek birey dahil edilmiştir. Beden kütle indeksine göre farklı çalışma gruplarının oluşturulmasının amacı değerlendirilecek adipokinler üzerinde BKİ'nin etkisini sınırlandırmaktır. Ayrıca;

- Aktif radyoterapi veya kemoterapi alan,
- Mevcut metastaz öyküsü olan,
- Kolorektal kanser tanısı dışında başka bir malign hastalığı olan,
- Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, hepatik hastalık, kronik böbrek hastalığı, majör hormonal veya hematolojik hastalık, pulmoner hastalık öyküsü,
- Otoimmün hastalık öyküsü,
- İnflamatuvar kökenli hastalık öyküsü (pankreatit, chron's, ülseratif kolit vb),
- Mevcut enfeksiyon hastalığı olan;

- Lipit düşürücü, antiinflamatuvar, antitrombotik ilaç kullanan ve
- Besin suplemanı kullananlar her iki çalışma grubuna da dahil edilmemiştir.

Üçüncü ve dördüncü çalışma grupları ise kontrol grubu olarak planlanmıştır. Bu nedenle üçüncü çalışma grubuna BKİ'si 20-24,9 kg/m² arasında değişen toplamda 20 sağlıklı erkek birey dâhil edilmiş; dördüncü çalışma grubuna ise BKİ'si ≥ 25 kg/m² olan toplamda 20 erkek birey dâhil edilmiştir. Kontrol grupları için dışlama kriterleri ise:

- Malign hastalık öyküsü,
- Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, hepatik hastalık, kronik böbrek hastalığı, majör hormonal veya hematolojik hastalık, pulmoner hastalık öyküsü;
- Otoimmün hastalık öyküsü olan,
- İnflamatuvar kökenli hastalık öyküsü,
- Mevcut enfeksiyon hastalık öyküsü,
- Besin suplemanı kullanım durumu olarak belirlenmiştir.

Vaka grubu 1	Vaka grubu 2	Kontrol grubu 1	Kontrol grubu 2
•Yeni tanı almış veya hastalığı yeniden nüksetmiş; •aktif radyoterapi veya kemoterapi almayan ve mevcut metastaz öyküsü olmayan; •BKİ'si 20-24,9 kg/m² arasında değişen toplamda 20 sağlıklı vücut ağırlığında erkek birey	•Yeni tanı almış veya hastalığı yeniden nüksetmiş; •aktif radyoterapi veya kemoterapi almayan ve mevcut metastaz öyküsü olmayan •BKİ'si ≥ 25 kg/m² olan toplamda 20 erkek birey	•BKİ'si 20-24,9 kg/m² arasında değişen toplamda 20 sağlıklı erkek birey	•BKİ'si ≥ 25 kg/m² olan toplamda 20 sağlıklı erkek birey

Şekil 3.1. Vaka ve kontrol grubunun özellikleri

Adiponektin ve leptin gibi vücut yağ dağılımı ve hormon düzeyleri cinsiyete bağlı olarak farklılık gösteren [193] biyokimyasal parametrelerin incelenmesi nedeniyle çalışmaya yalnızca erkek bireyler dâhil edilmiştir. Böylelikle kolorektal kanser gelişiminde cinsiyet faktörü saf dışı bırakılmıştır. Çalışma toplamda 80 birey ile tamamlanmıştır. Ayrıca araştırma için bakılması planlanan biyogöstergelerde belirgin farklılıklar oluşturmamak için çalışma grupları yaş, sigara ve alkol kullanım durumuna uygun olarak eşleştirilmiştir.

Çalışma ve kontrol gruplarından çalışmaya gönüllü katıldıklarına dair yazılı onam formu alınmıştır (EK-1).

Araştırmanın “Etik Kurul Onayı” 21.11.2017 tarih ve 134/2017 karar numarası ile Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı’ndan alınmıştır (EK-2). Çalışmada değerlendirilecek kitler ise Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) bütçesinden temin edilmiştir.

3.2. Araştırmanın Genel Planı

Çalışma için gerekli veriler kolorektal kanserli hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna yüz yüze görüşme tekniği ile uygulanan ve araştırmacı tarafından hazırlanan anket formu ile toplanmıştır (EK-3). Anket formu genel bilgiler, sağlık bilgileri, beslenme alışkanlıklarına ilişkin sorular, antropometrik ölçümler, biyokimyasal bulgular, Uluslararası Fiziksel Aktivite Formu (IPAQ-kısa), antioksidan besin tüketim sıklığı formu ve 3 günlük besin tüketim kaydına (ardışık 2 gün hafta içi, 1 gün hafta sonu olacak şekilde) ilişkin verilerden oluşmaktadır. Antropometrik ölçümler başlığı altında değerlendirilen vücut ağırlığı, vücut yağ oranı (%), yağsız vücut kütlesi (kg), vücut su oranı (%), abdominal yağlanma katsayısı ve bazal metabolizma hızı (BMH) Tanita BC 532 marka cihazla saptanmıştır. Diğer antropometrik ölçümlerden boy uzunluğu boy ölçer ile; bel ve kalça çevresi ise esnemeyen mezür ile araştırmacı tarafından ölçülmüştür.

3.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

3.3.1. Bireylerin genel özellikleri ve sağlık bilgileri

Anket formunun genel bilgiler kısmında bireylerin yaşı, eğitim düzeyi, çalışma durumu, mesleği, medeni durumu ve yaşadığı yere ilişkin sorular araştırmacı tarafından doğrudan çalışmaya katılan bireylere yöneltilerek yüz yüze görüşme tekniği ile toplanmıştır. Sağlık bilgilerine ilişkin ise doktor tarafından tanısı konulmuş kronik hastalığın/hastalıkların varlığı, sürekli kullanılan ilaçlar, hastalığının evresi, tümör yerleşim yeri, ailede kanser tanısı alan birey/bireylerin varlığı, sigara ve alkol tüketim durumu sorgulanmış veya gerekli bilgiler hasta dosyalarından temin edilmiştir.

3.3.2. Bireylerin beslenme alışkanlıkları

Anket formunun bu kısmında tüketilen ana ve ara öğünlerin sayısı, ana veya ara öğün atlama durumu, öğün atlama nedeni, ev dışında besin tüketim durumu, sıklığı ve tüketilen öğünler, yemek pişirirken kullanılan yöntemler ve günlük su tüketim miktarı gibi beslenme alışkanlıklarına ilişkin bilgiler sorgulanmıştır.

3.3.3. Antropometrik ölçümler

Çalışmaya katılan bireylerin boy uzunluğu, bel çevresi, kalça çevresi gibi antropometrik ölçümleri alınmış ve vücut bileşim analizleri Tanita BC 532 marka cihazla saptanmıştır.

Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu

Çalışmaya katılan bireylerin vücut ağırlığı (kg), yağsız vücut kütlesi (kg), vücut yağ yüzdesi (%), vücut su yüzdesi (%), kemik kütlesi (kg), abdominal yağlanma katsayısı ve bazal metabolizma hızı (BMH) gibi ölçümleri Tanita BC 532 marka biyoelektrik impedans cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ölçümün bireyler aç karnına iken ve üzerinde metal eşya bulundurmayaacak şekilde hafif giysiler ile gerçekleştirilmesine dikkat edilmiştir.

Boy uzunluğu ölçümü birey dik pozisyonda iken başı Frankford düzleminde, ayakları topuklardan bitişik, sırt, kalça ve topukları duvara değecek şekilde derin nefes aldırılarak stadiometre ile yapılmıştır [194]. Beden kütle indeksi, vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçümleri kullanılarak “vücut ağırlığı/boy uzunluğu (kg/m^2)” denklemi ile hesaplanmıştır. Elde edilen BKİ değerleri birinci ve üçüncü çalışma grupları için $20\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$, ikinci ve dördüncü çalışma grupları için $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ olarak belirlenmiştir [195].

Bel ve kalça çevresi

Bel çevresi ölçümünde en alt kaburga kemiği ile kristailiyak arası bulunmuş ve orta noktadan geçen çevre mezür ile ölçülmüştür. Elde edilen bel çevresi ölçüm verileri ise $\geq 94 \text{ cm}$ ise riskli $\geq 102 \text{ cm}$ ise yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir [196]. Kalça çevresi ölçümü ise bireyin yan tarafında durularak en yüksek noktadan çevre ölçümü yapılarak gerçekleştirilmiştir [196].

Bel/kalça oranı

Bel/kalça oranı ölçülen bel çevresinin kalça çevresine bölünmesi ile elde edilmektedir. Elde edilen bu oran android şişmanlığın ve şişmanlığa bağlı kronik hastalıkların görülme riskini yansıtır. Erkeklerde bu oranın $> 0,9$ olması riskli olarak değerlendirilmiştir [197].

Bel/boy oranı

Bel/boy oranı ölçülen bel çevresinin boy uzunluğuna bölünmesi ile elde edilmektedir. Elde edilen bu oranın farklı popülasyonlarda sağlık risklerinin erken dönemde değerlendirilmesinde BKİ'e göre daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca cinsiyet ve etnik gruplardan bağımsız olarak $\geq 0,5$ artmış riski ifade etmektedir [198].

3.3.4. Biyokimyasal bulgular

Hastaların kayıtlarının alındığı aynı gün hastanede rutin olarak bakılan biyokimyasal parametrelerin (açlık kan glukozu, üre, kreatinin, serum albümin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), sodyum, potasyum, total kalsiyum, total bilirubin, direk bilirubin, hemoglobin, hematokrit, nötrofil ve lenfosit sayıları) yanı sıra serum adiponektin, leptin, nükleer faktör kappa B (NF-kB), malondialdehit (MDA), 4-hidroksinoneal (4-HNE), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon (GSH), total oksidan durum (TOS), total antioksidan durum (TAS), 8-hidroksi-2'-deoksiguanosin (8-OHdG), interlökin-17 (IL-17), interlökin-22 (IL-22), interlökin-23 (IL-23) gibi biyogöstergelerin değerlendirilmesi için 1 tüp (10 mL) venöz kan örneği birim hemşiresi tarafından alınmıştır. Örnekler santrifüj edildikten sonra -80°C 'de örneklerin analiz edileceği güne kadar saklanmıştır. Kontrol grubu için de çalışma grubuyla benzer koşullarda ve aynı miktarda kan örneği alınmış, santrifüj işleminden sonra serum örnekleri analiz edileceği güne kadar -80°C 'de saklanmıştır.

3.3.5. Fiziksel aktivite kaydı

Toplumun sağlık ve fiziksel aktivite düzeylerini ve bunların arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla Dr. Micheal Booth tarafından 1996 yılında güvenilir ve geçerli bir anketin hazırlanmasından bir yıl sonra Uluslararası Fiziksel Aktivite Değerlendirme

Grubu bu ankete dayanarak IPAQ'ı geliştirmişlerdir. IPAQ, yetişkinlerin fiziksel aktivite durumlarını tespit etmek için kısa ve uzun form şeklinde tasarlanmıştır. Toplam 12 ülke ve 14 araştırma merkezinde IPAQ için güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar neticesinde IPAQ'ın fiziksel aktiviteyi belirlemek için güvenilir ve geçerli bir yöntem olduğu açıklanmıştır [199].

Araştırmada kullanılmış olan IPAQ-kısa formu 4 ayrı bölüm ve toplam 7 sorudan oluşmaktadır. Form son 7 günde en az 10 dk yapılan fiziksel aktivite ile ilgili sorular içermektedir. Formda son haftada kaç gün ve her bir gün için ne kadar süre ile ağır fiziksel aktiviteler, orta yoğunlukta fiziksel aktiviteler ve yürüyüş yapıldığı belirlenmektedir. Son soruda ise günlük olarak hareket etmeden (oturma, yatma vb.) harcanan zaman sorgulanmaktadır. Fiziksel aktivite düzeyini belirleme MET yöntemiyle yapılmaktadır. 1 MET=3,5 mL/kg/dk'dır. İstirahat halinde iken her birey kg başına bir dakikada 3,5 mL oksijen tüketmektedir. IPAQ'ta, ağır fiziksel aktiviteler =8.0 MET, orta yoğunlukta fiziksel aktiviteler =4.0 MET, yürüyüş=3.3 MET olarak kabul edilmektedir. Her bir bireyin haftada kaç gün ve ne kadar süre ile ağır fiziksel aktivite, orta yoğunlukta fiziksel aktivite ve yürüyüş yaptığı tespit edilerek bu üç farklı fiziksel aktiviteden harcanan toplam MET miktarı hesaplanmaktadır. Toplam MET miktarına göre ise fiziksel aktivite düzeyi 3 kategoriye ayrılmaktadır:

I. kategori: İnaktif olanlar : 600 – 3000 MET-dk/hf

II. kategori: Minimum Aktif olanlar : >600 – 3000 MET-dk/hf

III. kategori: aktif olanlar : <3000 MET-dk/hf [200].

3.3.6. Besin tüketiminin değerlendirilmesi

Bireylerin beslenme alışkanlıkları, beslenme durumu ve diyetin antioksidan kapasitesi “3 Günlük Besin Tüketim Kaydı” ve “Antioksidan Besin Tüketim Sıklığı” alınarak değerlendirilmiştir. Ardışık 2 gün hafta içi, 1 gün hafta sonu olacak şekilde alınan besin tüketim kaydı ile hastaların günlük olarak tükettikleri besin ve/veya içeceklerin belirtilen ölçüleri miktara dönüştürülmüştür. Hastaların tükettikleri yemeklerin içerisine giren besinlerin miktarları hasta tarafından belirtilmediği takdirde “Standart Yemek Tarifeleri” [201] kitabından yararlanılarak hesaplanmıştır.

Antioksidan besin tüketim sıklığını değerlendirmek için ise Satia ve arkadaşları tarafından 2009 yılında geliştirilen antioksidan besin tüketim sıklığı anketinden yola çıkılarak oluşturulan form kullanılmıştır [202]. Bu form ile meyve; sebze; tahıl, kurubaklagil ve yağlı tohumlar; et, yumurta ve süt ürünleri; karışık yemekler, çikolata; soslar ve yağlar ile içecekler grubunda yer alan besinlerin son 1 ay içerisindeki tüketim sıklığı ve miktarı sorgulanmıştır. Katılımcıya tüketim sıklığı için 6 seçenek tanımlanmıştır. Bunlar: her gün, haftada 2 kez, haftada 3 kez (gün aşırı), 15 günde 1 kez, ayda 1 kez ve nadiren/hiç tüketmiyor şeklindedir. Besinlerin tüketim miktarları ise ölçü ve gram/mililitre cinsinden kaydedilmiştir. Ölçü miktarlarının saptanmasında Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu kitabından yararlanılmıştır [203]. Kaydedilen tüketim sıklığı ve bir seferde tüketilen miktar ile formda yer alan besinlerin günlük tüketilen miktarı hesaplanmıştır. Besinlerin antioksidan içerikleri Carlsen ve arkadaşları tarafından 3100 besinin antioksidan içeriğinin analizinin gerçekleştirildiği çalışmadan alınmıştır [204]. Bu çalışmada Carlsen ve arkadaşları İskandinavya, ABD, Avrupa, Afrika'daki ve Asya ve Güney Amerika kıtalarındaki market ve yerel pazarlardan sağladıkları 3100 besinin antioksidan içeriğini demir iyonu indirgeyici antioksidan güç (FRAP) yöntemi ile analiz etmişlerdir. Bu yöntem antioksidanların Fe^{+3} iyonunu Fe^{+2} 'ye indirgeme potansiyellerini doğrudan ölçmektedir. Bu yöntemin en önemli avantajı glutatyonu ölçmemesidir. Çünkü; glutatyon besinler içinde yüksek miktarda bulunmasına rağmen bağırsaklardan emilim oranı düşüktür [204]. Ayrıca bu çalışmada farklı ülkelerden sağlanan besinlerin antioksidan içerikleri ayrı ayrı verildiğinden; hesaplama yapılırken tek bir değeri sağlamak için besinlerin antioksidan içeriklerinin ortalaması alınmıştır. Analiz ve hesaplamalar sonucunda elde edilen diyet toplam antioksidan kapasitesi besin tüketim sıklığından elde edilen diyet toplam antioksidan kapasite olarak kaydedilmiştir.

Üç günlük besin tüketim kaydından elde edilen veriler ile günlük diyetle alınan enerji, makro ve mikro besin öğeleri, besin gruplarına göre dağılım ve diyetin antioksidan kapasitesi ise “Bilgisayar Destekli Beslenme Programı, Beslenme Bilgi Sistemleri Paket Programı (BEBİS)” kullanılarak analiz edilmiştir. Ancak BEBİS programında besinlerin toplam antioksidan içerikleri ile ilgili veri tabanı olmadığından; öncesinde Carlsen ve arkadaşlarının [204] çalışmasından elde edilen sonuçlar kullanılarak besinlerin antioksidan içeriklerine dair bir veri tabanı oluşturulmuş, daha sonrasında diyet toplam antioksidan kapasite hesaplanmıştır. Buradan elde edilen diyet toplam antioksidan kapasitesi ise besin tüketim kaydından elde edilen diyet toplam antioksidan kapasite olarak kaydedilmiştir.

Analiz sonucunda elde edilen makro ve mikro besin öglerinin günlük gereksinimi karşılama durumu diyetle referans alım düzeyi (Dietary Reference Intake: DRI) [205] ve Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) [197] değerleri ile karşılaştırılmıştır. Günlük gereksinimi karşılama durumuna göre $\pm\%33$ tüketim “yeterli” olarak belirlenirken, altında olması “yetersiz”, üstünde olması ise “fazla” tüketim olarak değerlendirilmiştir [206].

3.3.7. Numunelerin alınması, saklanması ve analizi

Çalışmaya katılan bireylerden alınan kan örnekleri santrifüj edilerek ve elde edilen serum örneği iki farklı ependorfa bölüştürülerek çalışma gününe kadar -80°C 'de saklanmıştır. Numuneler analizi yapılmadan 1 gün öncesinde $4-6^{\circ}\text{C}$ 'de çözündürülmüştür. Numunelerin analizi Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Merve BACANLI tarafından gerçekleştirilmiştir. Analizler kitlerin kullanma talimatına uygun olarak yapılmıştır:

ELİSA yöntemi

Adiponektin, leptin, NF-kB, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon, MDA, 4-HNE, IL-17, IL-22, IL-23 ve 8-OHdG kitleri “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)” yöntemi ile çalışılmıştır. Bu yöntemde serum örneği öncelikle antikorla kaplı olan ölçüm tüpüne pipetlenmiş, daha sonra biyotinlenmiş antijen ortama eklenerek ölçüm tüpü 37°C altında 1 saat boyunca inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda antikorla kompleks oluşturmamış biyotinlenmiş antijeni ortamdan uzaklaştırmak için fosfat tamponlu tuzlu su ile yıkama yapılmıştır. Daha sonra ortama avidin peroksidaz (avidin-HRP) eklenerek biyotinlenmiş antikor ile konjugat oluşturması için 37°C altında 1 saat boyunca inkübe edilmiştir. Tekrar yıkama işleminden sonra ortama eklenen tetrametil benzidin (TMB) ile renk dönüşümü sağlanmıştır. Ortama en son eklenen sülfürik asit ise enzim-substrat reaksiyonlarını sonlandırmaktadır. Renk değişimleri 450 nm dalga boyunda spektrofotometre ile ölçülerek numunelerdeki çalışılan parametrelerin konsantrasyonu standartların optik dansiteleri kullanılarak oluşturulan standart eğri yardımıyla hesaplanmıştır.

Total oksidan durum yöntemi

Örnek içinde bulunan oksidanlar ferroz demir-şelatör kompleksini ferrik demire oksitlemektedir. Reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan güçlendirici moleküller tarafından oksidasyon reaksiyonu uzamaktadır. Ferrik demir asidik ortamda kromojen ile renkli kompleks oluşturmaktadır. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu örnekte bulunan oksidan moleküllerin toplam miktarı ile ilişkilidir. Analiz, hidrojen peroksit ile kalibre edilmekte ve sonuçlar, litre başına hidrojen peroksit mikromolar eşdeğeri cinsinden ifade edilmektedir.

Total antioksidan durum yöntemi

Örnekteki antioksidanlar koyu mavi-yeşil renkli peroksidaz substratı (ABTS)'ni renksiz indirgenmiş ABTS formuna dönüştürmektedir. Absorbansın 660 nm dalga boyundaki değişimi numunenin toplam antioksidan seviyesi ile ilişkilidir. Test, geleneksel olarak bir E vitamini analogu olan Trolox eşdeğeri olarak adlandırılan stabil bir antioksidan standart çözeltiyle kalibre edilmektedir.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmalardan elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntemlerle SPSS 22.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), aritmetik ortalama ($\bar{x}$) ve standart sapma (ss) olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Normal dağılıma sahip verilerin karşılaştırılmasında bağımsız t-testi ve ANOVA testi kullanılırken; normal dağılıma sahip olmayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. İki den fazla değişkenin karşılaştırıldığı durumda hangi değişkenler arasında anlamlılık olduğunu belirleyebilmek için Tamhane testi veya Tukey HSD testi uygulanmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki veriler normal dağılıyorsa Pearson Korelasyon Analizi ile; veriler normal dağılmıyorsa Spearman Korelasyon Analizi ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir [207].

4. BULGULAR

Vaka grubuna, BKİ'leri 20-24,9 kg/m² arasında değişen 20 erkek birey; BKİ'leri ≥ 25 kg/m² olan 20 erkek birey olmak üzere toplamda 40 erkek birey dâhil edilmiştir. Kontrol grubuna ise yaş, sigara ve alkol kullanım durumuna uygun olarak eşleştirilmiş herhangi bir sağlık problemi ve ilaç veya supleman kullanım durumu olmayan BKİ'leri 20-24,9 kg/m² arasında değişen 20 erkek birey ve BKİ'leri ≥ 25 kg/m² olan 20 erkek birey olmak üzere toplamda 40 erkek birey dâhil edilmiştir.

4.1. Bireylere İlişkin Genel Özellikler

Araştırmaya katılan bireylere ilişkin genel özelliklerin dağılımı Çizelge 4.1'de verilmiştir. Çizelge 4.1'den elde edilen sonuçlara göre vaka grubundaki bireylerin yaş ortalaması $55,8 \pm 7,48$ iken; kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması $53,7 \pm 6,28$ 'dir ($p > 0,05$). Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin çoğunluğunun (sırasıyla %60 ve %47,5) 55-64 yaş aralığında dağılım gösterdiği saptanmıştır. Eğitim durumları açısından incelendiğinde vaka grubundaki bireylerin %45'i ilkokul mezunu iken; kontrol grubundaki bireylerin ise %47,5'u ilkokul mezunudur. Ayrıca kontrol grubunda (sırasıyla %22,5 ve %15) vaka grubuna göre (sırasıyla %17,5 ve %5) lise ve lisans mezunu bireylerin sayısı daha fazladır. Ancak eğitim durumları açısından vaka ve kontrol grubundaki bireyler arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p = 0,178$).

Çalışma durumuna göre değerlendirildiğinde; vaka grubundaki bireylerin %65'i çalışmıyorken; kontrol grubundaki bireylerin %75'i çalışmaktadır ($p < 0,001$). Dolayısıyla vaka grubundaki bireylerin %57,5'i emeklidir. Kontrol grubundaki bireylerin ise %40'ı işçi kategorisindedir. Medeni durum açısından vaka grubundaki bireylerin %85'i, kontrol grubundaki bireylerin tamamı evlidir ($p = 0,011$). Yaşanılan yer dağılımı incelendiğinde ise vaka ve kontrol grubundaki bireylerin büyük bir çoğunluğunun kentsel bölgede yaşadığı görülmektedir ($p > 0,05$).

Çizelge 4.1. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin demografik özelliklerinin dağılımı

Genel özellikler	Vaka grubu (n:40)						Kontrol grubu (n:40)					
	BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)		BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)		Toplam (n: 40)		BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)		BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)		Toplam (n: 40)	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Yaş (yıl)												
39-44	2	10	1	5	3	7,5	2	10	1	5	3	7,5
45-54	5	25	5	25	10	25	6	30	11	55	17	42,5
55-64	11	55	13	65	24	60	12	60	7	35	19	47,5
65	2	10	1	5	3	7,5	-	-	1	5	1	2,5
X±SS (Alt-Üst)	55,4±8,09 (39-65)		56,3±6,99 (40-65)		55,8±7,48 (39-65)		54,0±5,37 (44-63)		53,5±7,21 (43-65)		53,7±6,28 (43-65)	
												z=-1,590 p=0,112
Eğitim durumu												
Okuryazar değil	1	5	2	10	3	7,5	-	-	-	-	-	-
Okuryazar	-	-	2	10	2	5	1	5	-	-	1	2,5
İlkokul mezunu	10	50	8	40	18	45	8	40	11	55	19	47,5
Ortaokul mezunu	5	25	2	10	7	17,5	3	15	2	10	5	12,5
Lise mezunu	4	20	3	15	7	17,5	5	25	4	20	9	22,5
Lisans mezunu	-	-	2	10	2	5	3	15	3	15	6	15
Lisansüstü mezunu	-	-	1	5	1	2,5	-	-	-	-	-	-
Çalışma durumu												
Çalışıyor	7	35	7	35	14	35	16	80	14	70	30	75
Çalışmıyor	13	65	13	65	26	65	4	20	6	30	10	25
Meslek durumu												
Memur	2	10	2	10	4	10	3	15	2	10	5	12,5
İşçi	2	10	1	5	3	7,5	9	45	7	35	16	40
Çiftçi	-	-	1	5	1	2,5	1	5	1	5	2	5
Serbest meslek	3	15	3	15	6	15	3	15	4	20	7	17,5
Emekli	10	50	13	65	23	57,5	4	20	6	30	10	25
İşsiz	3	15	-	-	3	7,5	-	-	-	-	-	-

Mann Whitney U testi

Kruskal Wallis testi

Çizelge 4.1. (devam) Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin demografik özelliklerinin dağılımı

Genel özellikler	Vaka grubu (n:40)						Kontrol grubu (n:40)						
	BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)		BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)		Toplam (n: 40)		BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)		BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)		Toplam (n: 40)		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Medeni durumu													
Evli	15	75	19	95	34	85	20	100	20	100	40	100	p=0,011
Bekâr	5	25	1	5	6	15	-	-	-	-	-	-	
Yaşadığı yer													
Kentsel	13	65	15	75	28	70	17	85	16	80	33	82,5	p=0,192
Kırsal	7	35	5	25	12	30	3	15	4	20	7	17,5	

Mann Whitney U testi

Kruskal Wallis testi

p değeri vaka ve kontrol grupları arasındaki anlamlılığı ifade etmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) kalın şekilde yazılmıştır.

Çizelge 4.2’de vaka ve kontrol grubundaki bireylerin kanser riski açısından aile öykülerinin dağılımı verilmiştir. Vaka grubunda kontrol grubuna göre ailedeki kanser öyküsü 1,4 kat daha yüksektir; ancak sonuç istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,485$).

Çizelge 4.2. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin ailelerinde kanser öyküsü varlığının dağılımı

Ailede kanser öyküsü varlığı	Vaka grubu (n :40)		Kontrol grubu (n: 40)		OR	%95 GA	p ^a
	Sayı	%	Sayı	%			
Ailede kanser öyküsü							
Var	16	40	13	32,5	1,4	0,6-3,5	$\chi^2=0,487$ 0,485
Yok	24	60	27	67,5			
Kanser tanısı almış kişinin yakınlığı[†]							
Anne/baba	7	39	11	78,5			
Kardeş	6	33	-	-	-	-	-
Diğer	5	28	3	21,5			
Kanser türleri^b							
Kolorektal	5	27,7	6	42,8			
Mide	3	16,7	4	28,6			
Prostat	2	11,1	2	14,3	-	-	-
Meme	2	11,1	-	-			
Akciğer	3	16,7	-	-			
Diğer(özafagus, duodenum vb.)	3	16,7	2	14,3			

^aPearson ki-kare testi

^bYüzdelere ailede kanser öyküsü olan birey sayıları üzerinden hesaplanmıştır.

[†]Bu değişkenlere göre birden fazla cevap verildiğinden yüzdelere gruplarda bulunan toplam birey sayısı üzerinden hesaplanmıştır.

OR: odds ratio, GA: güven aralığı

Çizelge 4.3’de bireylerin sigara ve alkol kullanım durumlarının dağılımı verilmiştir. Vaka grubundaki bireylerin %35’i; kontrol grubundaki bireylerin ise %52,5’i aktif olarak sigara kullanmaktadır ($p=0,064$). Sigara kullanım süresi vaka grubunda ortalama $28,2\pm 8,48$ yıl; kontrol grubunda $25,6\pm 8,79$ yıldır ($p=0,052$). Sigara kullanım miktarı açısından da benzer şekilde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,019$). Vaka grubunda bu miktar ortalama $13,7\pm 6,39$ adet iken; kontrol grubunda ortalama $16,8\pm 8,14$ adettir.

Çizelge 4.3. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin sigara ve alkol kullanma durumlarına göre dağılımları

Bireylerin sigara ve alkol kullanım durumları	Vaka grubu (n:40)						Kontrol grubu (n:40)							
	BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)		BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)		Toplam (n: 40)		BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)		BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)		Toplam (n: 40)		χ ²	p
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
Sigara kullanma durumu														
Kullanan	8	40	6	30	14	35	10	50	11	55	21	52,5	5,501	0,064 ^a
Kullanmayan	3	15	4	20	7	17,5	5	25	5	25	10	25		
Bırakan	9	45	10	50	19	47,5	5	25	4	20	9	22,5		
Sigara miktarı (adet/gün) (ortalama ± SS)	13,9±7,47		13,8±5,30		13,7±6,39		19,3±6,53		14,4±9,03		16,8±8,14		z= -1,307 p ^b = 0,191	
Sigara kullanım süresi(yıl) (ortalama±SS)	30,3±5,59		25,5±11,29		28,2±8,48		26,5±8,10		24,7±9,68		25,6±8,79		z= -1,431 p ^b = 0,152	
Alkol kullanma durumu														
Kullanan	1	5	-	-	1	2,5	2	10	-	-	2	5	-	1,000 ^c
Kullanmayan	19	95	20	100	39	97,5	18	90	20	100	38	95		

p değeri vaka ve kontrol grupları arasındaki anlamlılığı ifade etmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) kalın şekilde yazılmıştır.

^aPearson ki-kare testi

^bMann Whitney U testi

^cFisher kesin ki-kare testi

Çizelge 4.4’de vaka grubundaki bireylerde tümör yerleşim yerine ve hastalık evresine göre dağılım incelenmiştir. Bireylerin %52,5’inde tümör yerleşim yeri rektumdur. Hastalık evresine göre dağılım sonuçlarına göre ise bireylerin %50’si evre 3 tanılıdır. Beden kütle indeksine göre vaka grubu alt gruplara ayrıldığında tümör yerleşim yeri ve hastalık evresinin beden kütle indeksine göre değişimi anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,895$; $p=0,086$).

Çizelge 4.4. Kolorektal kanserli hastaların tümör yerleşim yeri ve hastalığın evresine göre dağılımları

Tümör yerleşim yeri ve hastalık evresi	Vaka grubu (n:40)						p
	BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)		BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)		Toplam (n: 40)		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Tümörün yerleşim yeri							
Sağ kolon	4	20	3	15	7	17,5	0,895
Sol kolon	4	20	2	10	6	15	
Sigmoid kolon	-	-	4	20	4	10	
Transvers kolon	1	5	1	50	2	5	
Rektum	11	55	10	5	21	52,5	
Hastalığın evresi							
Evre 1	3	15	2	10	5	12,5	0,086
Evre 2	10	50	5	25	15	37,5	
Evre 3	7	35	13	65	20	50	

Kruskal Wallis testi

İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri ($p<0,05$) kalın şekilde yazılmıştır.

4.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıklarına İlişkin Bulgular

Çizelge 4.5’de bireylerin beslenme alışkanlıklarına ilişkin bilgiler verilmiştir. Vaka grubundaki bireylerin toplamda %70’i; kontrol grubundaki bireylerin ise %75’i 3 ana öğün tüketmektedir. Özellikle kontrol grubundaki bireylerde BKİ’si ≥ 25 kg/m² olanlarda 3 ana öğün tüketenlerin sayısı normal BKİ’ye sahip olan bireylere göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,028$). Dolayısıyla ana öğün atlama durumu açısından incelendiğinde de kontrol grubunda BKİ’ne göre normal olan bireylerde ana öğün atlama durumu %40 iken; BKİ’si ≥ 25 kg/m² olanlarda oran %10’dur ve bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,028$).

Ara öğün sayısı açısından vaka ve kontrol grubundaki bireylerin çoğunluğu 2 ara öğün tüketmektedir (sırasıyla %42,5 ve %40). Atlanan ara öğün ise vaka grubunda %62,6; kontrol grubunda %57,8 oran ile kuşluk ara öğünüdür. Öğün atlama nedenleri açısından her iki grubun çoğunluğu alışkanlıklarının olmaması nedeniyle öğün atlamaktadır (sırasıyla %58,8 ve %78,4).

Çizelge 4.6’da bireylerin ev dışında yemek yeme alışkanlıklarına göre dağılım verilmiştir. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin büyük çoğunluğunun ev dışında öğün tüketimi alışkanlıkları vardır (sırasıyla %85 ve %95). Ev dışında öğün tüketimi açısından incelendiğinde vaka grubundaki bireylerin %62,4’ü “ayda 1”; Kontrol grubundaki bireylerin ise %36,8’i “15 günde 1” ev dışında öğün tüketimi alışkanlığına sahiptir ve gruplar arasındaki bu fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,037$). Ev dışında öğün tüketimi durumunda tercih edilen yiyecek türünde ise vaka ve kontrol grubundaki bireylerin çoğunlukla “pide/kebab” türü besinleri tükettikleri dikkat çekmektedir (sırasıyla %53,5 ve %62).

Çizelge 4.5. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin beslenme alışkanlıklarının dağılımı

Bireylerin beslenme alışkanlıkları	Vaka grubu (n:40)					Kontrol grubu (n:40)									
	BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)		BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)		p ¹	Toplam (n: 40)		BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)		BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)		p ²	Toplam (n: 40)		p ³
	Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%	
Ana öğün sayısı															
1	1	5	1	5		2	5	1	5	-	-		1	2,5	
2	6	30	4	20	0,521 ^a	10	25	7	35	2	10	0,028 ^a	9	22,5	0,586 ^a
3	13	65	15	75		28	70	12	60	18	90		30	75	
Ara öğün sayısı															
Hiç	1	5	-	-		1	2,5	2	10	3	15		5	12,5	
1	5	25	8	40	0,603 ^a	13	32,5	8	40	5	25	0,775 ^a	13	32,5	0,195 ^a
2	9	45	8	40		17	42,5	7	35	9	45		16	40	
3	5	25	4	20		9	22,5	3	15	3	15		6	15	
Ana öğün atlama durumu															
Var	7	35	5	25	0,490 ^b	12	30	8	40	2	10	0,028 ^b	10	25	0,617 ^b
Yok	13	65	15	75		28	70	12	60	18	90		30	75	
Atlanan ana öğün[†]															
Sabah	4	50	2	33,3		6	42,9	4	44,4	-	-		4	36,4	
Öğle	4	50	4	66,7	0,478 ^a	8	57,1	4	44,4	2	100	0,778 ^a	6	54,5	0,886 ^a
Akşam	-	-	-	-		-	-	1	11,2	-	-		1	9,1	
Ara öğün atlama durumu															
Var	15	75	16	80	1,000	31	77,5	17	85	17	85	1,000 ^c	34	85	0,390 ^b
Yok	5	25	4	20		9	22,5	3	15	3	15		6	15	
Atlanan ara öğün[†]															
Kuşluk	14	63,6	15	62,6		29	62,9	17	58,6	16	57,1		33	57,8	
İkinci	5	22,7	7	29,1	0,763 ^a	12	26,2	9	31	9	32,2	0,739 ^a	18	31,6	0,461 ^a
Gece	3	13,7	2	8,3		5	10,9	3	10,4	3	10,7		6	10,6	
Öğün atlama nedeni[†]															
Zaman yetersizliği	-	-	1	6,3		1	2,9	2	10,5	2	11,1		4	10,8	
Canı istemiyor/iştahsız	5	27,8	4	25	0,464 ^a	9	26,5	2	10,5	-	-		2	5,4	0,098 ^a
Hazırlanmadığı için	3	16,6	1	6,3		4	11,8	-	-	2	11,1	0,547 ^a	2	5,4	
Alışkanlığı yok	10	55,6	10	62,4		20	58,8	15	79	14	77,8		29	78,4	

^aKruskal Wallis testi^bPearson ki-kare testi^cFisher kesin ki-kare testi[†]Bu değişkenlere göre birden fazla cevap verildiğinden yüzdeler gruplarda bulunan toplam birey sayısı üzerinden hesaplanmıştır.p¹ değeri vaka alt grupları arasındaki anlamlılığı, p² değeri kontrol alt grupları arasındaki anlamlılığı, p³ değeri vaka ve kontrol grupları arasındaki anlamlılığı ifade etmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) kalın şekilde yazılmıştır.

Çizelge 4.6. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin ev dışında yemek yeme alışkanlıklarına göre dağılımı

Ev dışında yemek yeme alışkanlığı	Vaka grubu (n:40)						Kontrol grubu (n:40)								
	BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)		BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)		p ¹	Toplam (n: 40)		BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)		BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)		p ²	Toplam (n: 40)		p ³
	Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%	
Ev dışı yemek yeme durumu															
Var	18	90	16	80	0,661 ^a	34	85	19	95	19	95	1,000 ^a	38	95	0,263 ^a
Yok	2	10	4	20		6	15	1	5	1	5		2	5	
Ev dışında yemek öğün tüketim sıklığı															
Hergün	1	5,5	2	12,5	0,749 ^b	3	8,8	2	10,5	4	21	0,230 ^b	6	15,8	0,037 ^b
Haftada 3-4 gün	-	-	2	12,5		2	5,9	1	5,3	-	-		1	2,6	
Haftada 1-2 gün	3	16,7	1	6,3		4	11,8	3	15,8	5	26,4		8	21	
15 günde 1	6	33,3	1	6,3		7	20,6	7	36,8	7	36,8		14	36,8	
Ayda 1	8	44,5	10	62,4		18	52,9	6	31,6	3	15,8		9	23,8	
Ev dışında tercih edilen yiyecek türü[†]															
Simit/poğaç	-	-	-	-	0,168 ^b	-	-	-	-	1	4	0,440 ^b	1	2	0,121 ^b
Sulu yemekler	11	50	7	33,3		18	41,8	9	36	5	20		14	28	
Fast-food	1	4,5	1	4,8		2	4,7	2	8	2	8		4	8	
Pide/kebab	10	45,5	13	61,9		23	53,5	14	56	17	68		31	62	

^aFisher kesin ki-kare testi

^bKruskal Wallis testi

[†]Bu değişkenlere göre birden fazla cevap verildiğinden yüzdelere gruplarda bulunan toplam birey sayısı üzerinden hesaplanmıştır.

p¹ değeri vaka grupları arasındaki anlamlılığı, p² değeri kontrol grupları arasındaki anlamlılığı; p³ değeri vaka ve kontrol grupları arasındaki anlamlılığı ifade etmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) kalın şekilde yazılmıştır.

Çizelge 4.7’de bireylerin yemek pişirirken kullandıkları yöntemlerin dağılımı verilmiştir. Buna göre sebze yemekleri için vaka grubundaki ve kontrol grubundaki bireyler daha çok kendi suyu ile pişirme ve yağda kızartma yöntemini kullanmaktadır (vaka grubunda sırasıyla %61,5 ve %26,2, kontrol grubunda sırasıyla %42,3 ve %37,1). Ancak kontrol grubunda yağda kızartma yöntemini tercih edenlerin oranı daha yüksektir. Kurubaklagil yemeklerinde haşlayıp suyunu dökme işlemini gerçekleştirme kontrol grubunda vaka grubuna göre daha fazladır (sırasıyla %13,3 ve %4,8). Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin çoğunluğu makarna pişirirken haşlayıp suyunu dökme işlemini uygulamaktadır (sırasıyla %77,5 ve %76,3). Kırmızı et/tavuk ve balık pişirme yöntemi için kontrol grubunda közde/mangalda pişirme oranı vaka grubuna göre daha sıktır (sırasıyla %20,7 ve %7).

Çizelge 4.7. Yemek pişirirken kullanılan yöntemlerin dağılımı

Pişirme yöntemi	Vaka grubu (n:40)						Kontrol grubu (n:40)					
	BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)		BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)		Toplam (n: 40)		BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)		BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)		Toplam (n: 40)	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Sebze yemekleri (etli/etsiz) †												
Kendi suyu ile pişirme	20	64,5	20	58,8	40	61,5	19	42,2	20	42,6	39	42,3
Buharda pişirme	3	9,7	3	8,8	6	9,2	7	15,5	6	12,8	13	14,1
Kavurma	1	3,2	1	2,9	2	3,1	3	6,7	3	6,4	6	6,5
Yağda kızartma	7	22,3	10	29,5	17	26,2	16	35,6	18	38,2	34	37,1
Kurubaklagil yemekleri (etli/etsiz) †												
Islatma	10	32,3	9	29,1	19	30,7	19	43,2	19	41,3	38	42,2
Haşlayıp suyunu dökme	1	3,2	2	6,4	3	4,8	5	11,4	7	15,2	12	13,3
Basınçlı tencerede pişirme	16	51,6	18	58,1	34	54,8	20	45,4	20	43,4	40	44,5
Az veya çok suda pişirme	4	12,9	2	6,4	6	9,7	-	-	-	-	-	-
Pilav†												
Islatma	2	5,9	3	7,5	5	6,8	7	16,7	6	14,3	13	15,5
Az veya çok suda pişirme	20	58,8	20	50	40	54	20	47,6	20	47,6	40	47,6
Kavurma	12	35,3	17	42,5	29	39,2	15	35,7	16	38,1	31	36,9
Makarna†												
Az veya çok suda pişirme	6	30	3	15	9	22,5	4	20	5	27,8	9	23,7
Haşlayıp suyunu dökme	14	70	17	85	31	77,5	16	80	13	72,2	29	76,3
Kırmızı et/tavuk/balık†												
Izgara	6	12,5	4	10,5	10	11,6	6	10	6	9,8	12	9,9
Az veya çok suda pişirme	18	37,4	17	44,7	35	40,7	20	33,4	19	31,2	39	32,3
Kavurma	17	35,5	14	36,8	31	36	20	33,4	19	31,2	39	32,3
Yağda kızartma	3	6,2	1	2,6	4	4,7	2	3,2	4	6,6	6	4,8
Közde/mangalda pişirme	4	8,4	2	5,4	6	7	12	20	13	21,2	25	20,7
Yumurta†												
Haşlama	20	58,8	18	54,5	38	56,7	18	50	19	50	37	50
Yağda kızartma	14	41,2	14	42,4	28	41,8	18	50	19	50	37	50
Yağsız pişirme	-	-	1	3,1	1	1,5	-	-	-	-	-	-

†Yemek pişirirken kullanılan yöntemlerde birden fazla seçenek işaretlenmiştir

4.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulgular

Çizelge 4.8’de vaka ve kontrol grubundaki bireylerin antropometrik ölçümlerine ve vücut bileşimlerine ilişkin ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri verilmiştir. Vaka grubundaki alt gruplar arasında ortalama vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı, vücut yağ yüzdesi, vücut su yüzdesi, abdominal yağlanma katsayısı, kemik kütlesi ve BMH açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol grubundaki alt gruplar arasında da benzer şekilde vaka grubu için belirtilen tüm parametreler ve bu parametrelere ek olarak ortalama yağsız vücut kütleğinde anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Vücut su yüzdesi hariç bu parametreler BKİ ile birlikte artış göstermiştir. Vücut su yüzdesinde ise azalma olmuştur.

Vaka ve kontrol grubundaki bireyler arasındaki fark incelendiğinde ise kontrol grubundaki bireylerde ortalama vücut ağırlığı, boy uzunluğu, yağsız vücut kütlesi, kemik kütlesi ve BMH değeri vaka grubundaki bireylere göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$).

Çizelge 4.8. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin bazı antropometrik parametreler ve vücut bileşimlerinin ortalama, standart sapma (SS) ve alt-üst değerleri

Antropometrik parametreler ve vücut bileşimleri	Vaka grubu (n: 40)			Kontrol grubu (n: 40)								
	BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)	BKİ 25-29,9 kg/m ² (n:16)	BKİ 30-35 kg/m ² (n:4)			BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)	BKİ 25-29,9 kg/m ² (n:13)	BKİ 30-35 kg/m ² (n:7)				
	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	f ¹	p ¹	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	f ²	p ²	t/z ³	p ³
Antropometrik parametreler												
Vücut ağırlığı (kg)	63,6±8,72 (48,3-78,6)	74,6±8,15 (57,3-87,8)	91,7±6,49 (84,7-100)	26,801	<0,001 ^a	72,2±8,49 (56,8-85)	84,1±6,04 (77-98,4)	97,3±9,90 (85,3-108,7)	27,129	<0,001 ^a	t=3,567	0,001 ^c
Boy uzunluğu (cm)	168,9±7,10 (158-186)	166,3±7,24 (152-180)	169,3±2,87 (165-171)	0,147	0,864 ^a	175,4±7,14 (159-187)	173,4±7,25 (163-189)	175,1±8,13 (168-190)	0,306	0,739 ^a	t=4,295	<0,001 ^c
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	22,2±1,80 (19,3-24,7)	26,9±1,29 (25-29,8)	32,0±1,82 (30,5-34,6)	76,514	<0,001 ^a	23,4±1,79 (19,9-24,9)	28,0±1,27 (25,5-30)	31,7±1,49 (30,1-33,5)	79,757	<0,001 ^a	t=-1,621	0,109 ^c
Bel çevresi (cm)	83,9±8,40 (68-96)	94,3±6,28 (84-109)	107,8±2,63 (105-110)	24,153	<0,001 ^a	86,3±6,34 (75-96,5)	96,2±5,11 (85-104)	108,0±7,92 (95-118)	33,059	<0,001 ^a	t=-1,247	0,216 ^c
Kalça çevresi (cm)	93,1±5,41 (82-103)	98,3±5,18 (89-107)	109,8±6,95 (101-118)	18,935	<0,001 ^a	95,0±4,88 (83-102)	101,9±5,37 (93-112)	104,4±6,13 (95-111)	11,529	<0,001 ^a	t=-1,323	0,190 ^c
Bel/kalça oranı	0,9±0,50 (0,8-1)	1,0±0,03 (0,9-1,1)	1,0±0,07 (0,9-1,1)	-	0,001 ^b	0,9±0,04 (0,8-1)	0,9±0,03 (0,9-1)	1,0±0,09 (0,9-1,2)	-	0,022 ^b	z=-0,067	0,946 ^d
Bel/boy oranı	0,5±0,04 (0,4-0,6)	0,6±0,03 (0,5-0,6)	0,6±0,02 (0,6-0,7)	31,292	<0,001 ^a	0,5±0,04 (0,4-0,6)	0,6±0,03 (0,5-0,6)	0,6±0,04 (0,6-0,7)	34,595	<0,001 ^a	t=0,303	0,763 ^c
Vücut bileşimleri												
Vücut yağ yüzdesi (%)	16,2±4,11 (5,4-22,7)	25,6±3,64 (20,3-35,8)	30,4±1,90 (28,9-33,1)	41,522	<0,001 ^a	18,7±3,44 (11,1-24,2)	24,2±2,89 (18,4-28,4)	27,1±3,92 (24,1-35,5)	20,864	<0,001 ^a	t=-0,427	0,670 ^c
Vücut yağ kütlesi (kg)	10,5±3,38 (2,6-15,1)	19,2±3,54 (11,6-24,5)	27,8±1,80 (25,5-29,5)	58,743	<0,001 ^a	13,7±3,46 (6,3-18,5)	20,4±2,72 (14,5-23,9)	26,3±3,79 (20,6-30,5)	42,939	<0,001 ^a	t=-1,673	0,098 ^c
Vücut su yüzdesi (%)	58,7±4,99 (53,6-76,8)	53,6±3,09 (47,3-58,2)	51,4±2,87 (48,2-55)	10,369	<0,001 ^a	56,8±2,85 (52,6-62,7)	52,5±2,09 (50,7-58,2)	51,7±2,24 (47,8-54,1)	16,495	<0,001 ^a	t=1,527	0,131 ^c
Yağsız vücut kütlesi	50,2±6,97 (38,2-62,4)	51,1±5,61 (42,9-61,2)	56,3±0,36 (55,8-56,6)	1,920	0,161 ^a	53,1±5,90 (42,1-63,4)	59,0±7,11 (42-71,3)	65,3±9,09 (53,1-76,8)	8,706	0,001 ^a	t=-3,698	<0,001 ^c
Abdominal yağlanma katsayısı	8,0±2,38 (2-11)	12,0±2,28 (9-17)	14,3±2,06 (12-16)	-	<0,001 ^b	7,9±2,44 (2-11)	11,6±1,98 (9-15)	12,4±2,82 (10-18)	-	<0,001 ^b	z=-0,375	0,708 ^d
Vücut kemik kütlesi (kg)	2,7±0,33 (2,1-3,3)	2,8±0,28 (2,3-3,2)	3,1±0,15 (3-3,3)	4,515	0,018 ^a	2,9±0,20 (2,5-3,3)	3,1±0,25 (2,8-3,7)	3,5±0,42 (2,8-4)	10,440	<0,001 ^a	t=-4,334	<0,001 ^c
BMH (kkal/gün)	1472,0±188,97 (1154-1881)	1577,7±163,14 (1319-1876)	1853,9±116,6 (1743-1972)	9,554	<0,001 ^a	1661,9±161,51 (1352-1927)	1842,8±158,15 (1640-2196)	2067,6±260,96 (1664-2409)	13,880	<0,001 ^a	t=-4,892	<0,001 ^c

^aANOVA testi

^bKruskal Wallis testi

^cBağımsız t-testi

^dMann Whitney U testi

p¹ değeri vaka grupları arasındaki anlamlılığı, p² değeri kontrol grupları arasındaki anlamlılığı; p³ değeri vaka ve kontrol grupları arasındaki anlamlılığı ifade etmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) kalın şekilde yazılmıştır.

4.4. Bireylerin Biyokimyasal Parametrelerine İlişkin Bulgular

Çizelge 4.9'da vaka grubundaki bireylere ait rutin biyokimyasal parametreler verilmiştir. Ancak sonuçlar incelendiğinde vaka grubundaki bireylerde BKİ'ne göre oluşturulmuş alt sınıflamada rutin biyokimyasal parametreler açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.10'da vaka ve kontrol grubundaki bireylerde çalışılan biyokimyasal parametrelerin ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri verilmiştir. Vaka grubunda $BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan grupta BKİ'si $20-24,9 \text{ kg/m}^2$ olan gruba göre süperoksit dismutaz, total oksidan durum, IL-23 ve 8-OHdG ortalama seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol grubundaki bireylerde ise $BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan grupta BKİ'si $20-24,9 \text{ kg/m}^2$ olan gruba göre ortalama adiponektin seviyesi anlamlı olarak daha düşük ($p<0,001$); ortalama total antioksidan durum anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,048$).

Çizelge 4.11'de, çalışılan biyokimyasal parametrelerin ortalama değerlerinin vaka ve kontrol alt grupları arasındaki farkı incelenmiştir. Beden kütle indeksine göre normal olarak sınıflandırılmış vaka grubunda, kontrol grubuna göre adiponektin seviyesi anlamlı olarak daha düşük ($p<0,001$); leptin, total oksidan durum ve IL-17 seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,017$; $p<0,001$ ve $p=0,001$).

Beden kütle indeksi $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan vaka grubundaki bireylerde ise kontrol grubundaki bireylere göre total antioksidan seviyesi anlamlı olarak daha düşük ($p=0,001$); leptin, 4-HNE, total oksidan durum, IL-23 ve 8-OHdG seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,002$; $p=0,004$; $p<0,001$; $p=0,001$ ve $p<0,001$).

Çizelge 4.9. Vaka grubundaki bireylerin rutin biyokimyasal parametreleri için ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri

Biyokimyasal parametreler	Vaka grubu (n: 40)				
	Referans Değerler	BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)	BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)	t/z	p
		$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)		
Açlık kan glukozu	74-109 mg/dL	96,6±10,40 (77-112)	100,9±7,00 (88-110)	t=-1,496	0,144
Üre	19-49 mg/dL	37,9±16,82 (18-73)	28,6±5,93 (19-39)	z=-1,586	0,113
Kreatinin	0,7-1,2 mg/dL	0,9±0,24 (0,5-1,5)	0,9±0,16 (0,6-1,3)	t=-0,463	0,646
Serum albümin	3,5-4,5 g/dL	4,1±0,57 (3,2-4,9)	4,1±0,65 (2,6-4,9)	t=0,033	0,974
Alanin aminotransferaz (ALT)	5-41 U/L	19,7±8,15 (8-40)	19,5±12,37 (8-63)	z=-0,868	0,386
Aspartat aminotransferaz (AST)	5-40 U/L	20,9±8,85 (9-44)	17,6±8,90 (7-45)	z=-1,507	0,132
Sodyum	136-145 mmol/L	138,7±1,93 (134-143)	139,4±4,19 (128-144)	z=-1,409	0,159
Potasyum	3,5-5,1 mmol/L	4,5±0,40 (3,8-5,3)	4,4±0,49 (3,7-5,6)	t=1,022	0,314
Total kalsiyum	8,5-10,5 mg/dL	9,3±0,52 (8,3-10,4)	9,2±0,66 (7,7-10,3)	t=0,341	0,735
Total bilirubin	0-1,4 mg/dL	0,4±0,17 (0,2-0,8)	0,5±0,28 (0,2-1,1)	z=-0,862	0,389
Direk bilirubin	0-0,3 mg/dL	0,2±0,08 (0,1-0,4)	0,2±0,06 (0,1-0,3)	t=0,187	0,853
Hemoglobin (HGB)	14-17,5 g/dL	11,9±2,22 (8,8-15,8)	12,8±2,28 (7,7-15,7)	t=-1,104	0,277
Hematokrit (HCT)	41,5-50,4 %	37,7±5,70 (29,7-49,4)	39,0±6,37 (24,6-47,2)	t=-0,647	0,522
Nötrofil	1,8-7,8 10 ³ /μL	4,8±1,49 (2,9-7,9)	5,6±2,24 (2,6-12,3)	z=-1,232	0,218
Lenfosit	1-4,8 10 ³ /μL	1,7±0,59 (0,7-3)	1,8±1,11 (0,4-4,1)	t=-0,424	0,674
Nötrofil/Lenfosit oranı	-	3,2±1,66 (1,5-6,9)	4,2±2,50 (1,2-8,6)	z=-1,185	0,236

Bağımsız t testi

Mann whitney U testi

Çizelge 4.10. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin çalışılan biyokimyasal parametreleri için ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri

Biyokimyasal parametreler	Vaka grubu (n: 40)		Kontrol grubu (n: 40)						
	BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)	BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)	BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)		BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)				
	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	t/z ¹	p ¹	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	t/z ²	p ²	p ³
Adiponektin	10,1±2,30 (4,3-12,1)	10,6±1,77 (3,8-12,3)	-0,284	0,776	22,3±3,01 (16,4-24,4)	14,2±6,18 (2,7-30,3)	-4,449	<0,001	<0,001
Leptin	70,9±16,99 (48,3-106,8)	79,5±21,52 (55,1-106,7)	-0,622	0,534	56,0±12,0 (14,9-68,6)	54,7±18,25 (0,02-73,1)	-0,352	0,725	0,001
Nükleer Faktör Kappa B (NF-kB)	11,9±14,80 (1,6-42,0)	16,7±16,87 (0,7-43,2)	-1,596	0,110	9,4±4,97 (1,1-18,0)	7,4±6,93 (0,03-26,8)	-1,677	0,094	0,210
Malondialdehit (MDA)	343,0±312,38 (0,5-981,9)	407,8±554,09 (0,02-1772,7)	-0,649	0,516	574,4±324,41 (68,9-1333,6)	1244,1±2062,71 (0-8744,3)	-0,027	0,978	0,073
4-Hidroksinoneal (4-HNE)	636,8±529,25 (54,5-1460,2)	857,2±475,76 (176,1-1488,6)	-1,650	0,099	359,4±237,8 (8,0-794,2)	369,2±324,21 (0-1437,6)	-0,325	0,745	0,004
Superoksit dismutaz (SOD)	439,7±380,80 (35,2-1288,4)	981,4±673,98 (26,7-2124,9)	-2,624	0,009	668,5±597,13 (0-1650,1)	712,4±858,17 (0-3501,5)	-0,230	0,818	0,082
Katalaz (CAT)	313,3±375,86 (2,7-1175,2)	431,0±350,40 (0,9-1176,5)	-1,123	0,262	700,2±511,2 (15,9-1919,9)	574,5±736,57 (0,2-2996,2)	-1,407	0,160	0,064
Glutasyon (GSH)	0,3±0,44 (0,1-2,1)	0,3±0,37 (0,1-1,8)	-1,840	0,066	0,3±0,53 (0,01-2,5)	0,2±0,21 (0,2-1,1)	-0,703	0,482	0,305
Total oksidan durum (TOS)	163,7±81,55 (22,2-241,7)	262,2±59,13 (26,3-312,3)	-4,626	<0,001	40,9±66,81 (12,4-275,9)	21,4±8,36 (11,5-49,6)	-0,352	0,725	<0,001
Total antioksidan durum (TAS)	0,9±1,77 (-5,4-2,3)	0,3±1,51 (-1,9-2,1)	-1,664	0,096	1,6±0,65 (-0,2-2,5)	2,0±0,55 (1,1-2,8)	-1,975	0,048	0,002
İnterlökin-17 (IL-17)	603,9±249,54 (43,5-893)	671,0±173,02 (50,6-937,5)	-0,974	0,330	301±194,88 (41,1-680)	1720,3±6175,28 (0,1-27210,8)	-0,309	0,757	<0,001
İnterlökin-22 (IL-22)	41767,9±21597,26 (1888-84751,5)	40778,6±26732,67 (640,2-78117,3)	0,129	0,898	31720,8±20518,43 (34,4-71459,8)	38939,3±26261,83 (468,7-95533)	-0,969	0,339	0,543
İnterlökin-23 (IL-23)	15,3±1,39 (13,2-18,2)	113,5±60,75 (25,6-209,8)	-5,410	<0,001	14,3±1,19 (13,3-18,1)	17,7±9,90 (13,3-57,5)	-0,108	0,914	<0,001
8-Hidroksi-2'-deoksiganosin (8-OHdG)	355,7±244,64 (42,8-722,7)	507,1±230,04 (144,9-757,9)	-2,353	0,019	187,6±113,40 (19,2-397,5)	156,1±117,8 (0-393,2)	-1,001	0,317	<0,001

p¹ ve p² değerleri Bağımsız t testi (yalnızca normal dağılıma sahip IL-22 için uygulanmıştır) ve Mann Whitney U testi elde edilmiştir.

p³ değeri Kruskal Wallis testi ve ANOVA testi (yalnızca normal dağılıma sahip IL-22 için uygulanmıştır) ile elde edilmiştir.

p¹ değeri vaka grupları arasındaki anlamlılığı, p² değeri kontrol grupları arasındaki anlamlılığı; p³ değeri vaka ve kontrol alt grupları arasındaki anlamlılığı ifade etmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) kalın şekilde yazılmıştır.

Çizelge 4.11. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin çalışılan biyokimyasal parametreleri için ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri

Biyokimyasal parametreler	Vaka grubu (n: 40)		Kontrol grubu (n: 40)		p	Fark
	BKİ 20-24,9 kg/m ² (G1) (n:20)	BKİ ≥25 kg/m ² (G2)(n:20)	BKİ 20-24,9 kg/m ² (G3)(n:20)	BKİ ≥25 kg/m ² (G4)(n:20)		
	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)		
Adiponektin	10,1±2,30 (4,3-12,1)	10,6±1,77 (3,8-12,3)	22,3±3,01 (16,4-24,4)	14,2±6,18 (2,7-30,3)	<0,001 0,118	G1-G3 G2-G4
Leptin	70,9±16,99 (48,3-106,8)	79,5±21,52 (55,1-106,7)	56,0±12,0 (14,9-68,6)	54,7±18,25 (0,02-73,1)	0,017 0,002	G1-G3 G2-G4
Nükleer Faktör Kappa B (NF-kB)	11,9±14,80 (1,6-42,0)	16,7±16,87 (0,7-43,2)	9,4±4,97 (1,1-18,0)	7,4±6,93 (0,03-26,8)	0,980 0,174	G1-G3 G2-G4
Malondialdehid (MDA)	343,0±312,38 (0,5-981,9)	407,8±554,09 (0,02-1772,7)	574,4±324,41 (68,9-1333,6)	1244,1±2062,71 (0-8744,3)	0,152 0,447	G1-G3 G2-G4
4-Hidroksinoneal (4-HNE)	636,8±529,25 (54,5-1460,2)	857,2±475,76 (176,1-1488,6)	359,4±237,8 (8,0-794,2)	369,2±324,21 (0-1437,6)	0,227 0,004	G1-G3 G2-G4
Superoksit dismutaz (SOD)	439,7±380,80 (35,2-1288,4)	981,4±673,98 (26,7-2124,9)	668,5±597,13 (0-1650,1)	712,4±858,17 (0-3501,5)	0,644 0,858	G1-G3 G2-G4
Katalaz (CAT)	313,3±375,86 (2,7-1175,2)	431,0±350,40 (0,9-1176,5)	700,2±511,2 (15,9-1919,9)	574,5±736,57 (0,2-2996,2)	0,058 0,969	G1-G3 G2-G4
Glutasyon (GSH)	0,3±0,44 (0,1-2,1)	0,3±0,37 (0,1-1,8)	0,3±0,53 (0,01-2,5)	0,2±0,21 (0,2-1,1)	1,000 0,999	G1-G3 G2-G4
Total oksidan durum (TOS)	163,7±81,55 (22,2-241,7)	262,2±59,13 (26,3-312,3)	40,9±66,81 (12,4-275,9)	21,4±8,36 (11,5-49,6)	<0,001 <0,001	G1-G3 G2-G4
Total antioksidan durum (TAS)	0,9±1,77 (-5,4-2,3)	0,3±1,51 (-1,9-2,1)	1,6±0,65 (-0,2-2,5)	2,0±0,55 (1,1-2,8)	0,511 0,001	G1-G3 G2-G4
İnterlökin-17 (IL-17)	603,9±249,54 (43,5-893)	671,0±173,02 (50,6-937,5)	301±194,88 (41,1-680)	1720,3±6175,28 (0,1-27210,8)	0,001 0,977	G1-G3 G2-G4
İnterlökin-22 (IL-22)	41767,9±21597,26 (1888-84751,5)	40778,6±26732,67 (640,2-78117,3)	31720,8±20518,43 (34,4-71459,8)	38939,3±26261,83 (468,7-95533)	0,549 0,995	G1-G3 G2-G4
İnterlökin-23 (IL-23)	15,3±1,39 (13,2-18,2)	113,5±60,75 (25,6-209,8)	14,3±1,19 (13,3-18,1)	17,7±9,90 (13,3-57,5)	0,149 0,001	G1-G3 G2-G4
8-Hidroksi-2'-deoksiganosin (8-OHdG)	355,7±244,64 (42,8-722,7)	507,1±230,04 (144,9-757,9)	187,6±113,40 (19,2-397,5)	156,1±117,8 (0-393,2)	0,057 <0,001	G1-G3 G2-G4

Tamhane testi ve Tukey HSD testi (yalnızca normal dağılıma sahip IL-22 için uygulanmıştır)
İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) kalın şekilde yazılmıştır.

4.5. Bireylerin Fiziksel Aktivite Düzeylerine İlişkin Bulgular

Çizelge 4.12’de IPAQ’a göre vaka ve kontrol grubundaki bireylerin fiziksel aktivite düzeylerinin dağılımı verilmiştir. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin büyük çoğunluğu fiziksel olarak inaktif kategorisinde yer almakla birlikte (sırasıyla %77,5 ve %62,5) her iki grupta da aktif kategorisinde yer alan birey yoktur. Vaka ve kontrol grubundaki bireyler arasında fiziksel aktivite düzeyi açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

4.6. Bireylerin Besin Tüketim Durumlarının Değerlendirilmesi

Bireylerin 3 günlük besin tüketim kaydının ortalamasına göre aldıkları enerji ve makro besin öğelerinin ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri çizelge 4.13’de verilmiştir. Vaka grubunun BKİ 20-24,9 kg/m² olan bireylerinde BKİ ≥ 25 kg/m² olan bireylere göre ortalama enerji, makro besin öğeleri, kolesterol ve posa alım miktarı daha yüksektir. Ancak vaka alt grubundaki bireyler arasında enerji ve makro besin öğelerinin ortalama alımları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Kontrol grubundaki bireylerin alımları incelendiğinde BKİ ≥ 25 kg/m² olan bireylerde ortalama enerji alımı (2123,8 $\pm$ 349,35 kkal) BKİ 20-24,9 kg/m² olan bireylere göre (1773,4 $\pm$ 313,64) anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,002$). Benzer şekilde toplam karbonhidrat alımı (sırasıyla 264,4 $\pm$ 57,15 ve 215,1 $\pm$ 43,94), toplam protein alımı (sırasıyla 71,5 $\pm$ 10,62 ve 61,3 $\pm$ 11,81), bitkisel protein alımı (sırasıyla 38,6 $\pm$ 8,13 ve 30,3 $\pm$ 6,31), toplam yağ alımı (sırasıyla 84,0 $\pm$ 17,44 ve 71,9 $\pm$ 14,34), doymuş yağ alımı (sırasıyla 28,2 $\pm$ 5,92 ve 23,3 $\pm$ 4,41), tekli doymamış yağ asit alımı (sırasıyla 31,3 $\pm$ 7,22 ve 26,8 $\pm$ 6,11) ve posa alımı (sırasıyla toplam, suda çözünen ve çözünmeyen; 25,3 $\pm$ 4,97; 8,3 $\pm$ 1,79; 17,0 $\pm$ 3,47 ve 21,2 $\pm$ 3,98; 6,6 $\pm$ 1,44; 14,3 $\pm$ 2,73) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Vaka ve kontrol grupları arasında fark incelendiğinde ise vaka grubundaki bireylerde kontrol grubundaki bireylere göre ortalama enerji, karbonhidrat, protein, bitkisel protein, çoklu doymamış yağ asitleri ve posa (suda çözünen ve çözünmez) alım düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,05$).

Çizelge 4.12. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin fiziksel aktivite düzeylerinin (IPAQ) dağılımı

Fiziksel aktivite düzeyi	Vaka grubu (n:40)								Kontrol grubu (n:40)							
	BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)		BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)		p ¹	Toplam (n: 40)		BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)		BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)		p ²	Toplam (n: 40)		p ³	
	Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%		
Fiziksel olarak inaktif (<600 MET-dk/hf)	16	80	15	75		31	77,5	14	70	11	55		25	62,5		
Minimum aktif (>600-3000 MET-dk/hf)	4	20	5	25	1,000 ^a	9	22,5	6	30	9	45	$\chi^2=0,960$ 0,327 ^b	15	37,5	$\chi^2=2,143$ 0,143 ^b	
Aktif (<3000 MET-dk/hf)	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-		-	-		

^aFisher kesin ki-kare testi

^bPearson ki-kare testi

p¹ değeri vaka grupları arasındaki anlamlılığı, p² değeri kontrol grupları arasındaki anlamlılığı; p³ değeri vaka ve kontrol grupları arasındaki anlamlılığı ifade etmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) kalın şekilde yazılmıştır.

Çizelge 4.13. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin üç günlük enerji ve makro besin öğeleri alım miktarlarının ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri

Enerji ve besin öğeleri	Vaka grubu (n: 40)				Kontrol grubu (n: 40)					
	BKİ 20-24,9 kg/m ²	BKİ ≥25 kg/m ²	t/z ¹	p ¹	BKİ 20-24,9 kg/m ²	BKİ ≥25 kg/m ²	t/z ²	p ²	t/z ³	p ³
	(n:20)	(n:20)			(n:20)	(n:20)				
	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)			$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)				
Enerji (kkal/gün)	1576,1±364,97 (847,6-2414,2)	1751,4±423,60 (1155,8-2673,3)	t=-1,402	0,169	1773,4±313,64 (1284,3-2525,3)	2123,8±349,35 (1691,2-2730,4)	t=-3,337	0,002	t=-3,294	0,001
Karbonhidrat (g/gün)	187,9±47,21 (108,6-325,1)	198,9±54,65 (126,4-320,3)	t=-0,680	0,501	215,1±43,94 (129-312,4)	264,4±57,15 (192,6-379,6)	t=-3,061	0,004	t=-3,875	<0,001
Karbonhidrat (%)	49,1±5,17 (40,3-61,7)	46,7±6,65 (37-58,3)	t=1,248	0,220	49,8±4,37 (41,3-59,7)	50,8±5,19 (44-64,3)	t=-0,714	0,480	t=-1,981	0,051
Protein (g/gün)	54,6±13,55 (28,8-82,3)	58,9±18,75 (31,2-103,2)	t=-0,825	0,415	61,3±11,81 (41,8-89,7)	71,5±10,62 (57,8-102,1)	t=-2,873	0,007	t=-2,991	0,004
Protein (%)	14,4±2,05 (11-18,7)	13,8±2,54 (10,3-21)	t=0,754	0,456	14,2±1,34 (11,7-16,3)	13,9±1,71 (11,3-17,3)	t=0,514	0,610	t=0,077	0,939
Bitkisel protein (g/gün)	26,8±5,66 (14,5-36,3)	26,9±7,81 (15-40,9)	t=-0,069	0,945	30,3±6,31 (20,9-41,9)	38,6±8,13 (27,8-61)	t=-3,572	0,001	t=-4,503	<0,001
Hayvansal protein (g/gün)	27,8±10,04 (13,1-51,9)	31,9±14,69 (9,9-74,1)	t=-1,034	0,307	30,9±9,48 (17,8-49,8)	32,9±8,89 (20,1-56,5)	t=-0,684	0,498	t=-0,823	0,413
Toplam yağ (g/gün)	65,4±17,70 (23,7-92,8)	77,6±22,47 (38,2-124,1)	t=-1,906	0,064	71,9±14,34 (39,2-98,6)	84,0±17,44 (55,1-111,1)	t=-2,386	0,022	t=-1,515	0,134
Yağ (%)	36,5±5,11 (24,3-43,7)	39,4±6,53 (30-51)	t=-1,555	0,128	36,1±4,29 (27-43,7)	35,3±4,81 (24,3-41,7)	t=0,590	0,559	t=1,929	0,057
Doymuş yağ (g/gün)	22,2±6,75 (10-35,5)	27,2±7,87 (10,3-41,7)	t=-2,146	0,038	23,3±4,41 (14,7-29,3)	28,2±5,92 (15,5-38,6)	t=-2,967	0,005	t=-0,677	0,500
TDYA (g/gün)	25,2±7,00 (9,1-39,3)	29,5±7,89 (14,2-42,9)	t=-1,837	0,074	26,8±6,11 (11,4-35,3)	31,3±7,22 (18,4-41,7)	t=-2,123	0,040	t=-1,035	0,304
ÇDYA (g/gün)	11,3±6,30 (2,4-25,3)	14,7±9,09 (5,2-33,2)	t=-1,394	0,171	15,8±6,70 (5,9-32)	17,3±7,80 (5-31,7)	t=-0,639	0,527	t=-2,093	0,040
Kolesterol (mg/gün)	277,7±101,24 (160,8-574)	294,1±90,18 (167,1-513,5)	z=-0,866	0,387	263,7±83,29 (94,3-474,8)	274,7±58,26 (170,4-387,1)	z=-0,757	0,449	z=-0,202	0,840
Posa (g/gün)	18,3±4,35 (11,6-27,4)	20,4±6,21 (8,9-30,5)	t=-1,201	0,237	21,2±3,98 (15,6-28)	25,3±4,97 (18,3-36,1)	t=-2,886	0,006	t=-3,372	0,001
Suda çözünen posa (g/gün)	5,8±1,47 (3,6-8,9)	6,4±1,87 (2,9-9,9)	t=-1,039	0,305	6,6±1,44 (4,3-9,5)	8,3±1,79 (5,6-12,5)	t=-3,235	0,003	t=-3,349	0,001
Çözünmez posa (g/gün)	12,2±3,03 (7,7-18,5)	13,7±4,29 (6-19,6)	t=-1,279	0,209	14,3±2,73 (10,8-19,6)	17,0±3,47 (12,2-23,6)	t=-2,718	0,010	t=-3,358	0,001

Bağımsız t-testi ve Mann Whitney U testi

p¹ değeri vaka grupları arasındaki anlamlılığı, p² değeri kontrol grupları arasındaki anlamlılığı; p³ değeri vaka ve kontrol alt grupları arasındaki anlamlılığı ifade etmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) kalın şekilde yazılmıştır.

Çizelge 4.14’de vaka ve kontrol grubundaki bireylerin diyetle aldıkları mikro besin öğelerinin ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri verilmiştir. Vaka grubunda BKİ ≥ 25 kg/m² olan bireylerde BKİ 20-24,9 kg/m² olan bireylere göre ortalama A vitamini alımı (sırasıyla 1056,0 $\pm$ 539,76 ve 636,8 $\pm$ 195,43), karoten alımı (sırasıyla 2,9 $\pm$ 2,35 ve 1,4 $\pm$ 0,71), K vitamini alımı (sırasıyla 318,7 $\pm$ 179,60 ve 223,3 $\pm$ 76,39), B₆ vitamini alımı (sırasıyla 1,4 $\pm$ 0,44 ve 1,2 $\pm$ 0,27), C vitamini alımı (sırasıyla 111,3 $\pm$ 39,27 ve 73,5 $\pm$ 28,35) ve potasyum alım düzeyi (sırasıyla 2156,1 $\pm$ 622,77 ve 1761,0 $\pm$ 415,66) anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,05).

Kontrol grubunda ise BKİ ≥ 25 kg/m² olan bireylerde BKİ 20-24,9 kg/m² olan bireylere göre ortalama tiamin alımı (sırasıyla 1,0 $\pm$ 0,16 ve 0,9 $\pm$ 0,15), B₆ vitamini alımı (sırasıyla 1,8 $\pm$ 0,26 ve 1,5 $\pm$ 0,33), folik asit alımı (sırasıyla 188,1 $\pm$ 38,32 ve 155,3 $\pm$ 46,43), C vitamini alımı (sırasıyla 157,5 $\pm$ 59,22 ve 128,5 $\pm$ 61,64), potasyum alımı (sırasıyla 2559,4 $\pm$ 392,03 ve 2216,8 $\pm$ 436,37), kalsiyum alımı (sırasıyla 577,7 $\pm$ 127,27 ve 487,2 $\pm$ 123,42), fosfor alımı (sırasıyla 1131,8 $\pm$ 159,03 ve 978,3 $\pm$ 165,27), demir alımı (sırasıyla 13,0 $\pm$ 2,25 ve 11,3 $\pm$ 2,01), çinko alımı (sırasıyla 10,2 $\pm$ 1,52 ve 8,7 $\pm$ 1,44) ve bakır alım düzeyleri (sırasıyla 1,7 $\pm$ 0,30 ve 1,5 $\pm$ 0,42) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,005).

Mikro besin öğelerinin vaka ve kontrol grupları arasındaki ortalama alım farkı incelendiğinde ise kontrol grubunda vaka grubuna göre ortalama karoten, E vitamini, tiamin, riboflavin, niasin, pantetonik asit, biotin, B₆ vitamini, folik asit, C vitamini, potasyum, magnezyum, fosfor, kükürt, demir, çinko ve bakır diyetle alım düzeyleri anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,05).

Çizelge 4.14. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin üç günlük vitamin ve mineral alım miktarlarının ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri

Mikro besin öğeleri	Vaka grubu (n: 40)				Kontrol grubu (n: 40)					
	BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)	BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)	t/z ¹	p ¹	BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)	BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)	t/z ²	p ²	t/z ³	p ³
	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)			$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)				
A vitamini (mcg/gün)	636,8±195,43 (317,4-1060,6)	1056,0±539,76 (390,5-2377,3)	z=-2,867	0,004	1293,0±1524,20 (486,4-6985,7)	999,1±484,19 (510,7-2767,8)	z=-1,055	0,291	z=-1,694	0,090
Retinol (mcg/gün)	334,1±127,48 (163,6-614,9)	388,9±122,22 (211,2-652,7)	z=-1,380	0,168	832,6±1493,78 (193-6291,9)	371,3±90,22 (224,6-536,2)	z=-1,407	0,160	z=-0,067	0,946
Karoten (mcg/gün)	1,4±0,71 (0,6-3,6)	2,9±2,35 (0,8-9,6)	z=-2,313	0,021	2,4±1,10 (1,1-5,6)	3,2±1,70 (1-8)	z=-1,758	0,079	z=-3,257	0,001
E vitamini (mg/gün)	11,0±6,26 (3,6-25,6)	14,6±8,95 (4,6-34,9)	z=-1,325	0,185	16,0±6,77 (5,1-34,1)	17,4±7,45 (6,4-35,2)	z=-0,595	0,552	z=-2,665	0,008
K vitamini (mcg/gün)	223,3±76,39 (98,7-400,8)	318,7±179,60 (111,8-885,2)	z=-2,056	0,040	257,6±72,96 (120,1-434,2)	290,4±74,26 (181,2-463,3)	z=-1,082	0,279	z=-1,256	0,209
Tiamin (mg/gün)	0,7±0,18 (0,4-1,2)	0,8±0,22 (0,4-1,2)	t=-0,994	0,327	0,9±0,15 (0,7-1,3)	1,0±0,16 (0,8-1,3)	t=-2,478	0,018	t=-4,239	<0,001
Riboflavin (mg/gün)	1,0±0,26 (0,5-1,5)	1,2±0,30 (0,6-1,6)	z=-1,461	0,144	1,2±0,36 (0,7-2,5)	1,2±0,19 (0,9-1,7)	z=-1,137	0,256	z=-2,103	0,035
Niasin (mg/gün)	8,6±3,75 (3,6-17,1)	9,5±4,20 (3,5-20,5)	z=-0,920	0,358	10,8±3,11 (7,2-21,3)	11,7±3,18 (6,3-19,2)	z=-1,461	0,144	z=-3,233	0,001
Pantotenik asit (mg/gün)	3,7±1,17 (2,2-6,6)	4,1±0,93 (2,4-5,8)	t=-1,119	0,270	5,3±1,21 (3,4-8,8)	5,8±1,21 (4-7,4)	t=-1,350	0,185	t=-6,330	<0,001
Biotin (mg/gün)	31,4±9,78 (18,1-52,8)	34,6±10,09 (20,2-52,4)	t=-1,036	0,307	39,4±12,20 (20,4-81,4)	43,1±8,71 (30-59,1)	t=-1,099	0,279	t=-3,571	0,001
B ₆ vitamini (mg/gün)	1,2±0,27 (0,6-1,7)	1,4±0,44 (0,6-2,4)	t=-2,112	0,041	1,5±0,33 (1-2,3)	1,8±0,26 (1,3-2,2)	t=-2,498	0,017	t=-4,353	<0,001
B ₁₂ vitamini (mg/gün)	2,9±1,04 (1,6-5,9)	3,9±2,01 (1,4-10)	z=-1,731	0,083	5,2±5,45 (0,3-24,6)	3,5±1,09 (1,7-5,5)	z=-0,568	0,570	z=-1,198	0,231
Folat (mcg/gün)	124,9±26,51 (75,5-170,4)	147,1±42,85 (63,3-226,4)	t=-1,966	0,057	155,3±46,43 (86,2-276,1)	188,1±38,32 (127,1-252,8)	t=-2,439	0,020	t=-3,870	<0,001
C vitamini (mg/gün)	73,5±28,35 (13,1-128,4)	111,3±39,27 (37,2-182,9)	z=-2,976	0,003	128,5±61,64 (62,4-301,5)	157,5±59,22 (42,6-288,2)	z=-1,988	0,047	z=-3,801	<0,001

Çizelge 4.14. (devam) Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin üç günlük vitamin ve mineral alım miktarlarının ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri

Mikro besin öğeleri	Vaka grubu (n: 40)				Kontrol grubu (n: 40)					
	BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)	BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)	t/z ¹	p ¹	BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)	BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)	t/z ²	p ²	t/z ³	p ³
	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)			$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)				
Sodyum (mg/gün)	2152,9±830,47 (823-5013,9)	2124,3±765,55 (563,5-3721,9)	z=-0,819	0,850	2112,3±656,12 (1103-3347,5)	2560,9±827,59 (1547,4-4991,9)	z=-1,758	0,079	z=-0,943	0,346
Potasyum (mg/gün)	1761,0±415,66 (963,6-2827)	2156,1±622,77 (891,8-3169,5)	t=-2,360	0,024	2216,8±436,37 (1542,7-3162,2)	2559,4±392,03 (1931,8-3113,8)	t=-2,612	0,013	t=-3,801	<0,001
Kalsiyum (mg/gün)	477,5±178,42 (159,7-845)	548,8±167,62 (214,4-893,6)	t=-1,302	0,201	487,2±123,42 (305,8-768,9)	577,7±127,27 (400,9-811,9)	t=-2,284	0,028	t=-0,559	0,578
Magnezyum (mg/gün)	195,1±59,02 (124,3-353,3)	223,2±71,83 (90,8-361,1)	t=-1,354	0,184	231,8±54,05 (139,3-313,6)	266,0±60,79 (185,6-443,8)	t=-1,881	0,068	t=-2,824	0,006
Fosfor (mg/gün)	908,4±267,14 (530,1-1538,2)	963,6±275,96 (514,9-1460,2)	t=-0,643	0,524	978,3±165,27 (637,9-1367,3)	1131,8±159,03 (869,5-1476,9)	t=-2,993	0,005	t=-2,331	0,022
Demir (mg/gün)	9,4±2,25 (5,1-13,6)	10,8±3,51 (5,7-19)	t=-1,548	0,130	11,3±2,01 (7,2-16,4)	13,0±2,25 (8,9-16,5)	t=-2,526	0,016	t=-3,441	0,001
Çinko (mg/gün)	7,5±1,99 (3,9-11,5)	8,4±2,56 (4,4-13,2)	t=-1,282	0,208	8,7±1,44 (4,6-11,2)	10,2±1,52 (7,8-13,2)	t=-3,266	0,002	t=-3,304	0,001
Bakır (mg/gün)	1,2±0,30 (0,8-1,8)	1,3±0,33 (0,8-1,8)	z=-0,933	0,351	1,5±0,42 (1,2-3,2)	1,7±0,30 (1,2-2,2)	z=-1,975	0,048	z=-4,104	<0,001

Bağımsız t-testi ve Mann Whitney U testi

p¹ değeri vaka grupları arasındaki anlamlılığı, p² değeri kontrol grupları arasındaki anlamlılığı; p³ değeri vaka ve kontrol alt grupları arasındaki anlamlılığı ifade etmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) kalın şekilde yazılmıştır.

Çizelge 4.15’de vaka ve kontrol grubundaki bireylerin besin ögesi tüketimlerinin DRI ile karşılaştırılması verilmiştir. Karbonhidrat gereksinimini karşılama durumu açısından incelendiğinde vaka grubundaki bireylerin %65’i; kontrol grubundaki bireylerin ise %97,5’i gereksinimlerinin fazlasını karşılamaktadır ve aradaki fark anlamlıdır ($p<0,001$). Vaka grubundaki bireylerin %12,5’i protein gereksinimlerini karşılayamıyor, %75’i gereksinimlerini yeterli düzeyde karşılayabiliyorken; kontrol grubundaki bireylerin %77,5’i gereksinimlerini yeterli düzeyde karşılayabilmektedir ($p=0,041$). Posa açısından incelendiğinde ise vaka grubundaki bireylerin %72,5’i gereksinimlerini yeterli düzeyde karşılayamıyorken; kontrol grubundaki bireylerin ise %50’si gereksinimlerini yeterli düzeyde karşılayamamaktadır ve gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,039$).

Vaka grubundaki bireylerin %50’si günlük E vitamini gereksinimini karşılayamıyorken; Kontrol grubundaki bireylerin %55’i yeterli düzeyde karşılamaktadır ($p=0,004$). Benzer şekilde tiamin gereksinimini vaka grubundaki bireylerin %67,5’i karşılayamıyorken; kontrol grubundaki bireylerin %75’i gereksinimini yeterli düzeyde karşılayabilmektedir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Riboflavin, pantetonik asit ve B₆ vitamini açısından ele alındığında vaka ve kontrol grubundaki bireylerin çoğunluğu gereksinimlerini yeterli düzeyde karşılamaktadır. Ancak yeterli alım düzeyini sağlayanların oranı kontrol grubunda vaka grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir (sırasıyla $p=0,002$ ve $p<0,001$ ve $p=0,002$).

Vaka grubundaki bireylerin %70’i biotin gereksinimlerini yeterli düzeyde karşılıyorken; kontrol grubundaki bireylerin %57,5’i fazla alım düzeyine sahiptir ($p=0,002$). Benzer şekilde vaka grubundaki bireylerin yaklaşık %60’ı fosfor ve demir gereksinimini yeterli düzeyde karşılıyorken; kontrol grubundaki bireylerin büyük çoğunluğunun gereksinimi karşılama durumu fazla olarak değerlendirilmektedir (sırasıyla %82,5 ve %75) ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Folik asit, kalsiyum ve magnezyum açısından ele alındığında ise vaka ve kontrol grubundaki bireylerin büyük çoğunluğunda yetersiz alım söz konusudur.

Çizelge 4.15. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin besin ögesi tüketimlerinin DRI ile karşılaştırılması

Besin Öğeleri	Vaka grubu (n:40)						Kontrol grubu (n:40)						p
	Yetersiz		Yeterli		Fazla		Yetersiz		Yeterli		Fazla		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Karbonhidrat (g/gün)	-	-	14	35	26	65	-	-	1	2,5	39	97,5	$\chi^2=13,867$
Protein (g/gün)	5	12,5	30	75	5	12,5	-	-	31	77,5	9	22,5	p^a<0,001
Posa (g/gün)	29	72,5	11	27,5	-	-	20	50	20	50	-	-	$\chi^2=4,266$
A vitamini (mcg/gün)	15	37,5	18	45	7	17,5	7	17,5	26	65	7	17,5	p^a=0,039
E vitamini (mg/gün)	20	50	13	32,5	7	17,5	6	15	22	55	12	30	$\chi^2=4,364$
K vitamini (mcg/gün)	-	-	7	17,5	33	82,5	-	-	2	5	38	95	p^a=0,113
Tiamin (mg/gün)	27	67,5	13	32,5	-	-	10	25	30	75	-	-	$\chi^2=11,169$
Riboflavin (mg/gün)	12	30	28	70	-	-	2	5	37	92,5	1	2,5	p^a=0,004
Niasin (mg/gün)	30	75	10	25	-	-	22	55	18	45	-	-	$\chi^2=14,532$
Pantotenik asit (mg/gün)	12	30	28	70	-	-	-	-	32	80	8	20	p^a<0,001
Biotin (mg/gün)	2	5	28	70	10	25	-	-	17	42,5	23	57,5	p^b=0,079
B ₆ vitamini (mg/gün)	9	22,5	29	72,5	2	5	-	-	34	85	6	15	$\chi^2=3,516$
B ₁₂ vitamini (mg/gün)	2	5	19	47,5	19	47,5	1	2,5	17	42,5	22	55	p^a=0,061
Folat (mcg/gün)	40	100	-	-	-	-	39	97,5	1	2,5	-	-	p^b<0,001
C vitamini (mg/gün)	10	25	20	50	10	25	1	2,5	17	42,5	22	55	$\chi^2=3,516$
Kalsiyum (mg/gün)	32	80	8	20	-	-	33	82,5	7	17,5	-	-	p^a=0,001
Magnezyum (mg/gün)	33	82,5	7	17,5	-	-	28	70	12	30	-	-	$\chi^2=0,082$
Fosfor (mg/gün)	-	-	24	60	16	40	-	-	7	17,5	33	82,5	p^a=0,775
Demir (mg/gün)	1	2,5	25	62,5	14	35	-	-	10	25	30	75	$\chi^2=1,726$
Çinko (mg/gün)	16	40	24	60	-	-	2	5	38	95	-	-	p^a=0,189
													$\chi^2=15,221$
													p^a<0,001
													$\chi^2=14,050$
													p^b<0,001
													p^a<0,001

^aPearson ki kare testi

^bKruskal Wallis testi

p değeri vaka ve kontrol grupları arasındaki anlamlılığı ifade etmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) kalın şekilde yazılmıştır.

Çizelge 4.16’da vaka ve kontrol grubundaki bireylerin besin ögesi tüketimlerinin TÜBER ile karşılaştırılması verilmiştir. Karbonhidrat gereksinimini karşılama durumu açısından incelendiğinde vaka grubundaki bireylerin %65’i; kontrol grubundaki bireylerin ise %97,5’i gereksinimlerinin fazlasını karşılamaktadır ve aradaki fark anlamlıdır ($p<0,001$). Vaka grubundaki bireylerin %47,5’i protein gereksinimlerini karşılayamıyor, %52,5’i gereksinimlerini yeterli düzeyde karşılayabiliyorken; kontrol grubundaki bireylerin %87,5’i gereksinimlerini yeterli düzeyde karşılayabilmektedir ($p=0,041$). Posa açısından incelendiğinde ise vaka ve kontrol grubundaki bireylerin çoğunluğu gereksinimlerini yeterli düzeyde karşılayabilmektedir ancak kontrol grubunda gereksinimlerini yeterli düzeyde karşılayanların oranı vaka grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,013$).

Vaka grubundaki bireylerin %42,5’i günlük E vitamini gereksinimini karşılayamıyorken; Kontrol grubundaki bireylerin %42,5’i yeterli düzeyde karşılamaktadır ($p=0,004$). Benzer şekilde tiamin ve niasin gereksinimini vaka grubundaki bireylerin çoğunluğu karşılayamıyorken; kontrol grubundaki bireylerin %70’inden fazlası gereksinimini yeterli düzeyde karşılayabilmektedir ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,002$). Riboflavin, pantetonik asit ve B₆ vitamini açısından ele alındığında vaka ve kontrol grubundaki bireylerin çoğunluğu gereksinimlerini yeterli düzeyde karşılamaktadır. Ancak yeterli alım düzeyini sağlayanların oranı kontrol grubunda vaka grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir (sırasıyla $p=0,002$ ve $p<0,001$ ve $p=0,002$).

Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin yarısından fazlası günlük C vitamini gereksinimini yeterli düzeyde karşılayabilmektedir. Hatta kontrol grubundaki bireylerin %37,5’i fazla alım düzeyine sahiptir ($p=0,004$). Vaka grubundaki bireylerin %72,5’inde magnezyum gereksinimini karşılama durumu yetersizken; kontrol grubundaki bireylerin %50’si gereksinimlerini yeterli düzeyde karşılayabilmektedir ($p=0,039$). Benzer şekilde çinko gereksinimini karşılama durumu vaka grubundaki bireylerin %55’inde yetersiz iken; kontrol grubundaki bireylerin %92,5’inde yeterlidir ($p=0,007$). Demir gereksinimini karşılama durumu vaka ve kontrol grubundaki bireylerin çoğunluğunda yeterli olarak bulunmuştur (sırasıyla %80 ve %82,5) ($p=0,021$). Fosfor gereksinimini karşılama durumu ise vaka ve kontrol grubundaki bireylerin çoğunluğunda fazladır (sırasıyla %77,5 ve %97,5) ($p=0,007$). Folik asit ve kalsiyum açısından ele alındığında ise vaka ve kontrol grubundaki bireylerin büyük çoğunluğunda yetersiz alım söz konusudur.

Çizelge 4.16. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin besin ögesi tüketimlerinin Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) ile karşılaştırılması

Besin Öğeleri	Vaka grubu (n:40)						Kontrol grubu (n:40)						p
	Yetersiz		Yeterli		p	Yetersiz		Yeterli		Fazla			
	Sayı	%	%	Sayı		%	Sayı	%	Sayı	%			
Karbonhidrat (g/gün)	-	-	14	35	26	65	-	-	1	2,5	39	97,5	$\chi^2=13,867$ $p^a<0,001$
Protein (g/gün)	19	47,5	21	52,5	-	-	5	12,5	35	87,5	-	-	$\chi^2=11,667$ $p^a=0,001$
Posa (g/gün)	11	27,5	29	72,5	-	-	3	7,5	36	90	1	2,5	$p^b=0,013$
A vitamini (mcg/gün)	9	22,5	21	52,5	10	25	2	5	26	65	12	30	$\chi^2=5,168$ $p^a=0,075$
E vitamini (mg/gün)	17	42,5	11	27,5	12	30	5	12,5	17	42,5	18	45	$\chi^2=9,031$ $p^a=0,011$
K vitamini (mcg/gün)	-	-	7	17,5	33	82,5	-	-	2	5	38	95	$p^b=0,079$
Tiamin (mg/gün)	27	67,5	13	32,5	-	-	10	25	30	75	-	-	$\chi^2=14,532$ $p^a<0,001$
Riboflavin (mg/gün)	12	30	28	70	-	-	2	5	37	92,5	1	2,5	$p^b=0,002$
Niasin (mg/gün)	23	57,5	16	40	1	2,5	9	22,5	29	72,5	2	5	$p^b=0,002$
Pantotenik asit (mg/gün)	12	30	28	70	-	-	-	-	32	80	8	20	$p^b<0,001$
Biotin (mg/gün)	15	37,5	25	62,5	-	-	1	2,5	35	87,5	4	10	$p^b<0,001$
B ₆ vitamini (mg/gün)	9	22,5	29	72,5	2	5	-	-	34	85	6	15	$p^b=0,002$
B ₁₂ vitamini (mg/gün)	19	47,5	16	40	5	12,5	11	27,5	22	55	7	17,5	$\chi^2=3,414$ $p^a=0,181$
Folat (mcg/gün)	38	95	2	5	-	-	34	85	6	15	-	-	$p^b=0,139$
C vitamini (mg/gün)	13	32,5	23	57,5	4	10	4	10	21	52,5	15	37,5	$\chi^2=11,224$ $p^a=0,004$
Kalsiyum (mg/gün)	31	77,5	9	22,5	-	-	30	75	10	25	-	-	$\chi^2=0,069$ $p^a=0,793$
Magnezyum (mg/gün)	29	72,5	11	27,5	-	-	20	50	20	50	-	-	$\chi^2=4,266$ $p^a=0,039$
Fosfor (mg/gün)	-	-	9	22,5	31	77,5	-	-	1	2,5	39	97,5	$\chi^2=7,314$ $p^a=0,007$
Demir (mg/gün)	6	15	32	80	2	5	1	2,5	33	82,5	6	15	$p^b=0,021$
Çinko (mg/gün)	22	55	18	45	-	-	3	7,5	37	92,5	-	-	$\chi^2=21,004$ $p^a<0,001$

^aPearson ki kare testi^bKruskal Wallis testi

p değeri vaka ve kontrol grupları arasındaki anlamlılığı ifade etmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) kalın şekilde yazılmıştır.

Çizelge 4.17’de vaka ve kontrol grubundaki bireylerin besin gruplarına göre ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri verilmiştir. Vaka grubunda BKİ ≥ 25 kg/m² olan bireylerde BKİ 20-24,9 kg/m² olan bireylere göre sebze (sırasıyla 221,3 $\pm$ 96,97 ve 161,6 $\pm$ 78,76) ve meyve grubu (sırasıyla 165,9 $\pm$ 70,88 ve 109,7 $\pm$ 88,52) ortalama alım miktarları anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0,05$). Kontrol grubunda ise BKİ ≥ 25 kg/m² olan bireylerde BKİ 20-24,9 kg/m² olan bireylere göre ekmek (sırasıyla 211,2 $\pm$ 107,53 ve 163,8 $\pm$ 55,14) ve sebze (sırasıyla 370,1 $\pm$ 130,20 ve 289,1 $\pm$ 97,38) ortalama alım miktarları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Vaka ve kontrol grubunda besin grupları açısından fark incelendiğinde vaka grubunda kontrol grubuna göre ekmek, diğer tahıllar, sebze ve meyve grubu alım ortalaması anlamlı olarak daha düşüktür ($p < 0,05$).

Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin antioksidan besin tüketim sıklığı ve üç günlük besin tüketim kaydına göre diyetlerinin toplam antioksidan kapasitelerinin ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri Çizelge 4.18’de verilmiştir. Vaka grubunda BKİ ≥ 25 kg/m² olan bireylerde (3,02 $\pm$ 1,13) BKİ 20-24,9 kg/m² olan bireylere göre (2,18 $\pm$ 0,51) besin tüketim kaydından elde edilen diyet toplam antioksidan kapasite anlamlı olarak daha yüksektir ($p = 0,020$). Benzer şekilde kontrol grubunda BKİ ≥ 25 kg/m² olan bireylerde (3,14 $\pm$ 0,81) BKİ 20-24,9 kg/m² olan bireylere göre (2,66 $\pm$ 0,93) besin tüketim kaydından elde edilen diyet toplam antioksidan kapasite anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,040$). Ancak vaka ve kontrol grupları arasında besin tüketim sıklığından veya besin tüketim kaydından elde edilen diyet toplam antioksidan kapasitesi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Çizelge 4.17. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin besin gruplarına göre ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri

Besin grupları	Vaka grubu (n: 40)				Kontrol grubu (n: 40)					
	BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)	BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)	z ¹	p ¹	BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)	BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)	z ²	p ²	z ³	p ³
	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)			$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)				
Süt ve Ürünleri										
Süt-yoğurt	116,1±82,66 (11,7-372,3)	147,5±86,96 (25-337)	-1,420	0,155	125,0±87,62 (18,7-369,3)	116,9±59,32 (15,3-270)	-0,122	0,903	-0,390	0,697
Peynir	24,0±18,19 (0-58,3)	37,5±26,07 (0-96,7)	-1,558	0,119	24,4±14,45 (0-50)	32,8±26,20 (0-73,3)	-1,061	0,288	-0,314	0,754
Et grubu										
Kırmızı et	39,8±20,78 (6,7-86,7)	55,8±40,52 (0-143,3)	-0,882	0,378	53,2±39,92 (0-173,3)	59,9±28,95 (6,7-110)	-1,071	0,284	-1,379	0,168
Kümes hayvanları	17,4±27,10 (0-81)	13,5±23,30 (0-83,3)	-0,156	0,876	26,4±31,98 (0-104)	29,0±39,87 (0-133,3)	-0,229	0,819	-1,613	0,107
Balık	4,3±13,73 (0-53,3)	12,5±42,88 (0-183,3)	-0,104	0,917	4,7±15,76 (0-66,7)	-	-1,432	0,152	-0,874	0,382
Yumurta	43,6±23,88 (20-120)	40,2±17,16 (20-72)	-0,217	0,828	34,1±17,17 (0,7-60)	34,6±15,62 (1-70,7)	-0,014	0,989	-1,348	0,178
Kurubaklagiller	15,3±12,27 (0-45)	8,8±12,00 (0-41)	-1,862	0,063	11,4±9,40 (0-33,3)	14,9±11,72 (0-40)	-0,872	0,383	-0,811	0,417
Yağlı Tohumlar	27,5±11,00 (4-48)	32,6±18,38 (4-81,3)	-0,704	0,482	25,1±18,03 (2-75)	27,3±15,99 (10-65)	-0,582	0,561	-1,737	0,082
Tahıllar										
Ekmek grubu	160,5±57,46 (71,7-323,3)	132,1±74,03 (0-271,7)	-1,299	0,194	163,8±55,14 (95-340)	211,2±107,53 (33,3-531,7)	-2,097	0,036	-2,050	0,040
Diğer tahıllar	39,9±34,83 (3,3-144)	55,9±36,60 (0-129)	-1,664	0,096	57,6±28,10 (0-110)	79,4±58,05 (0-206,7)	-0,717	0,473	-2,204	0,028
Sebzeler	161,6±78,76 (14,7-277)	221,3±96,97 (65,3-351,7)	-1,975	0,048	289,1±97,38 (147,3-456,7)	370,1±130,20 (135-595,3)	-2,110	0,035	-4,782	<0,001
Meyveler	109,7±88,52 (0-382,3)	165,9±70,88 (53,3-308)	-2,462	0,014	162,8±79,17 (56,7-333)	205,2±118,17 (31,7-546)	-1,285	0,199	-2,122	0,034
Yağlar	21,3±7,97 (8-37)	27,4±10,21 (12-53,3)	-1,745	0,081	25,2±8,46 (13,7-47,3)	29,9±11,52 (16,3-59,3)	-1,367	0,172	-1,352	0,176
Şekerler	18,0±16,07 (0-54)	27,4±18,42 (0-64,7)	-1,827	0,068	28,3±24,61 (2,7-90)	25,9±16,46 (0-64)	-0,352	0,725	-0,924	0,356

Mann Whitney U testi

p¹ değeri vaka grupları arasındaki anlamlılığı, p² değeri kontrol grupları arasındaki anlamlılığı; p³ değeri vaka ve kontrol alt grupları arasındaki anlamlılığı ifade etmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) kalın şekilde yazılmıştır.

Çizelge 4.18. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin antioksidan besin tüketim sıklığı ve üç günlük besin tüketim kaydına göre diyetlerinin toplam antioksidan kapasitelerinin ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri

Diyet antioksidan kapasite	<u>Vaka grubu (n: 40)</u>		<u>Kontrol grubu (n: 40)</u>							
	BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)	BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)			BKİ 20-24,9 kg/m ² (n:20)	BKİ ≥25 kg/m ² (n:20)				
	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	z^1	p^1	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$ (Alt-Üst)	z^2	p^2	z^3	p^3
Diyet toplam antioksidan kapasite ^a	1,93±1,02 (1-4,9)	2,40±1,09 (0,9-4,3)	-1,556	0,120	2,21±0,75 (0,9-3,8)	2,52±1,48 (1,1-6)	-0,027	0,978	-0,866	0,386
Diyet toplam antioksidan kapasite ^b	2,18±0,51 (1,2-3,1)	3,02±1,13 (1,5-5,4)	-2,326	0,020	2,66±0,93 (1,4-5,3)	3,14±0,81 (1,6-4,8)	-2,056	0,040	-1,665	0,096

Mann Whitney U testi

p^1 değeri vaka grupları arasındaki anlamlılığı, p^2 değeri kontrol grupları arasındaki anlamlılığı; p^3 değeri vaka ve kontrol grupları arasındaki anlamlılığı ifade etmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri ($p < 0,05$) kalın şekilde yazılmıştır.

^aBesin tüketim sıklığından elde edilen diyet toplam antioksidan kapasite

^bBesin tüketim kaydından elde edilen diyet toplam antioksidan kapasite

4.7. Çalışılan Biyokimyasal Parametreler ile Diğer Değişkenlerin İlişkilendirilmesi

Çizelge 4.19’da serum adiponektin ve leptin düzeyleri ve adiponektin/leptin oranı ile hastalığın evresi, fiziksel aktivite düzeyi, diyet antioksidan kapasitesi ve bazı antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon ilişkisi verilmiştir. Vaka ve kontrol grubu olarak ayrı değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki bulunamamışken; toplam birey sayısı üzerinden incelendiğinde fiziksel aktivite düzeyi ile adiponektin ve adiponektin/leptin oranı arasında pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla $p=0,012$ ve $p=0,009$).

Serum adiponektin ve leptin düzeyleri ve adiponektin/leptin oranı ile bazı antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon ilişkisi Çizelge 4.20’de verilmiştir. Vaka grubunda değişkenler arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken; kontrol grubunda adiponektin düzeyi ile beden kütle indeksi, bel çevresi, vücut yağ yüzdesi ve abdominal yağlanma katsayısı arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca kontrol grubunda adiponektin/leptin oranı ile beden kütle indeksi, bel çevresi, bel/kalça oranı ve vücut yağ yüzdesi arasında negatif ilişki vardır ($p<0,05$). Toplam birey sayısı üzerinden bir değerlendirme yapıldığında ise yalnızca adiponektin düzeyi ile abdominal yağlanma katsayısı arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur ($p=0,033$).

Çizelge 4.19. Serum adiponektin ve leptin düzeyleri ve adiponektin/leptin oranı ile hastalığın evresi, fiziksel aktivite düzeyi, diyet antioksidan kapasitesi ve bazı antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon ilişkisi

	Adiponektin		Leptin		Adiponektin/Leptin oranı	
	r	p	r	p	r	p
Vaka grubu (n=40)						
Hastalık evresi	-0,167	0,303	0,129	0,428	-0,287	0,073
Fiziksel aktivite düzeyi	0,152	0,349	0,007	0,964	0,115	0,481
Diyet antioksidan kapasite ¹	-0,077	0,637	0,015	0,928	-0,064	0,694
Diyet antioksidan kapasite ²	-0,016	0,923	0,083	0,610	-0,111	0,494
Kontrol grubu (n=40)						
Fiziksel aktivite düzeyi	0,070	0,669	0,038	0,815	0,071	0,664
Diyet antioksidan kapasite ¹	0,032	0,843	0,146	0,368	-0,080	0,624
Diyet antioksidan kapasite ²	-0,106	0,517	0,130	0,424	-0,068	0,679
Toplam (n=80)						
Hastalık evresi	-0,167	0,303	0,129	0,428	-0,287	0,073
Fiziksel aktivite düzeyi	0,279	0,012	-0,093	0,413	0,288	0,009
Diyet antioksidan kapasite ¹	0,074	0,515	0,046	0,684	0,009	0,936
Diyet antioksidan kapasite ²	0,048	0,670	0,011	0,920	0,062	0,587

Spearman korelasyon analizi

¹Besin tüketim sıklığından elde edilen diyet toplam antioksidan kapasite

²Besin tüketim kaydından elde edilen diyet toplam antioksidan kapasite

İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) kalın şekilde yazılmıştır.

Çizelge 4.20. Serum adiponektin ve leptin düzeyleri ve adiponektin/leptin oranı ile bazı antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon ilişkisi

	Adiponektin		Leptin		Adiponektin/Leptin oranı	
	r	p	r	p	r	p
Vaka grubu (n=40)						
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	0,031	0,850	-0,026	0,874	0,066	0,686
Bel çevresi	-0,075	0,646	-0,030	0,854	-0,003	0,987
Bel/kalça oranı	0,085	0,600	0,024	0,884	0,089	0,583
Vücut yağ yüzdesi	-0,070	0,666	0,024	0,882	-0,043	0,792
Abdominal yağlanma katsayısı	-0,084	0,607	0,036	0,825	-0,034	0,836
Kontrol grubu (n=40)						
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	-0,658	<0,001	0,119	0,465	-0,507	0,001
Bel çevresi	-0,480	0,002	0,215	0,182	-0,394	0,012
Bel/kalça oranı	-0,255	0,113	0,282	0,078	-0,397	0,011
Vücut yağ yüzdesi	-0,449	0,004	0,103	0,527	-0,334	0,035
Abdominal yağlanma katsayısı	-0,489	0,001	-0,027	0,867	-0,253	0,115
Toplam (n=80)						
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	-0,116	0,305	-0,077	0,496	-0,014	0,899
Bel çevresi	-0,139	0,220	0,028	0,806	-0,070	0,538
Bel/kalça oranı	-0,070	0,539	0,113	0,319	-0,116	0,306
Vücut yağ yüzdesi	-0,138	0,222	0,017	0,882	-0,091	0,424
Abdominal yağlanma katsayısı	-0,239	0,033	0,026	0,816	-0,143	0,206

Spearman korelasyon analizi

İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) kalın şekilde yazılmıştır.

Çizelge 4.21’de Serum adiponektin ve leptin düzeyleri ve adiponektin/leptin oranı ile diğer çalışılan biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon ilişkisi verilmiştir. Vaka grubunda adiponektin düzeyi ile 4-HNE arasında anlamlı pozitif ilişki; leptin düzeyi ile katalaz ve 8-OHdG arasında pozitif ilişki (sırasıyla $p=0,040$ ve $p=0,007$) bulunmuştur. Ayrıca adiponektin/leptin oranı ile 4-HNE arasında pozitif; 8-OHdG ile negatif ilişki vardır (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,025$).

Kontrol grubunda adiponektin düzeyi ile NF-kB ve katalaz düzeyleri arasında pozitif ilişki (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,002$); total antioksidan durum ve 8-OHdG arasında negatif ilişki mevcuttur (sırasıyla $p=0,032$ ve $p=0,048$). Ayrıca leptin düzeyi ile NF-kB, 4-HNE, süperoksit dismutaz, katalaz ve 8-OHdG arasında pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Toplam birey sayısı üzerinden değerlendirildiğinde ise adiponektin düzeyi ile NF-kB, MDA ve katalaz düzeyi arasında pozitif ilişki ($p<0,05$); adiponektin düzeyi ile total oksidan durum ve 8-OHdG arasında negatif ilişki bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,033$). Ayrıca leptin düzeyi ile 4-HNE, SOD, total oksidan durum ve 8-OHdG arasında pozitif ilişki varken ($p<0,05$); leptin ile total antioksidan durum arasında negatif ilişki söz konusudur ($p=0,027$).

Serum interlökin düzeyleri ile diyet antioksidan kapasitesi ve bazı antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon ilişkisi Çizelge 4.22’de verilmiştir. Vaka grubunda IL-23 düzeyleri ile besin tüketim kaydından elde edilen diyet antioksidan kapasitesi, BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, vücut yağ yüzdesi ve abdominal yağlanma katsayısı arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Kontrol grubunda ise IL-17 düzeyi ile besin tüketim kaydından elde edilen diyet antioksidan kapasitesi, bel çevresi ve bel kalça oranı arasında pozitif ilişki mevcuttur ($p<0,05$). Toplam birey sayısı üzerinden değerlendirildiğinde IL-23 düzeyi ile BKİ, bel çevresi, vücut yağ yüzdesi ve abdominal yağlanma katsayısı arasında pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

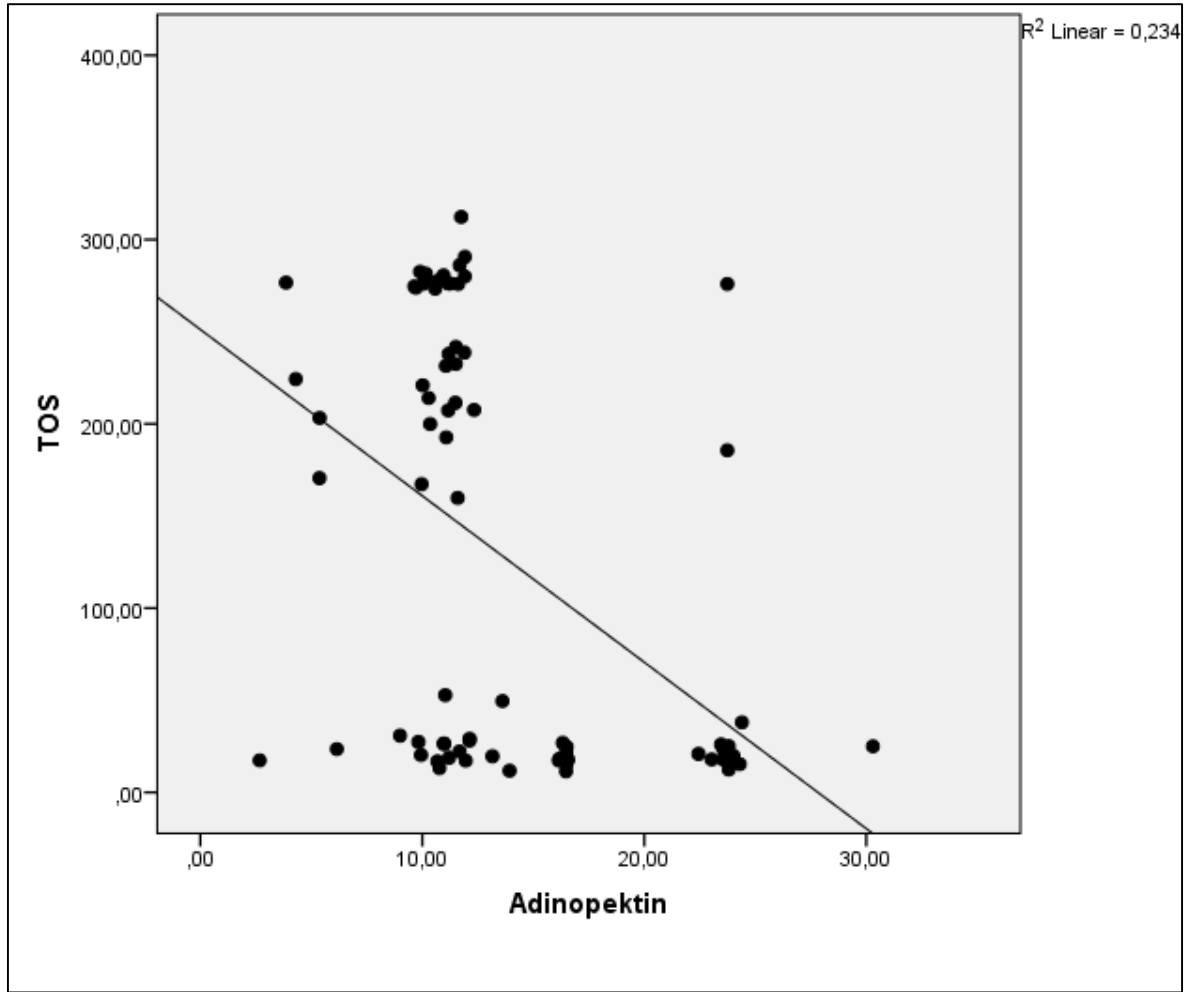
Çizelge 4.21. Serum adiponektin ve leptin düzeyleri ve adiponektin/leptin oranı ile bazı biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon ilişkisi

	Adiponektin		Leptin		Adiponektin/Leptin oranı	
	r	p	r	p	r	p
Vaka grubu (n=40)						
Nükleer Faktör Kappa B (NF-kB)	0,103	0,526	0,103	0,528	-0,152	0,349
Malondialdehit (MDA)	0,302	0,058	0,086	0,596	0,113	0,488
4-Hidroksinoneal (4-HNE)	0,371	0,019	0,307	0,054	0,470	0,002
Süperoksit Dismutaz (SOD)	0,295	0,065	0,284	0,075	-0,044	0,787
Katalaz (CAT)	0,159	0,326	0,326	0,040	-0,195	0,228
Glutasyon (GSH)	-0,069	0,673	-0,109	0,503	0,070	0,669
Total Antioksidan Durum (TAS)	-0,273	0,089	-0,148	0,361	-0,110	0,501
Total Oksidan Durum (TOS)	-0,063	0,700	0,006	0,971	0,047	0,775
8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)	-0,104	0,523	0,423	0,007	-0,355	0,025
Kontrol grubu (n=40)						
Nükleer Faktör Kappa B (NF-kB)	0,522	0,001	0,470	0,002	0,035	0,829
Malondialdehit (MDA)	0,124	0,446	0,129	0,427	-0,078	0,633
4-Hidroksinoneal (4-HNE)	0,286	0,074	0,312	0,050	-0,047	0,773
Süperoksit Dismutaz (SOD)	0,226	0,160	0,347	0,028	-0,097	0,553
Katalaz (CAT)	0,476	0,002	0,342	0,031	0,105	0,520
Glutasyon (GSH)	-0,134	0,416	0,177	0,281	-0,152	0,354
Total Antioksidan Durum (TAS)	-0,340	0,032	-0,004	0,982	-0,235	0,144
Total Oksidan Durum (TOS)	-0,004	0,980	0,132	0,415	-0,116	0,478
8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)	-0,314	0,048	0,395	0,012	-0,134	0,411
Toplam (n=80)						
Nükleer Faktör Kappa B (NF-kB)	0,230	0,040	0,213	0,058	-0,024	0,830
Malondialdehit (MDA)	0,343	0,002	-0,024	0,833	0,222	0,047
4-Hidroksinoneal (4-HNE)	-0,007	0,951	0,405	<0,001	-0,250	0,025
Süperoksit Dismutaz (SOD)	0,158	0,162	0,331	0,003	-0,085	0,453
Katalaz (CAT)	0,414	<0,001	0,191	0,089	0,175	0,121
Glutasyon (GSH)	-0,056	0,626	0,051	0,658	-0,044	0,701
Total Antioksidan Durum (TAS)	0,034	0,765	-0,248	0,027	0,156	0,168
Total Oksidan Durum (TOS)	-0,503	<0,001	0,386	<0,001	-0,585	<0,001
8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)	-0,238	0,033	0,527	<0,001	-0,473	<0,001

Spearman korelasyon analizi

İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) kalın şekilde yazılmıştır.

Şekil 4.1’de adiponektin ve total oksidan durum arasındaki ilişki gösterilmiştir. Adiponektin ve total oksidan durum arasında negatif, orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=-0,503$; $p<0,001$). Serum adiponektin düzeyi 20-30 arasında iken; total oksidan durum daha çok 0-100 arasında değer almaktadır. Serum adiponektin düzeyi arttıkça total oksidan durum seviyesi azalmaktadır. Ayrıca serum total oksidan durumun tahmininde serum adiponektin düzeyinin etkisi yaklaşık %23’dür.



Şekil 4.1. Adiponektin ve Total oksidan durum arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Çizelge 4.22. Serum interlökin düzeyleri ile diyet antioksidan kapasitesi ve bazı antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon ilişkisi

	İnterlökin-17		İnterlökin-22		İnterlökin-23	
	r	p	r	p	r	p
Vaka grubu (n=40)						
Diyet antioksidan kapasitesi ¹	-0,166	0,306	0,106	0,516	0,283	0,077
Diyet antioksidan kapasitesi ²	-0,213	0,188	0,013	0,939	0,393	0,012
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	-0,079	0,626	-0,220	0,173	0,771	<0,001
Bel çevresi	-0,245	0,127	-0,204	0,207	0,574	<0,001
Bel/kalça oranı	0,007	0,967	0,049	0,762	0,473	0,002
Vücut yağ yüzdesi	-0,130	0,425	-0,112	0,492	0,731	<0,001
Abdominal yağlanma katsayısı	-0,111	0,494	-0,026	0,875	0,648	<0,001
Kontrol grubu (n=40)						
Diyet antioksidan kapasitesi ¹	0,237	0,147	-0,010	0,951	0,191	0,239
Diyet antioksidan kapasitesi ²	0,322	0,046	0,176	0,277	0,052	0,752
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	0,156	0,342	0,214	0,186	0,017	0,918
Bel çevresi	0,337	0,036	0,226	0,161	0,067	0,681
Bel/kalça oranı	0,347	0,030	0,145	0,371	-0,108	0,507
Vücut yağ yüzdesi	0,288	0,076	0,067	0,682	0,043	0,793
Abdominal yağlanma katsayısı	0,082	0,619	0,091	0,576	0,048	0,766
Toplam (n=80)						
Diyet antioksidan kapasitesi ¹	-0,023	0,842	0,056	0,622	0,122	0,283
Diyet antioksidan kapasitesi ²	-0,050	0,659	0,082	0,469	0,087	0,441
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	-0,075	0,511	-0,029	0,798	0,264	0,018
Bel çevresi	-0,006	0,960	-0,011	0,921	0,242	0,030
Bel/kalça oranı	0,170	0,135	0,074	0,513	0,201	0,074
Vücut yağ yüzdesi	0,026	0,818	-0,043	0,708	0,370	0,001
Abdominal yağlanma katsayısı	0,031	0,786	0,031	0,787	0,370	0,001

Pearson ve Spearman korelasyon analizi

¹Besin tüketim sıklığından elde edilen diyet toplam antioksidan kapasite

²Besin tüketim kaydından elde edilen diyet toplam antioksidan kapasite

İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) kalın şekilde yazılmıştır.

Çizelge 4.23’de serum interlökin düzeyleri ile bazı biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon ilişkisi verilmiştir. Vaka grubunda serum IL-17 düzeyi ile total antioksidan durum arasında negatif ilişki ($p=0,046$); SOD, CAT ve 4-HNE ile pozitif ilişki ($p<0,05$) bulunmuştur. IL-23 düzeyi ile total oksidan durum ve 8-OHdG arasında ise pozitif ilişki mevcuttur (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,027$).

Kontrol grubunda IL-17 düzeyi ile NF-kB, süperoksid dismutaz, katalaz, MDA, 4-HNE ve 8-OHdG arasında pozitif ilişki ($p<0,05$); glutatyon düzeyi ile negatif ilişki bulunmuştur ($p=0,041$). IL-23 düzeyi ile yalnızca MDA arasında anlamlı pozitif bir ilişki mevcut iken ($p=0,034$); IL-22 düzeyi ile leptin, NF-kB, SOD, 4-HNE ve 8-OHdG arasında anlamlı pozitif ilişki mevcuttur ($p<0,05$).

Total oksidan ve total antioksidan durum ile diyet antioksidan kapasite ve bazı antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon ilişkisi Çizelge 4.24’de verilmiştir. Vaka grubunda total oksidan durum ile BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, yağ yüzdesi ve abdominal yağlanma katsayısı arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol grubunda ise total antioksidan durum ile BKİ ve bel çevresi arasında pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla $p=0,011$ ve $p=0,043$).

Çizelge 4.23. Serum interlökin düzeyleri ile bazı biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon ilişkisi

	İnterlökin-17		İnterlökin-22		İnterlökin-23	
	r	p	r	p	r	p
Vaka grubu (n=40)						
Adiponektin	0,253	0,114	0,122	0,452	-0,133	0,414
Leptin	0,167	0,304	0,221	0,170	0,158	0,329
Nükleer Faktör kappa B (NF-kB)	0,212	0,189	0,168	0,300	0,199	0,218
Total Oksidan Durum (TOS)	0,027	0,870	-0,095	0,561	0,626	<0,001
Total Antioksidan Durum (TAS)	-0,318	0,046	-0,098	0,548	-0,169	0,298
Süperoksit Dismutaz (SOD)	0,370	0,019	0,046	0,778	0,191	0,237
Katalaz (CAT)	0,376	0,017	-0,013	0,936	0,017	0,919
Glutasyon (GSH)	0,081	0,617	-0,067	0,680	0,201	0,214
Malondialdehit (MDA)	0,145	0,372	0,173	0,287	-0,216	0,180
4-Hidroksinoneal (4-HNE)	0,511	0,001	0,180	0,266	0,132	0,417
8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)	0,181	0,264	0,181	0,264	0,349	0,027
Kontrol grubu (n=40)						
Adiponektin	0,206	0,209	0,072	0,659	0,028	0,863
Leptin	0,251	0,124	0,537	<0,001	0,001	0,994
Nükleer Faktör kappa B (NF-kB)	0,438	0,005	0,369	0,019	0,110	0,499
Total Oksidan Durum (TOS)	0,172	0,294	-0,130	0,424	0,091	0,577
Total Antioksidan Durum (TAS)	0,173	0,293	0,017	0,918	0,274	0,087
Süperoksit Dismutaz (SOD)	0,432	0,006	0,371	0,018	0,246	0,126
Katalaz (CAT)	0,539	<0,001	0,236	0,143	0,186	0,252
Glutasyon (GSH)	-0,329	0,041	-0,022	0,893	0,101	0,542
Malondialdehit (MDA)	0,375	0,019	0,133	0,412	0,336	0,034
4-Hidroksinoneal (4-HNE)	0,566	<0,001	0,361	0,022	0,304	0,057
8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)	0,432	0,006	0,407	0,009	0,290	0,069
Toplam (n=80)						
Adiponektin	-0,232	0,040	-0,038	0,738	-0,421	<0,001
Leptin	0,517	<0,001	0,388	<0,001	0,297	0,007
Nükleer Faktör kappa B (NF-kB)	0,231	0,040	0,213	0,057	0,125	0,268
Total Oksidan Durum (TOS)	0,539	<0,001	0,034	0,764	0,660	<0,001
Total Antioksidan Durum (TAS)	-0,286	0,011	-0,127	0,260	-0,165	0,143
Süperoksit Dismutaz (SOD)	0,409	<0,001	0,241	0,031	0,226	0,043

Çizelge 4.23. (devam) Serum interlökin düzeyleri ile bazı biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon ilişkisi

	İnterlökin-17		İnterlökin-22		İnterlökin-23	
	r	p	r	p	r	p
Katalaz (CAT)	0,252	0,025	0,079	0,485	-0,051	0,652
Glutasyon (GSH)	-0,036	0,751	-0,007	0,952	0,135	0,234
Malondialdehit (MDA)	0,012	0,915	0,116	0,305	-0,104	0,360
4-Hidroksinoneal (4-HNE)	0,641	<0,001	0,312	0,005	0,350	0,001
8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)	0,461	<0,001	0,317	0,004	0,485	<0,001

Pearson korelasyon analizi

İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri ($p < 0,05$) kalın şekilde yazılmıştır.

Çizelge 4.24. Total oksidan ve total antioksidan durum ile diyet antioksidan kapasite ve bazı antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon ilişkisi

	Total Oksidan Durum (TOS)		Total Antioksidan Durum (TAS)	
	r	p	r	p
Vaka grubu (n=40)				
Diyet antioksidan kapasite ¹	-0,012	0,941	-0,100	0,538
Diyet antioksidan kapasite ²	0,217	0,178	-0,028	0,863
Beden Kütle indeksi	0,731	<0,001	-0,170	0,295
Bel çevresi	0,554	<0,001	-0,109	0,505
Bel/kalça oranı	0,509	0,001	-0,271	0,091
Vücut yağ yüzdesi	0,626	<0,001	-0,093	0,568
Abdominal yağlanma katsayısı	0,403	0,010	-0,165	0,308
Kontrol grubu (n=40)				
Diyet antioksidan kapasite ¹	0,198	0,221	0,119	0,463
Diyet antioksidan kapasite ²	0,115	0,479	0,159	0,326
Beden Kütle İndeksi	-0,054	0,742	0,396	0,011
Bel çevresi	-0,043	0,794	0,321	0,043
Bel/kalça oranı	-0,048	0,769	0,286	0,074
Vücut yağ yüzdesi	-0,029	0,859	0,256	0,111
Abdominal yağlanma katsayısı	0,016	0,923	0,195	0,227
Toplam (n=80)				
Diyet antioksidan kapasite ¹	-0,056	0,624	0,059	0,604
Diyet antioksidan kapasite ²	-0,045	0,691	0,129	0,253
Beden kütle indeksi	0,020	0,863	0,161	0,153
Bel çevresi	0,045	0,691	0,154	0,173
Bel/kalça oranı	0,124	0,273	0,005	0,963
Vücut yağ yüzdesi	0,144	0,202	0,076	0,503
Abdominal yağlanma katsayısı	0,146	0,195	0,004	0,974

Spearman korelasyon analizi

¹Besin tüketim sıklığından elde edilen diyet toplam antioksidan kapasite

²Besin tüketim kaydından elde edilen diyet toplam antioksidan kapasite

İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) kalın şekilde yazılmıştır.

Çizelge 4.25’de total oksidan ve total antioksidan durum ile diyet antioksidan kapasite ve bazı biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon ilişkisi verilmiştir. Vaka grubunda total oksidan durum ile SOD arasında pozitif ilişki bulunurken ($p=0,035$); total antioksidan durum ile SOD ve CAT arasında ise negatif ilişki bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,004$). Toplam birey sayısı üzerinden değerlendirildiğinde total oksidan durum ile 8-OHdG, MDA ve 4-HNE arasında anlamlı pozitif ilişki bulunurken ($p<0,05$); total antioksidan durum ile diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmamıştır.

Çizelge 4.26’da vaka grubundaki bireylerde çalışılan biyokimyasal parametreler ile diyetle alınan enerji, makro ve mikro besin öğeleri arasındaki ilişki verilmiştir. Vaka grubunda leptin ile karbonhidratın enerjiye katkı yüzdesi arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Nükleer faktör kappa B ile A vitamini, folik asit ve kalsiyum arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). İnterlökin-23 ile posa, A vitamini, K vitamini, C vitamini ve magnezyum arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Serum 8-OHdG ile posa ve folik asit arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Total oksidan durum ile A vitamini, K vitamini, riboflavin, folik asit, C vitamini ve kalsiyum arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Çizelge 4.27’de kontrol grubundaki bireylerde çalışılan biyokimyasal parametreler ile diyetle alınan enerji, makro ve mikro besin öğeleri arasındaki ilişki verilmiştir. Kontrol grubunda adiponektin ile enerji, posa, kalsiyum, fosfor ve çinko arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Leptin ile riboflavin arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Nükleer faktör kappa B düzeyi ile K vitamini arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). İnterlökin-22 düzeyi ile karbonhidratın enerjiye katkı yüzdesi arasında anlamlı negatif, yağın enerjiye katkı yüzdesi arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). İnterlökin-23 ile diyetin karbonhidrat yüzdesi ve C vitamini arasında anlamlı pozitif ilişki bulunurken; yağın enerjiye katkı yüzdesi ile E vitamini arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Serum 8-OHdG düzeyi ile K vitamini, tiamin, magnezyum ve çinko arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Total antioksidan durum ile demir ve süperoksit dismutaz ile K vitamini arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Katalaz ile E vitamini arasında anlamlı negatif; K vitamini ile anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca glutatyon ile riboflavin, kalsiyum ve fosfor arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Çizelge 4.25. Total oksidan ve total antioksidan durum ile diyet antioksidan kapasite ve bazı biyokimyasal özellikler arasındaki korelasyon ilişkisi

	Total Oksidan Durum (TOS)		Total Antioksidan Durum (TAS)	
	r	p	r	p
Vaka grubu (n=40)				
Nükleer Faktör Kappa B (NF-kB)	0,234	0,145	-0,253	0,115
8-Hidroksi 2'-deoksiganosin (8-OHdG)	0,178	0,271	0,053	0,745
Süperoksit Dismutaz (SOD)	0,334	0,035	-0,535	<0,001
Katalaz (CAT)	0,276	0,084	-0,443	0,004
Glutasyon (GSH)	0,097	0,552	-0,091	0,576
Malondialdehit (MDA)	-0,052	0,749	-0,188	0,246
4-Hidroksinoneal (4-HNE)	0,311	0,050	-0,255	0,113
Kontrol grubu (n=40)				
Nükleer Faktör Kappa B (NF-kB)	0,142	0,382	0,027	0,870
8-Hidroksi 2'-deoksiganosin (8-OHdG)	0,037	0,822	-0,003	0,983
Süperoksit Dismutaz (SOD)	-0,018	0,913	0,140	0,390
Katalaz (CAT)	0,100	0,540	-0,032	0,846
Glutasyon (GSH)	-0,054	0,745	-0,016	0,924
Malondialdehit (MDA)	-0,071	0,662	0,098	0,548
4-Hidroksinoneal (4-HNE)	0,024	0,885	0,085	0,602
Toplam (n=80)				
Nükleer Faktör Kappa B (NF-kB)	0,156	0,167	-0,120	0,288
8-Hidroksi 2'-deoksiganosin (8-OHdG)	0,444	<0,001	-0,121	0,284
Süperoksit Dismutaz (SOD)	0,161	0,153	-0,208	0,064
Katalaz (CAT)	-0,051	0,652	-0,133	0,240
Glutasyon (GSH)	0,007	0,949	-0,043	0,705
Malondialdehit (MDA)	-0,280	0,012	0,037	0,745
4-Hidroksinoneal (4-HNE)	0,387	<0,001	-0,220	0,050

Spearman korelasyon analizi

İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) kalın şekilde yazılmıştır.

Çizelge 4.26. Vaka grubundaki bireylerde çalışılan biyokimyasal parametreler ile diyetle alınan enerji, makro ve mikro besin öğeleri arasındaki ilişki

	Adiponektin		Leptin		NF-kB		IL-17		IL-22		IL-23		8-OHdG	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Vaka grubu (n=40)														
Enerji (kkal/gün)	-0,023	0,887	0,080	0,623	0,175	0,281	-0,217	0,178	-0,064	0,693	0,267	0,096	0,232	0,149
Karbonhidrat (%)	-0,080	0,625	0,379	0,016	-0,130	0,424	0,044	0,787	0,087	0,595	-0,078	0,634	0,005	0,976
Protein (g/gün)	-0,012	0,942	-0,070	0,667	-0,009	0,956	-0,293	0,066	-0,141	0,385	0,109	0,504	0,064	0,694
Protein (%)	0,062	0,704	-0,300	0,060	-0,203	0,208	-0,267	0,096	-0,112	0,491	-0,307	0,054	-0,249	0,121
Yağ (%)	0,083	0,610	-0,250	0,120	0,223	0,166	0,037	0,820	-0,043	0,790	0,186	0,251	0,091	0,576
Posa (g/gün)	0,017	0,917	0,217	0,178	0,119	0,463	-0,187	0,247	-0,102	0,533	0,326	0,040	0,321	0,043
A vitamini (mcg/gün)	0,121	0,455	0,064	0,697	0,386	0,014	-0,110	0,500	-0,035	0,831	0,437	0,005	0,159	0,328
E vitamini (mg/gün)	0,162	0,317	-0,016	0,924	0,069	0,672	-0,058	0,724	-0,225	0,164	0,306	0,055	0,214	0,186
K vitamini (mcg/gün)	-0,014	0,930	0,246	0,126	0,144	0,375	-0,200	0,216	-0,099	0,542	0,336	0,034	0,269	0,093
Tiamin (mg/gün)	0,130	0,426	0,179	0,270	0,016	0,924	-0,303	0,058	-0,073	0,655	0,220	0,172	0,224	0,165
Riboflavin (mg/gün)	0,121	0,459	0,132	0,418	0,275	0,086	-0,304	0,057	-0,017	0,918	0,208	0,198	0,221	0,171
Niasin (mg/gün)	0,037	0,823	0,018	0,910	-0,038	0,815	-0,180	0,267	-0,094	0,564	0,164	0,311	0,042	0,795
B6 vitamini (mg/gün)	0,076	0,642	0,095	0,559	0,038	0,816	-0,102	0,530	-0,178	0,272	0,231	0,151	0,296	0,064
B12 vitamini (mg/gün)	-0,046	0,780	-0,159	0,327	-0,011	0,948	-0,226	0,160	-0,196	0,225	0,193	0,233	-0,011	0,947
Folat (mcg/gün)	0,015	0,925	0,163	0,315	0,362	0,022	-0,155	0,341	-0,048	0,769	0,254	0,114	0,341	0,031
C vitamini (mg/gün)	0,149	0,359	0,128	0,432	0,266	0,098	-0,043	0,792	-0,050	0,759	0,505	0,001	0,224	0,164
Kalsiyum (mg/gün)	0,083	0,610	0,089	0,586	0,429	0,006	-0,199	0,219	0,011	0,948	0,276	0,085	0,172	0,290
Magnezyum (mg/gün)	0,167	0,303	0,188	0,246	0,041	0,800	-0,162	0,318	-0,131	0,420	0,334	0,035	0,312	0,050
Fosfor (mg/gün)	0,109	0,503	0,087	0,592	0,104	0,524	-0,310	0,052	-0,110	0,500	0,188	0,246	0,143	0,378
Demir (mg/gün)	0,043	0,794	0,086	0,596	0,034	0,833	-0,273	0,088	-0,139	0,394	0,309	0,052	0,199	0,218
Çinko (mg/gün)	0,035	0,830	0,030	0,854	-0,008	0,960	-0,297	0,063	-0,149	0,360	0,212	0,189	0,134	0,409

Çizelge 4.26. (devam) Vaka grubundaki bireylerde çalışılan biyokimyasal parametreler ile diyetle alınan enerji, makro ve mikro besin öğeleri arasındaki ilişki

	MDA		4-HNE		TAS		TOS		SOD		CAT		GSH	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Vaka grubu (n=40)														
Enerji (kkal/gün)	-0,229	0,156	0,085	0,600	0,104	0,523	0,217	0,180	-0,183	0,259	-0,127	0,436	-0,048	0,769
Karbonhidrat (%)	-0,032	0,845	0,123	0,450	0,097	0,553	-0,167	0,302	-0,053	0,747	0,057	0,727	-0,145	0,371
Protein (g/gün)	-0,091	0,576	0,023	0,888	0,032	0,844	0,122	0,452	-0,168	0,300	-0,144	0,376	0,011	0,949
Protein (%)	0,135	0,405	-0,045	0,782	-0,048	0,769	-0,045	0,784	-0,097	0,553	-0,122	0,453	-0,001	0,997
Yağ (%)	0,006	0,972	-0,026	0,873	-0,064	0,694	0,214	0,185	0,066	0,684	-0,020	0,902	0,142	0,384
Posa (g/gün)	-0,142	0,381	0,016	0,921	0,152	0,350	0,120	0,463	-0,127	0,435	-0,110	0,499	-0,133	0,415
A vitamini (mcg/gün)	0,022	0,893	0,155	0,338	-0,037	0,821	0,386	0,014	0,080	0,622	0,046	0,779	0,281	0,079
E vitamini (mg/gün)	-0,107	0,513	0,036	0,826	0,228	0,157	0,223	0,166	-0,090	0,579	-0,175	0,281	0,085	0,601
K vitamini (mcg/gün)	0,046	0,779	-0,010	0,951	-0,040	0,805	0,341	0,031	0,242	0,132	0,286	0,074	0,307	0,054
Tiamin (mg/gün)	-0,127	0,436	-0,011	0,945	0,023	0,887	0,147	0,365	-0,146	0,369	-0,057	0,726	0,011	0,949
Riboflavin (mg/gün)	0,030	0,856	0,121	0,457	-0,134	0,408	0,341	0,032	0,095	0,559	0,144	0,375	-0,005	0,978
Niasin (mg/gün)	0,027	0,870	0,092	0,572	-0,001	0,996	0,176	0,277	-0,086	0,598	-0,120	0,460	-0,096	0,557
B6 vitamini (mg/gün)	-0,115	0,481	0,079	0,626	-0,087	0,593	0,237	0,140	0,017	0,919	-0,031	0,849	0,075	0,645
B12 vitamini (mg/gün)	-0,070	0,669	-0,014	0,930	-0,197	0,224	0,244	0,129	0,034	0,837	0,055	0,734	0,190	0,241
Folat (mcg/gün)	-0,025	0,879	0,150	0,356	-0,054	0,741	0,373	0,018	0,111	0,494	0,220	0,173	0,149	0,358
C vitamini (mg/gün)	-0,088	0,591	0,167	0,304	-0,188	0,245	0,348	0,028	0,105	0,520	0,056	0,731	0,172	0,289
Kalsiyum (mg/gün)	0,181	0,263	0,217	0,178	-0,166	0,306	0,439	0,005	0,168	0,300	0,247	0,125	-0,086	0,599
Magnezyum (mg/gün)	-0,067	0,683	0,129	0,427	0,003	0,984	0,282	0,078	-0,076	0,640	-0,078	0,632	-0,129	0,427
Fosfor (mg/gün)	-0,028	0,863	0,082	0,614	-0,026	0,876	0,238	0,139	-0,063	0,699	-0,015	0,927	-0,119	0,464
Demir (mg/gün)	-0,072	0,657	-0,040	0,807	0,103	0,526	0,214	0,185	-0,069	0,670	-0,078	0,631	-0,004	0,981
Çinko (mg/gün)	-0,075	0,646	0,028	0,863	0,017	0,919	0,174	0,282	-0,091	0,577	-0,077	0,639	-0,059	0,719

Pearson ve Spearman korelasyon analizi

İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri ($p < 0,05$) kalın şekilde yazılmıştır.

Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B); İnterlökin-17 (IL-17); İnterlökin-22 (IL-22); İnterlökin-23 (IL-23); 8-Hidroksi-2'-deoksiganosin (8-OHdG); Malondialdehit (MDA); 4-Hidroksinoneal (4-HNE); Total oksidan durum (TOS); Total antioksidan durum (TAS); Süperoksit dismutaz (SOD); Katalaz (CAT); Glutasyon (GSH)

Çizelge 4.27. Kontrol grubundaki bireylerde çalışılan biyokimyasal parametreler ile diyetle alınan enerji, makro ve mikro besin öğeleri arasındaki ilişki

	Adiponektin		Leptin		NF-kB		IL-17		IL-22		IL-23		8-OHdG	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Kontrol grubu (n=40)														
Enerji (kkal/gün)	-0,359	0,023	0,155	0,340	-0,153	0,346	0,107	0,518	0,060	0,712	-0,186	0,250	0,022	0,891
Karbonhidrat (%)	-0,158	0,329	-0,148	0,363	-0,224	0,164	0,075	0,651	-0,491	0,001	0,315	0,048	-0,168	0,301
Protein (g/gün)	-0,311	0,051	0,078	0,631	0,037	0,822	0,039	0,811	0,110	0,499	-0,096	0,555	0,155	0,341
Protein (%)	0,049	0,764	-0,159	0,326	0,178	0,273	-0,085	0,606	0,150	0,354	0,123	0,449	0,126	0,438
Yağ (%)	0,187	0,249	0,148	0,363	0,127	0,435	-0,032	0,847	0,378	0,016	-0,349	0,027	0,106	0,513
Posa (g/gün)	-0,341	0,031	0,215	0,182	0,030	0,854	0,080	0,628	0,034	0,836	0,234	0,146	0,218	0,177
A vitamini (mcg/gün)	-0,081	0,619	0,182	0,260	0,098	0,546	-0,051	0,759	0,186	0,250	0,170	0,294	0,150	0,355
E vitamini (mg/gün)	-0,142	0,382	0,029	0,858	-0,260	0,105	-0,129	0,433	0,022	0,893	-0,324	0,041	-0,158	0,330
K vitamini (mcg/gün)	0,190	0,239	0,306	0,055	0,451	0,003	0,286	0,078	0,265	0,098	0,145	0,373	0,412	0,008
Tiamin (mg/gün)	-0,195	0,227	0,177	0,273	0,161	0,322	0,296	0,068	0,079	0,626	0,033	0,841	0,329	0,038
Riboflavin (mg/gün)	-0,119	0,463	0,382	0,015	0,155	0,341	0,103	0,531	0,142	0,382	-0,062	0,706	0,131	0,419
Niasin (mg/gün)	-0,146	0,368	-0,029	0,861	0,082	0,616	0,013	0,936	0,104	0,525	-0,197	0,223	0,182	0,262
B6 vitamini (mg/gün)	-0,157	0,335	0,275	0,085	0,203	0,209	0,146	0,375	0,261	0,103	0,086	0,598	0,307	0,054
B12 vitamini (mg/gün)	0,012	0,943	0,110	0,500	0,045	0,783	-0,119	0,471	0,193	0,232	-0,151	0,353	0,118	0,470
Folat (mcg/gün)	-0,184	0,257	0,203	0,209	0,100	0,538	0,038	0,819	0,209	0,196	0,232	0,149	0,206	0,201
C vitamini (mg/gün)	-0,170	0,294	0,030	0,854	0,078	0,634	0,095	0,564	0,034	0,837	0,313	0,049	0,179	0,270
Kalsiyum (mg/gün)	-0,313	0,049	0,211	0,191	-0,011	0,946	0,094	0,570	0,147	0,366	-0,042	0,798	0,060	0,714
Magnezyum (mg/gün)	-0,178	0,273	0,096	0,555	0,244	0,129	0,113	0,494	0,161	0,320	0,197	0,223	0,358	0,023
Fosfor (mg/gün)	-0,368	0,019	0,183	0,259	0,073	0,653	0,074	0,654	0,085	0,601	0,064	0,695	0,277	0,084
Demir (mg/gün)	-0,241	0,133	0,131	0,420	0,197	0,223	0,100	0,543	0,161	0,320	0,296	0,064	0,298	0,062
Çinko (mg/gün)	-0,335	0,035	0,190	0,239	0,179	0,268	0,025	0,880	0,239	0,138	0,044	0,787	0,355	0,025

Çizelge 4.27. (devam) Kontrol grubundaki bireylerde çalışılan biyokimyasal parametreler ile diyetle alınan enerji, makro ve mikro besin öğeleri arasındaki ilişki

	MDA		4-HNE		TAS		TOS		SOD		CAT		GSH	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Kontrol grubu (n=40)														
Enerji (kkal/gün)	-0,122	0,452	-0,074	0,649	0,180	0,267	0,102	0,532	-0,045	0,783	-0,236	0,143	0,136	0,409
Karbonhidrat (%)	-0,002	0,993	-0,211	0,191	0,279	0,081	0,200	0,217	-0,213	0,186	-0,246	0,126	0,104	0,528
Protein (g/gün)	-0,049	0,762	0,089	0,583	0,251	0,118	-0,016	0,923	0,165	0,308	-0,024	0,884	0,129	0,432
Protein (%)	0,092	0,573	0,225	0,163	0,114	0,483	-0,339	0,033	0,283	0,077	0,207	0,199	-0,095	0,564
Yağ (%)	-0,073	0,653	0,088	0,589	-0,345	0,029	-0,153	0,347	0,070	0,666	0,139	0,394	-0,064	0,700
Posa (g/gün)	0,008	0,960	-0,057	0,727	0,281	0,079	0,136	0,403	0,052	0,751	-0,084	0,604	0,208	0,204
A vitamini (mcg/gün)	0,067	0,680	0,009	0,957	0,050	0,761	-0,035	0,831	0,114	0,483	0,017	0,916	0,311	0,054
E vitamini (mg/gün)	-0,165	0,308	-0,291	0,069	0,013	0,938	-0,121	0,456	-0,178	0,272	-0,331	0,037	0,180	0,273
K vitamini (mcg/gün)	0,261	0,104	0,264	0,100	0,140	0,389	-0,066	0,684	0,467	0,002	0,316	0,047	0,000	1,000
Tiamin (mg/gün)	0,149	0,359	0,158	0,331	0,204	0,206	0,065	0,688	0,246	0,126	0,100	0,540	0,180	0,273
Riboflavin (mg/gün)	0,181	0,263	0,271	0,090	0,026	0,871	-0,096	0,555	0,299	0,061	0,147	0,365	0,389	0,014
Niasin (mg/gün)	-0,123	0,450	0,018	0,914	0,116	0,478	-0,031	0,849	0,155	0,338	0,037	0,823	-0,021	0,900
B6 vitamini (mg/gün)	-0,015	0,925	0,137	0,401	0,138	0,394	0,080	0,622	0,204	0,207	0,142	0,381	0,119	0,472
B12 vitamini (mg/gün)	0,056	0,734	0,175	0,281	-0,121	0,458	-0,130	0,424	0,128	0,431	0,059	0,715	0,249	0,127
Folat (mcg/gün)	-0,062	0,703	0,045	0,784	0,081	0,620	0,042	0,795	0,163	0,315	0,039	0,810	0,153	0,354
C vitamini (mg/gün)	-0,049	0,763	0,078	0,633	0,117	0,471	0,089	0,585	0,105	0,520	0,072	0,659	0,110	0,506
Kalsiyum (mg/gün)	0,171	0,291	0,109	0,505	-0,014	0,930	0,129	0,429	0,169	0,297	0,001	0,997	0,410	0,010
Magnezyum (mg/gün)	0,171	0,291	0,156	0,336	0,186	0,250	0,173	0,286	0,309	0,052	0,123	0,449	0,199	0,225
Fosfor (mg/gün)	0,164	0,313	0,132	0,417	0,225	0,164	0,099	0,542	0,256	0,111	0,047	0,776	0,371	0,020
Demir (mg/gün)	0,137	0,398	0,142	0,383	0,344	0,030	0,165	0,310	0,286	0,074	0,051	0,756	0,197	0,231
Çinko (mg/gün)	0,141	0,384	0,222	0,169	0,227	0,159	0,012	0,941	0,302	0,058	0,083	0,610	0,193	0,239

Pearson ve Spearman korelasyon analizi

İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) kalın şekilde yazılmıştır.

Nükleer Faktör Kappa B (NF-kB); İnterlökin-17 (IL-17); İnterlökin-22 (IL-22); İnterlökin-23 (IL-23); 8-Hidroksi-2'-deoksiganosin (8-OHdG); Malondialdehit (MDA); 4-Hidroksinoneal (4-HNE); Total oksidan durum (TOS); Total antioksidan durum (TAS); Süperoksit dismutaz (SOD); Katalaz (CAT); Glutasyon (GSH)

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanser, dünya çapında en yaygın görülen üçüncü; kansere bağlı mortalite açısından ise dördüncü sırada yer alan önemli bir sağlık sorunudur [17, 18]. Genetik yatkınlığın hastalık gelişiminde payı olmakla birlikte kolorektal kanserlerin %90'ı sporadik olarak meydana gelmektedir [3]. Bu nedenle hastalığın oluşumunda altta yatan nedenlerin incelenmesi önemlidir. Kolorektal kanser oluşumunda farklı mekanizmalar ele alındığında obezite faktörüne bağlı olarak adipoz dokudan salınan adipokinlerin oranında değişimin meydana gelmesi [5], inflamatuvar durum ve inflamasyona bağlı olarak DNA hasarına neden olabilecek veya hücre yaşam döngüsünü etkileyebilecek sitokinlerin ve reaktif oksijen türleri (ROS)'nin salınımı [6], oksidatif strese ve lipid peroksidasyonunda artış ve tüm bu olayların yeniden inflamasyonu ve DNA hasarını uyarması kolorektal karsinogenez ile sonuçlanabilmektedir [7-9]. Ayrıca birçok diyetel faktör de kolorektal kanser oluşumunda önemli rol oynamakla birlikte özellikle inflamatuvar durum, oksidatif stres ve DNA hasarı açısından ele alındığında antioksidan besin ögeleri ve diyet antioksidan kapasitesi üzerinde durulması gereken konular arasındadır.

Bu çalışma farklı beden kütle indeksi (BKİ)'nde olan kolorektal kanserli bireylerde diyet antioksidan kapasite ile hastalık patogenezinde rol oynayan leptin, adiponektin, inflamatuvar durum, nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) sinyal yolağı, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yürütülmüş olup elde edilen bulgular bu bölümde tartışılmıştır.

5.1. Bireylere İlişkin Genel Özellikler

Bireylere ilişkin genel özellikler kısmında kolorektal kanser gelişiminde etkili olan yaş, genetik, sigara ve alkol kullanım durumu gibi faktörler ele alınmıştır. Kolorektal kanser gelişim riskinin erkek bireylerde kadınlara oranla daha yüksek olması [208] ve özellikle çalışmada adiponektin ve leptin gibi vücut yağ dağılımından veya hormon düzeyinden etkilenen [209] biyokimyasal parametrelerin incelenmesi nedeniyle çalışmaya yalnızca erkek bireyler dahil edilmiş ve kolorektal kanser gelişiminde cinsiyet faktörü saf dışı bırakılmıştır.

Kolorektal kanser insidansında etkili olan faktörlerden biri yaştır ve insidans yaş ile birlikte artmaktadır [17]. Genel olarak kolorektal kanser 40 yaş ve altı bireylerde yaygın değilken; insidans oranı özellikle 50 yaş sonrasında artmaya başlamaktadır. Erkek bireyler açısından ele alındığında 55-59 yaş aralığındaki bireylerde kolorektal kanser insidansı 40 yaş altı bireylere göre 4 kat daha fazladır [210]. Ancak son kayıtlarda insidansın 50 yaş ve altındaki bireylerde de artmaya başladığı belirtilmektedir [211]. Ayrıca 2030'a kadar 20-49 yaş aralığındaki bireylerde hastalığın oluşum hızının daha da artması beklenmektedir [212]. Türkiye 2015 yılı kanser istatistiklerine göre erkek bireylerde kolon ve rektum kanserleri için özellikle 40 yaş sonrasında kanser hızı daha belirgin şekilde artmaktadır [23]. Bu çalışmada da kolorektal kanserli bireylerin yaş ortalaması $55,8 \pm 7,48$ yıl bulunmuş olup; yaş grupları açısından incelendiğinde bireylerin %60'ının 55-64 yaş aralığında dağılım gösterdiği saptanmıştır (Çizelge 4.1).

Sosyoekonomik durum ve eğitim durumunun kanser insidansı ve mortalitesi üzerindeki etkisi göz ardı edilse de, aslında sosyoekonomik düzey ve eğitim durumundaki farklılıkların analizi önemlidir. Bu faktörler kanser insidansı ve mortalitesinin yüksek olduğu grupları tanımlamada ve buna yönelik olarak sosyal ve tıbbi müdahale oluşturmada yardımcıdırlar [213]. Amerika'da 1950-2014 yılları arasında sosyoekonomik ve etnik farklılıkların kanser insidansı, mortalitesi ve sağkalım üzerine etkisini inceleyen bir çalışmanın sonuçlarına göre daha yoksul ve düşük eğitim düzeyine sahip bölgelerde yaşayan bireylerde daha gelişmiş bölgelerde yaşayanlara göre özellikle akciğer, kolorektal, serviks, mide ve karaciğer kanserleri açısından insidans ve mortalite oranları daha yüksek bulunmuştur [214]. Başka bir çalışmada ise düşük eğitim seviyesine veya daha düşük sosyoekonomik statüye sahip bireylerde kolorektal kanser insidansı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [215]. Düşük sosyoekonomik düzeyin kanser gelişim riskini artırmadaki nedeni yeterli ve dengeli beslenmenin sağlanamaması, fiziksel inaktivite, sigara kullanım oranlarının daha yüksek olması olabileceği gibi kolorektal kanser tarama testlerinin uygulanma oranındaki düşüklük de olabilir [216, 217]. Bu çalışmada sosyoekonomik durum hakkında çıkarım yapmak amacıyla bireylerin eğitim düzeyleri, çalışma durumları ve meslekleri sorgulanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre kontrol grubunda lise ve lisans mezunu bireylerin sayısı (sırasıyla %22,5 ve %15) vaka grubuna göre (sırasıyla %17,5 ve %5) daha yüksek bulunmuştur. Çalışma durumu açısından vaka grubundaki bireylerin %65'i çalışmıyorken; kontrol grubundaki bireylerin %75'i çalışmaktadır. Dolayısıyla vaka grubundaki bireylerin %57,5'i meslek durumu açısından

emekli kategorisindedir (Çizelge 4.1). Kontrol grubundaki bireylerde eğitim düzeyinin ve çalışan birey dağılımının daha fazla olması sosyoekonomik düzeylerinin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Medeni durum, özellikle sağkalım açısından bağımsız prognostik bir faktördür. Evlilik sağlığı etkileyebilecek birçok fizyolojik mekanizma ile ilişkili olabilecek sosyal desteği sağlaması açısından önemlidir [218]. Ayrıca sosyal destek sağlamanın yanında eşler, sağlık durumunun izlenmesinde ve bireyin desteklenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle medeni durum aslında sağlık açısından koruyucu ve sağkalım ile ilişkili olabilecek bir faktördür. Bununla ilgili olarak büyük bir çalışmanın sonuçlarına göre (SEER) evli bireylerin metastatik kanser açısından daha düşük riske sahip olduğu ve bu bireylerin tedavi süreçlerinin daha yararlı ve mortalite oranlarının daha düşük olduğu belirtilmiştir [219]. Başka bir kohort çalışmanın sonuçlarına göre ise; kolorektal kanser açısından evli olanlarda risk, olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur (OR:1.63; %95CI:1.51-1.77). Cinsiyete özgü alt gruplarda ise kadınlara göre erkek bireylerde kolorektal kanser için medeni durumun daha büyük etkiye sahip olduğu belirtilmiştir [220]. Bu çalışmada da vaka grubundaki bireylerin %85'inin medeni durumlarının evli olması (Çizelge 4.1) sosyal destek, tedavinin etkinliği ve sağkalım süresi açısından yararlı olabilir.

Kolorektal kanser yüksek kalıtlılabilirlik ile karakterizedir [221]. Ayrıca ailesel öyküsü olan bireylerde hastalık gelişme riski 2-3 kat daha fazladır ve bu risk ailede kanser öyküsü olan birey sayısı, bireylerin yakınlığı arttıkça ve bireylerin tanı yaşı küçüldükçe daha da artmaktadır [222]. Bununla ilgili olarak altı farklı çalışmanın incelendiği bir sistematik derlemede, hiç ailesel kanser öyküsü olmayanlarda ailede 1 veya daha fazla kanserden etkilenmiş birey olanlara göre kolorektal kanser riskinin %75 daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca tümör yerleşim yerinin kolorektal kanser gelişme riski ile ilişkisi değerlendirildiğinde kolon kanser tanılı birinci derece akrabası olanlarda risk rektal kanser tanılı birinci derece akrabası olanlara göre 2-3 kat daha fazla bulunmuştur [223]. Amerika'da 10 farklı merkezde 1993-2001 yılları arasında gerçekleştirilen bir başka çalışmanın sonucuna göre ise ailedeki kanser öyküsü kolorektal kanser riskinde (HR:1.3 %95 CI:1.10-1.50, $p<0,0001$) ve mortalitesinde (HR:1.31 %95 CI:1.02-1.69, $p=0,03$) artış ile ilişkili bulunmuştur [224]. Ancak bu çalışmadan elde edilen verilerde hem vaka hem kontrol grubunda ailede kanser öyküsü olan bireylerin çoğunluğunu birinci derece akrabalar oluşturmalarına (sırasıyla %72 ve %78,5) ve vaka grubunda kontrol grubuna göre

ailedeki kanser öyküsü 1,4 kat daha yüksek olmasına rağmen sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,485$) (Çizelge 4.2).

Kolorektal kanser risk faktörlerinden biri de sigara ve alkol kullanım durumudur. Sigara hem kanser oluşum riskini artırmakta hem de kanser prognozunu ve sağkalımı olumsuz etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda aktif sigara kullanan ve sigarayı bırakanlarda hiç sigara kullanmayanlara kıyasla kolorektal kanser gelişme riski daha yüksek bulunmuştur [225-227]. Hatta yürütülen kesitsel bir çalışmanın sonucuna göre erkek bireylerde sigara kullanma durumunun kolorektal neoplazi üzerinde ailesel öyküden daha önemli olduğu bildirilmiştir [228]. Aktif sigara kullanımına kıyasla sigarayı bırakma durumu daha olumlu değerlendirilebilir ancak sigaranın kolon kanseri gelişme riski üzerindeki payının bertaraf edilebilmesi için sigaranın en az 20 yıl önce bırakılması gerektiğini savunan çalışmalar da bulunmaktadır [225, 226]. Sigaranın hastalık prognozu ve sağkalım üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda da hiç sigara kullanmayanlara kıyasla sigara kullananlarda mortalite riski daha yüksek bulunmuştur [229-231]. Ancak sigarayı bırakmanın sağkalım şansını artırdığı da belirtilmektedir [231]. Bu çalışmada da vaka ve kontrol grubu arasında sigara kullanım durumu açısından fark bulunmazken; hem vaka hem kontrol grubunda aktif sigara kullanan ve bırakanların oranı kullanmayanlara göre daha yüksektir (Çizelge 4.3). Özellikle vaka grubu açısından ele alındığında sigara kullanımı hastalık prognozunu olumsuz etkileyebilir; aktif sigara kullanımı cerrahi komplikasyon riskini artırabilir [232]; nikotin, kemoterapik ajanlarla etkileşime girerek kemoterapinin etkinliğini azaltabilir [229] ve kanser hücrelerinin migrasyonunu destekleyerek kanserin ilerlemesini destekleyebilir [233]. Sigara kullanım durumuna benzer şekilde alkol kullanım durumu da kolorektal kanser riskini artıran önemli bir faktördür. Özellikle metaanaliz çalışma sonuçları incelendiğinde alkol kullanımının kolorektal kanser riskini artırdığı bildirilmiştir [234-236]. Ancak bu çalışmada vaka ve kontrol grupları için alkol kullanım durumu risk faktörü olarak değerlendirilmeye alınamayacak kadar düşüktür (Çizelge 4.3).

Kolorektal karsinomlar temel olarak primer tümör lokasyonu ile karakterize edilebilirler ve bu lokalizasyondaki farklılık tümörün farklı klinik, moleküler veya kromozomal özelliklere sahip olduğunu gösterir. Bu nedenle de tümör lokalizasyonu kolorektal kanserli bireylerde prognostik etkiye sahiptir [237]. Benzer şekilde evreleme sistemi de tedavinin ne kadar yararlı olabileceği veya sağkalım süresinin tahmini açısından önem arz etmektedir. Örneğin; Amerikan Kanser Topluluğu verilerine göre evre I tanılı kolon kanserli bireylerde

5 yıllık rölatif sağkalım oranı %92 iken; evre IV tanılı bireylerde bu oran %12'lere düşmektedir [238]. Ülkemizde kolorektal kanserli bireylerde yapılan çalışmalar incelendiğinde 138 hasta ile yürütülen bir çalışmada tümör yerleşim yerine göre vakaların %22,5'inin rektum; %28,2'sinin sigmoid kolon tutulumu olduğu ve evreleme yapıldığında vakaların %57,2'sinin evre III olduğu bulunmuştur [239]. Kolorektal kanserde prognostik faktörleri inceleyen başka bir çalışmada ise vakaların %43,7'sinin tümör yerleşim yeri rektumdur ve evreleme yapıldığında %37,3'ünün evre II; %26,2'sinin evre III olduğu bildirilmiştir [240]. Bu çalışmada da Türkiye'de yapılan diğer çalışmalar ile benzer şekilde vakaların çoğunluğunun tümör yerleşim yeri rektumdur (%52,5) ve hastalık evrelemesine göre vakaların %50'si evre III tanılı iken; %37,5'i evre II tanılıdır. Ayrıca vaka grubu BKİ'ne göre alt gruplara ayrıldığında, alt gruplar arasında tümör yerleşim yeri ve hastalık evresi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (Çizelge 4.4). Bu durum literatürde kolorektal kanserde TNM evrelemesi ile herhangi bir vücut kompozisyonu ölçümü arasında ilişki bulamayan çalışma sonucu ile uyumludur [241].

5.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi

Birçok diyetssel ve yaşam tarzı ile ilişkili faktör kolorektal kanser için risk faktörü olabilir. Özellikle diyetssel faktörler içinde öğün tüketim sıklığı diyetssel kaliteyi belirleyen ve kolorektal kanser ile ilişkili olabilecek bir faktördür [242]. Ancak literatürde öğün tüketim sıklığı ile kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Bazı vaka-kontrol çalışma sonuçlarına göre öğün tüketim sıklığındaki artış kolorektal kanser riskini artırmaktadır [243, 244]. Ana öğün ve ara öğün sıklığı açısından incelendiğinde ise ara öğün sayısındaki artışın kolorektal kanser riskini artırdığını savunan [245] veya ana öğün sayısındaki artış ile kolorektal kanser riskinin arttığını bildiren [246] çalışma vardır. Bu çalışmalarda öğün tüketim sıklığındaki artışın kolorektal kanser riskini artırması ile ilgili öne sürülen mekanizma besin tüketiminin bağırsaklarda safra asit konsantrasyonunu artırması ve sekonder safra asitlerinin üretimini uyarması ile ilişkilidir. Artan sekonder safra asitleri DNA hasarına ve kolon epitel hücrelerinin proliferasyonuna neden olabilir. Diğer bir mekanizma ise her öğünden sonra artan serum glukoz ve insülin seviyelerinin kolon karsinogenezini uyurabileceğidir [247]. Ayrıca özellikle ara öğün sıklığındaki artışın kolorektal kanser riskini artırmasının nedeni ara öğünlerde tercih edilen besinlerin glisemik indeks ve yükü artırabilecek kalitede besinler olması olabilir [248]. Ancak öğün tüketim sıklığının kolorektal kanser ile ilişkili olduğunu savunan çalışmalar

kadar arada ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da vardır [242, 247]. Öğün tüketim sıklığının kolorektal kanser ile ilişkisini değerlendiren bir kohort çalışmanın sonucuna göre günlük 5-8 kez öğün tüketimi olanlarda günde 3 kez olanlara göre kolorektal kanser riskinde artış bulunamamıştır [247]. Başka bir meta-analiz çalışmasında da aynı şekilde öğün tüketim sıklığı ile kolorektal kanser arasında ilişki bulunamamıştır [242]. Bu çalışmada da benzer şekilde vaka ve kontrol grupları arasında ara ve ana öğün sayıları açısından anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak kontrol alt grupları incelendiğinde bireylerde BKİ'si $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ olanlarda 3 ana öğün tüketenlerin sayısı normal BKİ'ye sahip olan bireylere göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,028$) (Çizelge 4.5). Normalde var olan literatür incelendiğinde; artmış öğün tüketim sıklığı metabolizmayı hızlandırma, kan glukoz ve insülin kontrolünü sağlama ve açlık duygusunu azaltma gibi etkileri nedeniyle vücut ağırlığı kontrolünü sağlamada önemli bir diyet stratejisidir. Günlük beslenme düzeninde bir veya iki öğünün atlanması açlığın artmasına ve doyumluk hissinin azalmasına neden olabilmektedir. Ancak öğün tüketim sıklığında artış aynı zamanda enerji içeriği yüksek veya miktar olarak fazla besin tüketimine de neden olabilir [249]. Bu nedenle öğün tüketim sıklığı yanında aslında öğünün besin ögesi içeriği ve miktarı da vücut ağırlığının korunumunda ve obezitede önemlidir.

Bireylerin beslenme alışkanlıklarına dair incelenen bir diğer nokta ev dışında öğün tüketim sıklığı ve tercih edilen besinlerdir. Bu çalışmada ev dışında öğün tüketim sıklığı açısından incelendiğinde vaka grubundaki bireylerin %62,4'ü "ayda 1"; Kontrol grubundaki bireylerin ise %36,8'i "15 günde 1" ev dışında yemek yeme alışkanlığına sahiptir ve gruplar arasındaki bu fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,037$) (Çizelge 4.6). Kontrol grubundaki bireylerin ev dışında öğün tüketim sıklıklarının daha fazla olmasının nedeni vaka grubuna göre çalışan birey dağılımının daha fazla olması veya eğitim durumu ve çalışma durumu açısından kontrol grubundaki bireylerin sosyoekonomik düzeylerinin daha yüksek olması olabilir. Ev dışında yemek yeme durumunda tercih edilen yiyecek türünde ise vaka ve kontrol grubundaki bireylerde çoğunluk "pide/kebab" seçeneğini tercih etmiştir ve gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.6). Özellikle "pide/kebab" türü besinlerin tercihi ile birlikte artmış doymuş yağ alımı, bu besinleri yüksek sıcaklıklarda pişirmeye bağlı olarak oluşan kanserojen özellikteki bileşenler ve içerdiği hem demirin kolon mukozasında hücre proliferasyonunu uyarması kolorektal kanser ve hastalık prognozu için risk faktörü olabilir [250].

Besinleri pişirme yöntemlerinin kolorektal kanser ile ilişkisinde, çalışmalarda genellikle etlerin pişirilme yöntemleri ve bu pişirme yöntemleri ile oluşan kanserojenlerin kolorektal kanser gelişimindeki rolü üzerinde durulmuştur. Özellikle kırmızı et ve işlenmiş et ürünlerinin, diyetin doymuş yağ içeriğini artırarak bağırsaklarda sekonder safra asitleri üretimini uyarması [131]; içerdiği demir-porifirin pigmenti Hem nedeniyle sitotoksiteyi uyarak kolon epitelyumuna zarar vermesi veya işlenmiş et ürünlerinde bulunan nitritin N-nitroza bileşenlerine dönüşerek karsinogenezi uyarması [132] gibi faktörler kolorektal kanser gelişiminde önemlidir. Ancak etin pişirilme yöntemi, uygulanan sıcaklık, pişirme süresi ve etin türüne bağlı olarak oluşan mutajen ve kanserojen özellikteki polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) ve heterosiklik aminler (HAA) de kolorektal kanser riskini artırmaktadır [137]. Etlerde pişirme yöntemi ve kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen bir vaka-kontrol çalışmasında etlerde ızgara veya barbekü ile pişirme yönteminin tercih edilmesi artmış kolorektal kanser riski ile ilişkili bulunmuştur (OR: 1.45 %95CI 1.13-1.87) [251]. Başka bir çalışmada benzer şekilde kırmızı eti pişirirken tavada kızartma, fırında ızgara yapma yöntemlerinin kullanılması ile kolorektal kanser arasında pozitif ilişki bildirilmiştir [138]. Özellikle pişirme yöntemlerinden kızartma açısından ele alındığında yüksek sıcaklıklarda kızartma triaçilgliserol hidrolizi, yağ asit oksidasyonu, çift bağların izomerizasyonu ve yağ asitleri ve gliserol esterlerinin polimerizasyonunu hızlandırarak akrolein, malondialdehit, 4-hidroksitransnoneal gibi lipit oksidasyonu son ürünlerinin oluşumunu da artırmaktadır. Bunun yanında etler lipit oksidasyonuna oldukça duyarlıdır. Çünkü; pişirme işlemi proteine bağlı metalleri serbest bırakmakta, antioksidan enzimleri etkisizleştirmekte ve hücre membranlarındaki lipitlerin bozulmasını hızlandırmaktadır [252]. Ete uygulanan pişirme yöntemi yanında etin pişme derecesindeki artışın kolorektal kanser gelişim riskini artırdığını gösteren bir çalışma da mevcuttur [253].

Ancak bu çalışmada özellikle kırmızı et/tavuk ve balık pişirme yöntemi açısından ele alındığında kontrol grubunda mutajenik ve kanserojen ögelerin oluşumunu uyarabilecek közde/mangalda pişirme yönteminin tercihi vaka grubuna göre daha fazladır (Çizelge 4.7). Benzer şekilde sebze yemekleri için kontrol grubunda vaka grubuna göre yağda kızartma yöntemini tercih edenlerin oranının daha yüksek olması; kurubaklagil yemeklerinde haşlayıp suyunu dökme işlemini uygulayanların oranının kontrol grubunda daha yüksektir (Çizelge 4.7). Her ne kadar vaka grubundaki bireylerde tanı öncesinde tercih edilen pişirme yöntemleri sorgulanmasa da tanı sonrasında bu bireylerde hastalık

nedeniyle beslenme alışkanlıklarında ve tercih edilen pişirme yöntemlerinde değişim olmuş olabilir.

5.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Obezite, birçok kanser için bilinen bir risk faktörüdür. Böbrek, safra kesesi, karaciğer, endometriyal, over, pankreas, kolorektal, özellikle postmenapozal dönemdeki meme ve özafagus kanserinin adipoz doku ile ilişkili olduğunu gösteren kesin kanıtlar vardır [254]. Epidemiyolojik çalışmaların birçoğunda bu ilişki araştırılırken genel adipozitenin bir göstergesi olarak BKİ kullanılmaktadır. Beden kütle indeksi, klinik kullanım için veya vücut ağırlığı ile ilgili sağlık risklerini belirlemede kullanışlı olabilir. Ancak BKİ, yağ ve yağsız doku kütlesini birbirinden ayırmaz veya yağ dokusunun dağılımını belirlemeye olanak sağlamaz [255]. Bu nedenle diğer antropometrik ölçümler veya vücut bileşimini analiz eden cihazlar abdominal obezite ve yağ dağılımını belirlemek amacıyla kullanılmaktadır.

Antropometrik ölçümler ve kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda genel olarak BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranında artış kolorektal kanser riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur [256-258]. Ayrıca prospektif kohort bir çalışmanın sonucuna göre 10 yıllık süre içinde ağırlık değişiminden bağımsız olarak bel çevresini koruyan erkekler ile karşılaştırıldığında bel çevresinde ≥ 10 cm kadar artış olanlarda kolorektal kanser riski daha yüksek bulunmuştur (HR:1.59 %95CI:1.01-2.49) [256]. Antropometrik ölçümlerdeki değişim yalnızca hastalık gelişimi için bir risk faktörü değil aynı zamanda hastalığın prognozunu da olumsuz etkileyen bir nedendir. Beden kütle indeksinin kolorektal kanser prognozu üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda fazla kilolu ve obez bireylerde normal vücut ağırlığındaki bireyler ile karşılaştırıldığında mortalite [91, 259] ve hastalığın yeniden nüksetmesi riskinde artış bildirilmiştir [91]. Obezite faktörünün hastalık prognozunu kötü etkilemesi ile ilgili olarak öne sürülen nedenler ise vücut yağ dokusunda artışın kemoterapi ve radyoterapi yanıtını değiştirebilmesi [91] veya obezitenin IGF-1 üretiminde artışı ve azalmış immün fonksiyonu uyarması gibi biyokimyasal değişimlerden sorumlu olabilmesidir [91, 257].

Obezitenin değerlendirilmesinde BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı gibi antropometrik ölçümlerin yanı sıra son zamanlarda bel/boy oranı da birçok kronik hastalığın bu ölçüm ile

ilişkilendirilmesi nedeniyle dikkat çekmektedir. Tercih edilme nedenlerinden bir diğeri de boy uzunluğunu da değerlendirmeye alması nedeniyle yaş, cinsiyet veya etnik grup ayrımı yapılmaksızın bel/boy oranı için genel popülasyona uygun tek bir değer tanımlanabilir. Ayrıca özellikle ileri yaşlarda abdominal yağlanmada artış ve osteoporoz, kifoz gibi etkenlerin boy uzunluğu üzerindeki etkileri nedeniyle bel/boy oranının kullanılması metabolik hastalıkların ve mortalitenin değerlendirilmesinde daha doğru olabilir [260].

Bu çalışmada da, kontrol grubunda vaka grubuna göre ortalama vücut ağırlığı, boy uzunluğu, yağsız vücut kütlesi, kemik kütlesi ve BMH değeri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca BKİ ve bel çevresi aradaki fark anlamlı olmasa da kontrol grubunda vaka grubuna göre daha yüksektir. Aynı şekilde aradaki fark anlamlı olmasa da, vaka grubunda kontrol grubuna göre vücut yağ yüzdesi daha yüksektir (Çizelde 4.8). Beden kütle indeksi açısından incelendiğinde çalışmadan elde edilen veriler literatür ile uyumlu değilmiş gibi görünse de BKİ'si yüksek olan bireylerin vücut bileşimleri incelendiğinde yağsız vücut kütleleri de yüksek olabilir. Bu çalışmada da kontrol grubundaki bireylerin vaka grubuna göre vücut ağırlıkları fazla olsa da yağsız vücut kütleleri ve buna bağlı olarak BMH'ları da yüksek bulunmuştur. Ayrıca aradaki fark anlamlı olmasa da vaka grubunda kontrol grubuna göre vücut yağ yüzdesinin daha yüksek olması literatür ile uyumlu olarak kolorektal kanser gelişimini açıklayabilir. Çünkü adipoz doku; hiperinsülinemi, sistemik inflamasyon, düşük adiponektin ve yüksek leptin seviyesi gibi istenmeyen metabolik risk profilinden sorumludur ve tüm bunlar kolorektal kanser için altta yatan potansiyel mekanizmalar olabilir [261, 262].

5.4. Bireylerin Rutin Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Anemi, kolorektal kanserde en sık rastlanan ekstraintestinal bulgulardan biridir ve hastaların %30-75'inde mevcuttur [263]. Kolorektal kanserde özellikle preoperatif dönemde anemiye sık rastlanılmasının nedeni kronik kanama, neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi veya beslenme ile ilgili yetersizlikler olabilir. Ayrıca inflamatuvar sitokinlerin salınımında artış da çeşitli patofizyolojik mekanizmalar ile anemi oluşumunu uyarabilir [264, 265]. Bununla ilgili olarak kolorektal kanser tanılı iki bağımsız grup üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada kan hemoglobin ve MCV düzeyi ile inflamasyon durumu ve sağkalım ilişkisi araştırılmıştır. Çalışma sonunda bireylerin %43'ünde aneminin mevcut olduğu ve bireylerin çoğunda MCV'ye göre normositik anemi varlığı bildirilmiştir. Ayrıca

düşük hemoglobin düzeyi sistemik inflamasyon ile; normositik anemi ise daha kötü sağkalım eğilimi ile ilişkili bulunmuştur [266]. Bu çalışmada ise vaka alt grupları arasında anlamlı fark olmasa da ortalama hemoglobin ve hematokrit düzeyleri açısından bireylerin referans değerlerin altında kaldığı dolayısıyla bu durumun kolorektal kanser prognozunu olumsuz etkileyebileceği söylenebilir (Çizelge 4.9).

Kolorektal kanser prognozunun takibinde kullanılan parametrelerden biri de nötrofil/lenfosit oranıdır. Genel olarak lenfosit düzeyinin düşüklüğü (lenfopeni) hücre kaynaklı immünitinin bozulmasını; nötrofil düzeyinin yükselmesi (nötrofil) ise sistemik inflamasyona yanıt olarak kabul edilir [267]. Bu nedenle lenfopeni ile birlikte nötrofilinin neden olduğu yüksek nötrofil/lenfosit oranı, dengenin inflamatuvar duruma doğru kaydığını ve bu durumun kötü prognozla ilişkili olabileceğini gösterir [268]. Kolorektal kanserli bireylerde özellikle sağkalım üzerinde nötrofil/lenfosit oranının tanımlayıcı rolünü saptamak amacıyla yapılan çalışmalarda yüksek nötrofil/lenfosit oranı düşük sağkalım riski ile ilişkili bulunmuştur [268-271]. Bu çalışmada da aradaki fark anlamlı olmasa bile nötrofil/lenfosit oranı $BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan vaka grubunda $BKİ 20-24,9 \text{ kg/m}^2$ olan gruba göre daha yüksektir (Çizelge 4.9). Bu durum fazla kilolu veya obez olarak gruplandırılmış bireylerde hastalığa ek olarak artmış vücut yağ kütlesi nedenli uyarılmış sistemik inflamasyona yanıt olarak oluşmuş olabilir ve $BKİ$ yüksek olan grupta hastalık prognozunun daha kötü seyredeceği tahmin edilebilir.

5.5. Bireylerde Çalışılan Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Obezite birçok kanserin gelişiminde güçlü bir risk faktörüdür. Kolorektal kanser gelişiminde de obezitenin etkisi ile ilişkili olarak birçok mekanizma önerilmiştir. Bunlar: obezite ile uyarılmış insülin direncinin kolonositlerde mitojenik etki yaratması ve oksidatif stresi artırması [272], obezite ile uyarılmış inflamasyon ve IGF-1 düzeyinde artış [273] ve obezitenin adipokinlerin salınımını etkilemesidir [274]. Özellikle bu adipokinlerden biri olan leptinin öncelikli görevi vücut yağ dokusunun kontrolü olmakla birlikte aynı zamanda obezite ile birlikte leptin düzeyinde artış kolon epitel hücrelerinde IL-6 üretimini artırarak [275] hücresel proliferasyonun uyarılmasına ve apoptozisin önlenmesine de neden olabilmektedir [276]. Tam tersi adiponektin normalde antiinflamatuvar etki göstermekte ve angiogenezi inhibe etmektedir. Ancak obezite faktörüne bağlı olarak adiponektin düzeyinde azalma hiperinsülinemi ve IGF-1 düzeyinde artışa neden olarak hücresel proliferasyonu

artırabilir ve apoptozisi inhibe edebilir [277]. Yapılan çalışmalarda da kolorektal kanserli bireylerde serum adiponektin düzeylerinin azalmış [33, 34, 36, 38, 39, 277-281]; leptin düzeylerinin artmış olduğu bulunmuştur [40, 42]. Ayrıca normal vücut ağırlığına sahip kolorektal kanserli bireyler ile karşılaştırıldığında fazla kilolu/obez kolorektal kanserli bireylerde serum adiponektin düzeyinde %23,5 azalmanın; leptin düzeyinde ise %57,7 artışın olduğu bildirilmiştir [282]. Bu çalışmada da literatür ile uyumlu olarak normal BKİ'ne sahip vaka grubunda kontrol grubuna göre adiponektin seviyesi anlamlı olarak daha düşük ($p<0,001$); normal ve yüksek BKİ'ne sahip vaka grubunda kontrol grubuna göre ise leptin seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,001$) (Çizelge 4.11). Ayrıca kontrol grubunda normal BKİ'ye sahip bireylere göre hafif şişman/obez bireylerde adiponektin düzeyi anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$) (Çizelge 4.10). Yüksek BKİ'ne sahip vaka ve kontrol grupları arasında veya vaka alt grupları arasında adiponektin düzeyleri açısından farklılığın bulunamamasının nedeni özellikle yüksek BKİ grubunda hastalığa bağlı ağırlık kayıpları nedeniyle adiponektin düzeyinde artış olabilir. Çünkü ağırlık kaybı adiponektin düzeyini artırabilmektedir [283].

Lipit peroksidasyonu son ürünlerinden biri 4-Hidroksinoneal (4-HNE)'dir. 4-Hidroksinoneal, araşidonik asit veya linoleik asit gibi uzun zincirli yağ asitlerinin peroksidasyonu yoluyla oluşan bir bileşiktir. Oluşan 4-HNE'nin sistein, lizin, histidin gibi aminoasitlerle reaksiyona girerek proteinlerle veya DNA ile stabil özellikte bileşik oluşturma yeteneği vardır [69]. Aynı zamanda yarılanma ömürleri kısa ve etkileri lokal olan ROS'ların aksine 4-HNE daha reaktiftir ve yarılanma ömrü daha yüksektir. Bu nedenle yüksek konsantrasyonlardaki 4-HNE birçok hücre için sitotoksik ve genotoksik etkiye sahiptir [70]. Bununla ilgili olarak gerçekleştirilen çalışmada da, kolorektal kanserli bireylerde lipit peroksidasyonunu yansıtan 4-HNE seviyesi anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir [64]. Bu çalışmada da literatürdeki çalışma ile uyumlu olarak özellikle yüksek BKİ'ne sahip vaka grubunda 4-HNE seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,004$) (Çizelge 4.11).

Kolorektal kanser gelişiminde altta yatan nedenlerden biri de oksidatif strese artıştır. Oksidatif strese artış ile üretilen ROS'lar hücre membran lipitleri ile kolaylıkla reaksiyona girerek membran geçirgenliğini etkilemekte, DNA hasarına ve genomik instabiliteye neden olabilmekte ve proteinler üzerinde oksidatif modifikasyonlar oluşturarak enzim aktivitelerini olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle ROS'ların aşırı üretimi nekrozun uyarılması ve

DNA hasarı ile ilişkilidir ve kolorektal kanser gelişiminde rol oynayabilir [59]. Kolorektal kanser ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar incelendiğinde bu değerlendirme doğrudan total oksidan durumu veya antioksidan enzim düzeylerini saptama yoluyla yapılır. Doğrudan total oksidan ve antioksidan durumu inceleyen bir çalışmanın sonucuna göre kontrol grubuna kıyasla kolorektal kanserli bireylerde plazma total oksidan durum ve oksidatif stres indeksi anlamlı olarak artarken; total antioksidan kapasite anlamlı olarak azalmıştır [63]. Antioksidan enzim düzeylerini inceleyen çalışmalarda ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kolorektal kanser tanılı bireylerde süperoksit dismutaz anlamlı olarak artmış; katalazın da anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir [64-66]. Başka bir çalışmada ise kolorektal kanserli dokudan alınan örneklerde normal dokuya göre glutatyon peroksidaz aktivitesinde %50 artışa rastlanmıştır [67]. Ancak süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzim aktivitelerinin kontrol grubuna göre kolorektal kanserli bireylerde azaldığını gösteren bir çalışma da bulunmaktadır [62]. Bu çalışmada da vaka grubunda kontrol grubuna göre total oksidan durum anlamlı olarak daha yüksek ($p<0,05$); total antioksidan durum ise daha düşüktür. Ancak total antioksidan durum için anlamlılık yalnızca yüksek BKİ'ne sahip gruplar arasında mevcuttur ($p=0,001$). Diğer antioksidan enzim düzeyleri açısından incelendiğinde ise vaka ve kontrol grupları arasında herhangi bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Ancak SOD düzeyi vaka grubunun yüksek BKİ'ne sahip bireylerinde normal BKİ'ne sahip bireylerinde göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,009$) (Çizelge 4.10). Normalde BKİ'ndeki artış ile birlikte antioksidan enzim düzeylerinde azalma beklenirken; bu bireylerde SOD seviyesinin daha yüksek olmasının nedeni diyet toplam antioksidan kapasitelerinin anlamlı olarak daha yüksek olması ile ilişkili olabilir ($p=0,020$) (Çizelge 4.18).

Kolorektal kanserde oksidatif stresin değerlendirilmesinde önemli olan belirteçlerden biri de DNA hasarıdır. Yapılan çalışmalarda bu DNA hasarının saptanmasında 8-hidroksi-2-deoksiguanosin (8-OHdG) veya 8-okso-7,8-dihidro-2'-deoksiguanosin (8-oxodG) gibi okside olmuş nükleosidi yansıtan biyogöstergeler kullanılmakta olup gerçekleştirilen bir çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre lökosit DNA'sında 8-oxodG seviyesi kolorektal adenom ve kanser tanılı bireylerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [61]. Başka bir çalışmada ise, kontrol grubuna göre kolorektal kanser tanılı bireylerde serum 8-OHdG seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [62]. Ayrıca kolorektal kanserli bireylerde kontrol grubuna göre idrar 8-OHdG seviyesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu belirten bir çalışma da mevcuttur [284]. Bu çalışmada ise DNA hasarı serum 8-

OHdG seviyesi ile belirlenmiştir ve bu biyogösterge yüksek BKİ'ne sahip vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$) (Çizelge 4.11). Ayrıca vaka alt grupları ele alındığında yüksek BKİ'ye sahip grupta normal BKİ'ye sahip olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$) (Çizelge 4.10).

İnflamatuvar durum, sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, proteazlar ve ROS'ların salınımı ile karakterize olup; bunlar lökositlerin takviyesinde ve endotelial hücrelerin ve fibroblastların uyarılmasında önemlidir. Ancak kronik inflamasyon boyunca salınan bu bileşenlerin DNA hasarına neden olabileceği veya hücre yaşam döngüsünü değiştirebileceği ve karsinogenez ile sonuçlanabileceği bildirilmektedir [6]. İnflamatuvar durumun gelişiminden sorumlu olan tümör nekroz faktör (TNF) ve IL-6 kolorektal kanser gelişiminde rol oynadığı düşünülen temel sitokinlerdir. Ancak son zamanlarda benzer biyokimyasal fonksiyonlara sahip interlökin-11 (IL-11), interlökin-17 (IL-17), interlökin-21 (IL-21), interlökin-22 (IL-22) ve interlökin-23 (IL-23)'ün de kolorektal kanser gelişiminde etkisi olduğu düşünülmektedir [48, 49]. Bununla ilgili olarak gerçekleştirilen çalışmalarda kolorektal kanserli bireylerde IL-17 seviyesinin yükseldiği bulunmuştur [285, 286]. Ayrıca IL-17'nin kolorektal kanser hücrelerinin migrasyonunun teşvik edilerek hastalığın prognozunun olumsuz yönde etkilediği [51, 52] ve kanser hücrelerinde VEGF üretimini teşvik ederek anjiogenezi güçlendirdiği de bilinmektedir [53]. Benzer şekilde kolorektal kanserli bireylerde serum IL-23 düzeyinin artmış olduğu bildirilmiştir [287]. Ayrıca çalışmalarda kolorektal kanserde artmış IL-23 ve IL-23 reseptörlerinin kötü hastalık prognozu oluşumuyla ilişkili olduğu da belirtilmektedir [288-291]. Bu çalışmada da BKİ'ne göre normal olarak sınıflandırılmış vaka grubunda kontrol grubuna göre serum IL-17 düzeyi anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,001$). İnterlökin-23 açısından incelendiğinde ise literatür ile benzer şekilde vaka grubunda kontrol grubuna göre serum IL-23 seviyesi daha yüksektir. Ancak anlamlılık yalnızca yüksek BKİ'ne sahip gruplar arasında mevcuttur ($p=0,001$) (Çizelge 4.11). Ayrıca vaka grubunun normal BKİ'ne sahip bireylerinde yüksek BKİ'ne sahip bireylerine göre serum IL-3 düzeyi anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$) (Çizelge 4.10). Bu durum artmış adipoz dokunun inflamasyon üzerindeki etkisini kanıtlar niteliktedir.

5.6. Bireylerin Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Dünya Kanser Araştırma Fonu/Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü tarafından fiziksel aktivite ve kolorektal kanser riskinde azalma arasındaki ilişkiyi gösteren epidemiyolojik kanıtlar yeterli veya tatmin edici olarak sınıflandırılmıştır [254]. Fiziksel aktivitenin kolorektal kanser üzerindeki olumlu etkisi fiziksel aktivitenin adipoz doku üzerindeki etkisinden kaynaklanmaktadır. Adipoz doku fonksiyonel olarak endokrin bir organ gibi işlev görmektedir. Fiziksel aktivite ile birlikte insülin duyarlılığında artış veya leptin, östrojen gibi hormonların regülasyonu kolorektal kanser oluşum riskini azaltmaktadır [292]. Ayrıca fiziksel aktivite, gastrointestinal transit zamanını kısaltarak, immün fonksiyonları geliştirerek, safra asitleri salınımını veya serum kolesterol seviyesini regüle ederek [293] ve/veya visseral yağ dokusu ve kolon mukozasında prostoglandin E2 düzeyinde azalmaya neden olarak [93] kolorektal kanser oluşumunu engellemektedir.

Fiziksel aktivite ve kolorektal kanser riski arasındaki ilişkiyi inceleyen bir metaanaliz çalışmasında, fiziksel olarak aktif bireylerde olmayanlara göre kolorektal kanser riskinde %22 azalma bildirilmiştir. Ayrıca hem tanı öncesi hem tanı sonrası için fiziksel olarak daha aktif bireylerde kolorektal kanser prognozu ve mortalitesinde iyileşme gözlenmiştir [94]. Bu metaanaliz çalışması sonuçlarına benzer şekilde başka bir çalışmada da, fiziksel olarak aktif bireylerde sedanter yaşama sahip olanlara göre kolorektal kanser riski %24 daha az bulunmuştur [96]. Beden kütle indeksi yüksek veya ailede kanser öyküsü mevcut olan yüksek riskli gruplarda fiziksel aktivitenin kolorektal kanser riski üzerine etkisini inceleyen bir metaanaliz çalışmasının sonucuna göre anlamlı olmasa da yüksek beden kütle indeksine sahip grupta fiziksel aktivitenin kolorektal kanser riskini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Ailesel öykü ise fiziksel aktivite ve kolorektal kanser riski arasındaki ilişkiyi değiştirmemektedir. Bu metaanaliz sonucunda, yüksek riskli gruplarda fiziksel aktivitenin bir kanser önleme stratejisi olarak kullanılabileceği de belirtilmiştir [293]. Fiziksel aktivitenin kolorektal kanser riski üzerindeki olumlu etkileri kadar tanı sonrasında hastalık prognozu üzerine de olumlu etkileri vardır. Yapılan çalışmalarda fiziksel olarak aktif olan kolorektal kanserli bireylerde olmayanlara göre yaşam kalitesinin daha iyi olduğu [294] ve fiziksel aktivitenin prediyagnostik veya postdiagnostik dönemde kolorektal kanser mortalitesi ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir [295]. Ayrıca orta-yüksek derecede fiziksel aktivitede olduğu kadar hafif fiziksel aktivite de yaşam kalitesi üzerine olumlu etkilere sahiptir [294]. Bu çalışmada IPAQ sonuçlarına göre fiziksel olarak inaktif bireylerin sayısı

kontrol grubuna göre daha fazladır (sırasıyla %77,5 ve %62,5). Ancak vaka ve kontrol grubundaki bireyler arasında fiziksel aktivite düzeyi açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.12).

5.7. Bireylerin Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi

Beslenme ile ilişkili faktörler ve diyet, tümör oluşumunda ve progresyonunda pro veya antitümör faktörler olarak kabul edilmektedir. Özellikle kolorektal kanser açısından ele alındığında beslenme ve diyetel faktörler dünyadaki kolorektal kanser insidansının %30-50'sinin açıklanmasında yardımcıdır [296]. Bu çalışmada üç günlük besin tüketim kaydı kullanılarak bireylerin diyetle aldıkları ortalama enerji, makro ve mikro besin öğeleri hesaplanmıştır. Enerji açısından ele alındığında literatürde diyetle toplam enerji alımında artışın kolorektal kanser riskini artırdığını gösteren çalışmaların yanında [297-299]; vaka ve kontrol grupları arasında toplam enerji alımı açısından anlamlı fark bulamayan çalışmalar da vardır [300, 301]. Dünya Kanser Araştırma Fonu ve Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü'nün raporuna göre de, toplam enerji alımının kolorektal kanser riski ile basit bir ilişkisi olmadığını, ancak bunun fiziksel aktivite gibi diğer faktörlere bağlı olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, diyetteki karbonhidrat, kolesterol ve protein için de geçerlidir [254]. Bu çalışmada da literatürden farklı olarak kontrol grubundaki bireylerin ortalama enerji alımı vaka grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,001$) (Çizelge 4.13). Bu durumun nedeni vaka grubundaki bireylerin hastalık nedeniyle besin tüketimlerinin azalması olabileceği gibi; kontrol grubundaki bireylerin sosyoekonomik düzeylerinin daha iyi ve dışarda yemek yeme sıklıklarının daha fazla olmasına bağlı olarak enerji yoğunluğu daha yüksek besinleri tüketmeleri olabilir.

Diyetle karbonhidrat alımı glisemik yanıtı ve insülin salınımını etkileyen önemli bir bileşendir [302]. Bu nedenle yüksek karbonhidrat alımı diyetin glisemik yükünü, insülin salınımı ve IGF-1 üretimini artırarak kolorektal kanser gelişimine neden olabilir [299]. Bununla ilgili olarak on yedi çalışmanın incelendiği bir metaanalizde, özellikle erkek bireylerde yüksek karbonhidrat alımı kolorektal kanser riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur [303]. Benzer şekilde diyetle karbonhidrat alımı ile kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen bir vaka-kontrol çalışmasında da, diyetteki karbonhidrat miktarının artmasının kolorektal kanser için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir [299]. Ancak Çin'de gerçekleştirilen bir vaka-kontrol çalışmasında toplam karbonhidrat alımı ile

kolorektal kanser arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken [304]; başka bir vaka-kontrol çalışmasında diyetteki karbonhidrat miktarı ve kolorektal kanser riski arasında negatif ilişki bulunmuştur [297]. Bu çalışmada ise karbonhidratın enerjiye katkı yüzdesi için anlamlı fark bulunamasa da kontrol grubunda vaka grubuna göre diyetle ortalama karbonhidrat alımı anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$) (Çizelge 4.13). Bu durum kontrol grubundaki bireylerin vaka grubundaki bireylere göre tahıl, meyve ve sebze tüketimlerinin anlamlı olarak daha yüksek olması ile de ilişkilidir ($p<0,05$) (Çizelge 4.17). Ancak her iki grup içinde DRI ve TÜBER karşılama durumuna göre diyetle karbonhidrat alımı fazla olarak nitelendirilmektedir (Çizelge 4.15 ve Çizelge 4.16). Bu durum vaka grubundaki bireylerde kolorektal kanser gelişimi için risk faktörlerinden birini açıklayabilir ve bu bireylerde hastalık prognozunu olumsuz etkileyebilir. Kontrol grubundaki bireyler için ise kolorektal kanser gelişimini tetikleyici bir faktör olduğu düşünülebilir.

Diyetle protein alımı ve kolorektal kanser riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları da diyetle enerji ve karbonhidrat alımında olduğu gibi çelişkilidir [297, 299, 305, 306]. Hayvansal protein alımı ve kolorektal kanser riski arasındaki ilişkiyi inceleyen 3 prospektif kohort çalışmanın ayrı olarak analiz edildiği bir metaanalizde, hayvansal kaynaklı protein veya etten gelen proteinin kolorektal kanser ile ilişkili olmadığı bulunmuştur [305]. Ancak yüksek protein alımının ve enerjinin proteinden gelen oranının fazla olmasının daha düşük kolorektal kanser riski ile ilişkili olduğunu gösteren [306] veya protein alımında artışın kolorektal kanser riskinde artışa neden olduğunu bildiren (OR: 3,62 %95CI: 1,63-8,05) [299] çalışmalar da vardır. Bu çalışmada da, kontrol grubunda vaka grubuna göre diyetle protein alımı ve bitkisel protein alımı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,004$ ve $p<0,001$) (Çizelge 4.13). Diyetle protein alımının kontrol grubunda daha fazla olmasının nedeni kontrol grubundaki bireylerin vaka grubuna göre aradaki fark anlamlı olmasa da, kırmızı et ve tavuk tüketim miktarlarının daha fazla olmasıdır. Bitkisel protein alımındaki yüksekliğin nedeni ise kontrol grubunda vaka grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tahıl grubu tüketimi olabilir (Çizelge 4.17).

Yüksek yağlı diyetler, safra asit sekresyonunu artırabilmekte ve safra asitleri bağırsak bakterileri tarafından kolorektal kanser oluşumuna neden olabilen deoksikolik asite metabolize edilebilmekte veya bağırsak mikrobiyal kompozisyonunda önemli değişikliklere neden olarak bağırsak tümörögenezinde rol oynayan immun ve inflamatuvar süreçler üzerinde etkili olabilmektedir [106]. Ayrıca diyetle toplam yağ alımında artış

hiperinsülinemi ve insülin direncine neden olarak kolorektal kanser riskini artırabilmektedir [307]. Ancak diyetle yağ alımı ve kolorektal kanser riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sonuçları çelişkilidir [105, 106, 297, 299, 306]. Örneklemi büyük bir vaka kontrol çalışmasının sonucuna göre enerjinin yağdan gelen oranında artış kolorektal kanser riskini 2 kat; doymuş yağ asitlerinin alımında artış kolorektal kanser riskini 5 kat artırabilmektedir ($p<0,05$) [299]. Bunun yanında diyetle toplam yağ alımı ve yağ türleri ile kolorektal kanser arasında ilişki bulamayan çalışmalar da mevcuttur [105, 106, 297, 306]. Bu çalışmada da, vaka ve kontrol grupları arasında toplam yağ, doymuş yağ ve tekli doymamış yağ asitlerinin ortalama alım miktarları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamışken; kontrol grubunda vaka grubuna göre çoklu doymamış yağ asitlerinin alımı daha fazladır ($p=0,040$) (Çizelge 4.13). Bu durum kontrol grubundaki bireylerin vaka grubundaki bireylere göre sebzeleri veya yumurtayı pişirirken kızartma yöntemini daha fazla tercih etmeleri ile ilişkili olabilir (Çizelge 4.7).

Kolorektal kanser ile ilişkili olarak ele alınması gereken konulardan biri de diyet posasıdır. Diyet posası; sağlıklı mikrobiyota oluşumunu destekleyerek, kanserojen maddelerin bağırsaklar ile temas süresini azaltarak veya fermentasyonu sonucu oluşan kısa zincirli yağ asitleri ile hem kanser hücrelerinin gelişimini hem de proinflamatuvar sitokinlerin salınımını engelleyerek kolorektal kansere karşı koruyucu rol oynamaktadır [120]. Kolorektal kanser ve diyet posası arasındaki ilişkiyi inceleyen ve çoğunluğunu metaanalizlerin oluşturduğu birçok çalışmada diyet posasının kolorektal kansere karşı koruyucu rol oynadığı sonucuna ulaşılmıştır [114-117, 308, 309]. Ayrıca kolorektal kanser ile toplam diyet posası arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların yanı sıra özellikle tahıldan sağlanan diyet posasının kolorektal kanserden korunmada daha önemli olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [118, 119]. Diyet posasının kolorektal kanser riski üzerindeki olumlu etkileri yanında, tanı sonrasında posa alımındaki artışın daha düşük mortalite ile ilişkili olduğu ve ek 5 g/gün posa alımının kolorektal kansere bağlı mortalitede %18 azalma ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir ($p=0,002$) [310]. Bu çalışmada da literatürdeki çalışmalar ile uyumlu olarak vaka grubunda kontrol grubuna göre posa alımı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,001$) (Çizelge 4.13). Bu durum vaka grubundaki bireylerin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük meyve, sebze ve tahıl grubu besinleri tüketmeleri ile ilişkilidir ($p<0,05$) (çizelge 4.17). Ayrıca DRI'ya göre vaka grubundaki bireylerin %72,5'inin günlük posa gereksinimlerini karşılama durumu yetersiz olarak sayılabilirken ($p=0,013$) (Çizelge 4.15); TÜBER'e göre vaka ve kontrol grubundaki

bireylerin büyük çoğunluğunun günlük posa gereksinimlerini yeterli düzeyde karşıladıkları görülmektedir; ancak kontrol grubundaki bireylerin karşılama yüzdesi vaka grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,013$) (Çizelge 4.16).

Antioksidan besin ögeleri reaktif oksijen türlerinin yakalanmasında ve inflamasyon, hücre proliferasyonu, genlerde mutasyon oluşumu ve DNA hasarı gibi karsinogenezi başlatan süreçlerden sorumlu oksidatif strese karşı hücrelerin korunmasında görev almaktadır [60]. Ancak antioksidan besin ögeleri ve kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sonuçları genel olarak çelişkilidir. Yapılan bir çalışmada C vitamini, E vitamini, β -karoten ve selenyum gibi besin ögelerinin yüksek miktarda (besinlerden gelen + supleman ile) alımı daha düşük kolorektal kanser riski ile ilişkili bulunmuştur [121]. Benzer şekilde bir vaka-kontrol çalışmasının sonucuna göre de diyetle E ve C vitaminlerinin alım miktarının artırılmasının kolon ve rektum kanserine karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir [311]. Ancak antioksidanların kolorektal kanser üzerindeki etkisini değerlendiren bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında antioksidanların (A,C,E vitamini, beta karoten ve selenyum) tek başına veya kombinasyon halinde kolorektal kanserden korunmada etkisinin olmadığı gösterilmiştir [123]. Bu çalışmada da antioksidan özellikte olan karoten, E vitamini ve C vitamini ortalama alım miktarları vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.14). Bu durum vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük düzeyde meyve ve sebze tüketimi ile de ilişkilendirilebilir ($p<0,05$) (Çizelge 4.17). Ayrıca E vitamini açısından incelendiğinde kontrol grubunda vaka grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek çoklu doymamış yağ asitleri tüketiminin olması (Çizelge 4.13) bitkisel yağların E vitamini içeriği nedeniyle kontrol grubunda daha yüksek E vitamini alımını açıklamaktadır.

Tek karbon metabolizmasında, folat ve metiyonin metil gruplarının en büyük kaynağı iken; riboflavin, B₆ ve B₁₂ vitaminleri ise tek karbon metabolizması için önemli kofaktörlerdir ve metil gruplarının biyoyararlılığının düzenlenmesinde görev alırlar. Tek karbon metabolizmasının herhangi bir aşamasında oluşan aksaklık; DNA replikasyonu, DNA onarımı ve gen ekspresyonunda bozulma gibi her biri karsinogenezi uyaran değişimler oluşturabilmektedir [151]. Bu nedenle B₂, B₆, B₁₂ vitamini, folik asit ve metiyonin kolorektal kanser gelişiminde rol oynayabilmektedir. Bu vitaminlerin kolorektal kanser ile ilişkisini inceleyen yedi prospektif kohort çalışmanın analizine göre kolorektal kanser ile tiamin, riboflavin, B₆ vitamini ve folik asit arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır

[312]. Folik asit açısından incelendiğinde folat alım seviyesi ve kolorektal kanser insidansı arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir meta-analizin sonucuna göre yüksek folik asit alım düzeylerinin kolorektal kanser riskinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [152]. Başka bir meta-analizin sonucuna göre ise folik asit suplemantasyonu ve kolorektal kanser arasında ilişki bulunamazken; toplam folik asit alımının kolorektal kanser riskinde anlamlı bir azalma oluşturduğu bildirilmiştir [153]. Dünya Kanser Araştırma Fonu ve Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü ortak bildirisinde ise besinlerdeki folik asidin kolorektal kanser riskini azalttığı yönündeki kanıtların sınırlı olduğu belirtilmektedir [254].

Diyetle B₆ vitamini ve kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma sonuçları da çelişkilidir [159, 313]. Altı vaka-kontrol çalışmasının analiz edildiği bir derlemeye göre diyetle düşük B₆ vitamini alımında yüksek alım düzeyine göre kolorektal kanser için rölatif risk 0,67 bulunmuştur [313]. Dokuz kohort çalışmanın analiz edildiği bir metanalize göre ise vitamin B₆ alımı ile kolorektal kanser arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [159]. Riboflavin alımı ve kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen iki metanaliz çalışmasının sonucuna göre ise diyetle riboflavin alımı ve kolorektal kanser arasında negatif ilişki bulunmuştur [60, 314]. Ayrıca riboflavin alımındaki 5 mg/gün artışın kolorektal kanser riskinde %10 azalmaya neden olduğu da bildirilmiştir [314]. Vitamin B₁₂ ile kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen bir metanalizin sonucuna göre toplam B₁₂ alımı ile kolorektal kanser arasında anlamlı bir ilişki bulunamamışken; diyetle B₁₂ vitamini alımı ile kolorektal kanser riski arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur [315]. Başka bir çalışmanın sonucuna göre ise diyetle B₁₂ vitamini alımı ve kolorektal kanser arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [312]. Bu çalışmada da vaka grubunda kontrol grubuna göre diyetle B grubu vitaminlerin (tiamin, riboflavin, niasin, pantetonik asit, B₆ vitamini ve folik asit) alımı anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,05$) (Çizelge 4.14). Ayrıca DRI ve TÜBER'e göre vaka grubundaki bireylerin büyük çoğunluğunda günlük tiamin, niasin ve folik asit gereksinimini karşılama durumu yetersiz olarak sınıflandırılmaktadır (Çizelge 4.15 ve Çizelge 4.16). Bu durum vaka grubunda hastalık oluşumunda etkili olan faktörlerden birinin tek karbon metabolizmasında yer alan bazı vitaminlerin yetersizliği olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca kontrol grubunda da DRI ve TÜBER'e göre folik asit gereksinimini karşılama durumu yetersiz olarak sınıflandırılmaktadır (Çizelge 4.15 ve Çizelge 4.16).

Dünya Kanser Araştırma Fonu ve Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü'nün 2011 raporunda da, kalsiyum ve kolorektal kanser arasında anlamlı ters ilişki belirtilmiş ve en yüksek ile en düşük kalsiyum alım kategorileri arasında %20-30'luk bir risk azalması bildirilmiştir [128]. Kolorektal kanser ve kalsiyum arasında ilişkiyi değerlendiren bir meta-analizin sonucuna göre toplam kalsiyum alımı için her 300 mg/gün artan alımın kolorektal kanser riskinde %8 azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. [149]. Benzer şekilde farklı iki çalışmanın sonucuna göre de diyetel kalsiyum kolorektal kanser riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur [316, 317]. Bu çalışmada ise kontrol grubunda vaka grubuna göre diyetle kalsiyum alımı daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark anlamlı bulunamamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.14). Kontrol grubunda kalsiyum alımı daha fazla olmasına rağmen hem vaka hem kontrol grubunda DRI ve TÜBER'e göre kalsiyum gereksinimini karşılama durumu bireylerin yaklaşık %80'inde yetersizdir (Çizelge 4.15 ve Çizelge 4.16). Bu durum hem vaka hem de kontrol grubunda özellikle süt ve yoğurt için ortalama tüketim miktarlarının düşük olması ile açıklanabilir (Çizelge 4.17).

Magnezyum vücuttaki birçok biyokimyasal reaksiyonun düzenlenmesinde anahtar minerallerden biridir. Önemli fonksiyonel işlevleri nedenli magnezyum eksikliği oksidatif stres ve kronik inflamasyona yatkınlığı artırabilmekte, endotel disfonksiyona neden olabilmekte ve kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve invazyonunu artırarak kolorektal kansere neden olabilmektedir. Diyetle magnezyum alımı ve kolorektal kanser riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir analitik kohort çalışmanın sonucuna göre diyetle magnezyum alımı ve kolorektal kanser arasında negatif ilişki bulunmuştur [318]. Başka bir metaanalizin sonucuna göre de benzer şekilde diyetle magnezyum alımı ile kolorektal kanser riski arasında negatif ilişki bildirilmiştir [319]. Bu çalışmada da literatür ile uyumlu olarak vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük magnezyum alımı söz konusudur ($p=0,006$) (Çizelge 4.14). Ancak DRI'ya göre hem vaka hem kontrol grubundaki bireylerin günlük magnezyum gereksinimlerini karşılama durumları bireylerin büyük çoğunluğunda yetersizdir (Çizelge 4.15). TÜBER'e göre ise vaka grubundaki bireylerin %72,5'i günlük magnezyum gereksinimlerini yeterli düzeyde karşılayamıyorken; kontrol grubundaki bireylerin %50'sinin alım düzeyi yeterlidir ($p=0,039$) (Çizelge 4.16).

Demir; oksijen taşınımı, oksidatif fosforilasyon, DNA sentezi ve hücre büyümesi gibi birçok biyolojik süreçte yer alan vital minerallerden biridir. Ancak demir yetersizliğinin

sağlık için önemi fazla olduğu kadar; demirin fazla alınması da dokularda oksidatif stresin artmasına ve fenton reaksiyonları ile lipid, protein ve DNA hasarının oluşmasına neden olabilir [320]. Protein ve DNA hasarı genomik instabilite, kromozomal düzensizlikler birçok gende mutasyonun oluşmasına neden olarak kolorektal kanser oluşumunu başlatabilir. Ayrıca demirin fazla alınması ile birlikte uyarılan inflamasyon da karsinogenezin başlatılmasından sorumludur [321]. Aşırı demir alımının kolorektal kanser oluşumunda risk faktörü olmasının aksine; çinko, antioksidan özellikte ve insülin duyarlılığını artırıcı etkisi nedeniyle [322] kolorektal kansere karşı koruyucu olabilir. Bununla ilgili olarak gerçekleştirilen bir metaanaliz çalışmasının sonucuna göre hem demir alımı ile kolorektal kanser arasında anlamlı pozitif ilişki; çinko alımı ile kolorektal kanser arasından anlamlı negatif ilişki bulunmuştur [323]. Benzer şekilde başka bir metaanaliz çalışmada da demir alımı ile kolorektal kanser riski arasında pozitif ilişki bulunmuştur [319]. Başka bir prospektif çalışmanın sonucuna göre ise diyetle demir ve çinko alımı ile kolorektal kanser riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamamışken; yalnızca kadınlarda diyetle çinko alımı ve rektal kanser riski arasında anlamlı negatif ilişki bildirilmiştir [324]. Popülasyon bazlı bir vaka kontrol çalışmasının sonucuna göre de diyetle demir ve çinko alımının sol tutulumlu kolorektal kanser için koruyucu olduğu bildirilmiştir [325]. Bu çalışmada da diyetle demir ve çinko alımı kontrol grubunda vaka grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$) (Çizelge 4.14). Çinkonun antioksidan özelliği nedeniyle kontrol grubunda koruyucu rol oynadığı söylenebilirken; demir için özellikle kontrol grubunda DRI'ya göre gereksinimi karşılama durumu bireylerin %75'inde fazla olarak değerlendirilmiştir (Çizelge 4.15) ve bu durum oksidatif stres ve inflamasyon için risk faktörüdür.

Diyetle fosfor alımının kolorektal kansere karşı koruyucu rol oynaması ile ilişkili olarak yapılan çalışmaların sayısı yetersiz ve koruyucu mekanizması tam olarak bilinmese de diyetle fosfor alımının kolorektal kansere karşı koruyucu rol oynayabileceği ile ilgili çalışmalar mevcuttur [325, 326]. Diyetle potasyum alımı ve kolorektal kanser arasındaki ilişki incelendiğinde ise herhangi anlamlı bir ilişkinin bulunamadığı çalışmalar yanında [312, 325] diyetle potasyum alımının kolorektal kansere karşı koruyucu olabileceğini belirten bir çalışma da mevcuttur [319]. Bu çalışmada da kontrol grubunda vaka grubuna göre diyetle potasyum ve fosfor alımı anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$) (Çizelge 4.14). Hatta fosfor için özellikle TÜBER'e göre gereksinimi karşılama durumu olgu ve kontrol grubundaki bireylerin büyük çoğunluğunda fazla olarak nitelendirilebilir (Çizelge

4.16). Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin diyetle kalsiyum gereksinimlerini karşılama durumları yetersizken; kalsiyumla benzer kaynaklara sahip fosfor gereksinimlerini karşılama durumlarının fazla olmasının nedeni ise fosfor içeriği fazla olup kalsiyum içeriği olmayan gazlı içecekleri [327] tercih etmeleri olabilir.

Meyve ve sebzeler, içerdikleri doğal vitamin, mineral, posa ve antioksidanlar nedeniyle kolorektal kanserden korunmada yardımcı olabilir [328]. Ancak Dünya Kanser Araştırma Fonu ve Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü tarafından yayınlanan bildiriye göre meyve ve sebzelerin kolorektal kansere karşı koruyucu rol oynadığına dair kanıtlar sınırlıdır [254]. Ancak yapılan çalışmalarda genel olarak meyve ve sebze tüketimindeki artışın kolorektal kanser riskini azalttığı sonucuna ulaşılmıştır [329-331]. Hatta meyve ve sebzelerin koruyucu rolü yüksek işlenmiş et tüketimi olan bireylerde anlamlılığa ulaşmaktadır. Bu nedenle özellikle işlenmiş et ürünlerinin zararlı etkilerini azaltmada yararlı olabilir [331]. Bu çalışmada da kontrol grubunda vaka grubuna göre meyve ve sebze tüketimi anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$) (Çizelge 4.17).

5.8. Diyet Toplam Antioksidan Kapasitesinin Değerlendirilmesi

Antioksidanlar, oksidasyona etkilerinden dolayı potansiyel koruyucu ajanlardır. Normalde moleküllerin oksidasyonu serbest radikallerin üretimine neden olur ve serbest radikaller aslında birçok biyolojik süreç için gereklidir. Ancak serbest radikallerin oldukça reaktif bileşenler olması aynı zamanda birçok hastalık ve kanserin altta yatan nedeni olan oksidatif stres oluşturmalarına da neden olabilir [123]. Antioksidan besin ögeleri serbest radikallerin yakalanmasında ve inflamasyon, hücre proliferasyonu, genlerde mutasyon oluşumu ve DNA hasarı gibi karsinogenezi başlatan süreçlerden sorumlu oksidatif strese karşı hücrelerin korunmasında görev almaktadır [60]. Ancak burada oksidatif strese karşı koruyucu rol oynayan antioksidan besin ögelerini tek tek değerlendirmek yerine diyetteki antioksidanların toplu olarak değerlendirilmesi daha önemlidir. Çünkü oksidatif stresi azaltarak karsinogeneze karşı koruyucu rol oynamada antioksidanlar sinerjistik olarak etki gösterebilir [124]. Bununla ilgili olarak gerçekleştirilen bir prospektif kohort çalışmanın sonucuna göre diyet toplam antioksidan kapasitesi kolorektal veya kolon kanseri ile ilişkili bulunamamışken; rektal kanser ile negatif ilişki bulunmuştur [124]. Başka bir çalışmada da, benzer şekilde diyet toplam antioksidan kapasitesi ile kolorektal kanser insidansı arasında anlamlı ilişki bulunmazken; en yüksek diyet toplam antioksidan kapasitesinin

olduğu kategoride kolon kanseri gelişme riski anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (HR:0.63; %95CI: 0.44–0.89, $p=0.008$) [125]. İtalya’da gerçekleştirilen örneklemi büyük bir vaka-kontrol çalışmasının sonucuna göre ise diyet toplam antioksidan kapasitesi ile kolorektal kanser riski arasında negatif ilişki bildirilmiştir [122]. Bu çalışmada da diyet toplam antioksidan kapasitesi besin tüketim sıklığı ve besin tüketim kaydından hesaplanmıştır. Besin tüketim sıklığından ve besin tüketim kaydından elde edilen diyet toplam antioksidan kapasitesi için kontrol grubunda vaka grubuna göre değerler daha yüksek iken gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Anlamlı fark yalnızca besin tüketim kaydından elde edilen diyet toplam antioksidan kapasitesi için vaka ve kontrol alt gruplarının kendi içinde karşılaştırılmasıyla bulunmuştur. Bunun nedeni BKİ’si yüksek olan grupların tüketim miktarlarının yüksek olmasına bağlı olarak diyet antioksidan kapasitelerinin artmış olması olabilir. Çünkü fark besin tüketim sıklığından elde edilen diyet antioksidan kapasitesi için anlamlı değildir (Çizelge 4.18). Diyet toplam antioksidan kapasitenin vaka grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olması da oksidatif stres ve inflamasyonun hastalık gelişimi için risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

5.9. Bireylerin Çalışılan Biyokimyasal Parametreleri ile Diğer Değişkenlerin İlişkilendirilmesi

Serum adiponektin düzeyi üzerine etki eden birçok faktör vardır. Bunlardan en önemlisi toplam vücut yağ kütesidir. Vücut yağ kütesinde artış adiponektin düzeyinde azalmaya neden olmaktadır [332]. Benzer şekilde ağırlık kaybı ile birlikte vücut yağ kütesinden de kayıp sağlanacağından; ağırlık kaybı serum adiponektin konsantrasyonunda artış sağlayabilir. Testesteron adiponektin seviyesini azaltmaktadır ve adiponektin düzeyi östrojen ile ters orantılıdır. Bu nedenle kadınlarda vücut yağ kütesi ve dağılımından bağımsız olarak erkeklere göre adiponektin seviyesi daha yüksektir. Veya postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara göre östrojen seviyesine bağlı olarak adiponektin düzeyi yükselebilir. Ayrıca insülin ile adiponektin seviyesi ters orantılıdır. Hiperinsülinemi adiponektin düzeyinde azalmaya neden olabilir [209]. Bu çalışmada da fiziksel aktivite düzeyi ile adiponektin arasında pozitif ilişki bulunmuştur ($r=0,279$; $p=0,012$) (Çizelge 4.19). Fiziksel aktivitenin adiponektin düzeyine olumlu etkisi muhtemelen vücut ağırlık kaybına ve insülin direnci üzerine olan olumlu etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca kontrol grubu için değerlendirildiğinde beden kütle indeksi, bel çevresi, vücut yağ yüzdesi

ve abdominal yağlanma katsayısı ile adiponektin düzeyi arasından anlamlı negatif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Toplam birey sayısı üzerinden değerlendirildiğinde ise yalnızca adiponektin düzeyi ile abdominal yağlanma katsayısı negatif ilişkili bulunmuştur ($r=-0,239$; $p=0,033$) (Çizelge 4.20). Bununla ilgili olarak Japonya’da kolorektal kanserli bireyler üzerinde gerçekleştirilen benzer bir çalışmada da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kolorektal kanserli bireylerde visseral yağ dokularının daha fazla ve adiponektin düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur [279]. Başka bir çalışmada ise kolorektal kanserli bireylerde visseral adipoz dokunun adiponektin düzeyi ile ilişkisi bulunamamıştır [333].

Adiponektin normalde antiinflamatuvar etkiye sahip bir adipokindir. Adiponektinin antiinflamatuvar aksiyonu onun proinflamatuvar sitokinleri baskılaması yoluyla olmaktadır [334]. Bu çalışmada da IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile adiponektin arasında anlamlı negatif ilişkinin bulunması ($p<0,05$) (Çizelge 4.23) adiponektinin antiinflamatuvar etkiye sahip bir adipokin olduğunu kanıtlar niteliktedir. Adiponektinin antiinflamatuvar etki göstermesini sağlayan bir diğer yol IL-10 üretimini artırmasıdır. İnterlökin-10 transkripsiyonu için iki sinyal yolağına gereksinim vardır ve bunlardan biri de NF- κ B sinyal yolağının baskılanmasıdır [334]. Ancak son zamanlarda özellikle inflamasyonla ilgili birçok hastalıkta plazma adiponektin düzeyinde artış bildirilmiştir [335, 336] ve artmış adiponektin düzeyi NF- κ B’yi aktiveleştirerek inflamasyonu artırabilir [337, 338]. Bununla ilgili öne sürülen mekanizma ise inflamatuvar bölgede nötrofil veya monositlerden salınan lökosit elastazın adiponektini globuler adiponektine parçalamasıdır ki bu durum adiponektin düzeyini artırarak ve NF- κ B’yi aktiveleştirerek inflamasyonun artışına katkıda bulunmaktadır [338]. Bu çalışmada da benzer şekilde serum adiponektin düzeyi ile NF- κ B arasında anlamlı pozitif ilişkinin bulunması ($r=0,230$; $p=0,040$) (Çizelge 4.21) son teoriyi destekler niteliktedir.

Adiponektinin antiinflamatuvar etkisi yanında oksidatif stres ve lipit preoksidasyonu üzerinde de olumlu etkileri vardır. Normalde artmış reaktif oksijen türleri hücre membranlarında bulunan uzun zincirli yağ asitleri (PUFA)’nin peroksidasyonuna neden olabilmekte ve oluşan lipit peroksidasyon ürünleri hücre membran bütünlüğünün bozulmasına neden olarak birçok patolojik durumun oluşumuna zemin hazırlamaktadır [68]. Ancak adiponektin, hücrel NADPH oksidaz aktivitesini inhibe etme yoluyla reaktif oksijen türlerinin üretimini baskılayabilmektedir [339]. Bu bilgiler ile uyumlu olarak bu

çalışmada da adiponektin ve toplam oksidan durum arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur ($r=-0,503$; $p<0,001$). Yani adiponektin düzeyi yüksek olan bireylerde oksidatif stresteki artışı yansıtan TOS düzeyi düşüktür. Ayrıca adiponektinin antioksidan enzimlerden biri olan katalaz ile ilişkisi incelendiğinde literatürdeki çalışmalar ile uyumlu olarak [340, 341] bu çalışmada da adiponektin ve katalaz arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($r=0,414$; $p<0,001$). Adiponektinin oksidatif stres üzerine etkisi kadar lipit peroksidasyonu ile de ilişkisi vardır. Kolorektal kanserli bireylerde adiponektin ve lipit peroksidasyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma mevcut olmasa da; özellikle metabolik sendromlu bireylerde ve diyabette bu ilişki incelenmiş ve adiponektin düzeyi ile MDA arasında negatif ilişki bulunmuştur [340, 342-344]. Bu çalışmada ise farklı olarak serum adiponektin düzeyi ile MDA arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($r=0,343$; $p=0,002$). Bunun nedeni daha önce belirtilen inflamatuvar bölgedeki nötrofil veya monositlerden salınan lökosit elastazın adiponektini globuler adiponektine parçalaması ve artan adiponektin düzeyinin inflamasyon ve lipit peroksidasyonu artışını uyarması olabilir [338]. Ayrıca adiponektinin yukarıda bahsedildiği gibi inflamasyon, oksidatif stres ve lipit peroksidasyonuna etkilerinin tamamı göz önünde bulundurulduğunda; DNA hasarına karşı koruyucu rolü de tartışmasızdır. Bu çalışmada da adiponektin düzeyi ile DNA hasarını yansıtan 8-OHdG arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur ($r=-0,238$; $p=0,033$).

Leptin ve oksidatif stres arasındaki ilişki incelendiğinde leptinin doğrudan reaktif oksijen türlerini artırma veya proinflamatuvar sitokinleri artırma yoluyla oksidatif stres üzerine etkisi vardır [345]. Bu çalışmada da serum leptin düzeyi ile TOS arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($r=0,386$; $p<0,001$) (Çizelge 4.21). Kolorektal kanserli bireylerde leptin düzeyi ile TAS arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik yapılmış bir çalışma olmamasına rağmen; tip 2 diyabetli bireylerde yapılan bir çalışmanın sonucuna göre kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyabetli bireylerde leptin seviyesi anlamlı olarak daha yüksek, TAS seviyesi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur [346]. Bu çalışmada da belirtilen çalışma sonuçları ile benzer olarak leptin ile TAS ile anlamlı negatif ilişki bulunmuştur ($r=-0,248$; $p=0,027$) (Çizelge 4.21). Leptinin yeterli miktardaki salınımı antioksidan savunma sistemini aktive edebilir [347, 348] veya lipit peroksidasyonu son ürünü olan MDA seviyesini düşürebilirken [348]; preeklempi de artan leptin düzeyinin MDA seviyesinde artış, antioksidan enzim seviyelerinde ise azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur [349]. Bu çalışmada da leptin düzeyi ile 4-HNE ve SOD arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.21). Artan leptin düzeyinin oksidatif stres üzerindeki etkisi nedeni

lipit peroksidasyonunu artırması normalken; antioksidan enzim olan SOD üzerindeki pozitif etkisi artan oksidatif stresin antioksidan savunma sistemini uyarması ile ilişkili olabilir. Benzer şekilde kolorektal kanserli bireylerde leptinin DNA hasarına etkisi ile ilişkili bir çalışma literatürde mevcut değilken; hemodiyaliz hastaları üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada leptin düzeyi ile DNA hasarı arasında pozitif ilişki bulunmuştur [350]. Bu çalışmada da belirtilen çalışma sonucu ile uyumlu olarak leptin düzeyi ile DNA hasarını yansıtan 8-OHdG arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($r=0,527$; $p<0,001$) (Çizelge 4.21).

Adipoz doku, normalde endokrin organ gibi görev yapan ve birçok metabolik süreçte yer alan bir dokudur. Ancak obezite ile birlikte adipozitlerin genişlemesi, adipoz dokunun moleküler ve hücrel değişikliklere gitmesine neden olur. Örneğin adipoz dokudan serbest yağ asitleri ve gliserollerin salınımında artış olur ve insülin direnci oluşabilir veya adipoz dokudan proinflamatuvar sitokinlerin salınımında artış oluşabilir [351]. Tüm bu süreçler inflamatuvar durumun artışına katkıda bulunabilir. Kolorektal kanserli bireylerde IL-23 düzeyinin ile BKİ ve bel çevresi, vücut yağ yüzdesi gibi parametrelerle ilişkisini inceleyen çalışma mevcut değildir. Ancak yapılan bir çalışmada obez kadınlarda normal vücut ağırlığına sahip kadınlara göre IL-23 seviyesi artmış olarak bulunmuştur. Ancak IL-23 seviyesi ile BKİ ve bel çevresi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [352]. Başka bir çalışmada ise sedef hastalığı olan bireylerde serum IL-23 düzeyi ile bel çevresi arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur [353]. Bu çalışmada ise belirtilen çalışmalardan farklı olarak IL-23 düzeyi BKİ, bel çevresi, vücut yağ yüzdesi ve abdominal yağlanma katsayısı ile anlamlı pozitif ilişkili bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.22). Vücut yağ dokusunda artış ile birlikte adipoz dokudan salınan adipokinlerin oranında değişimin meydana gelmesi (özellikle leptin salınımında artış, adiponektin salınımında azalmanın olması) veya dolaşımdaki artmış yağ asitleri insülin direncini uyarak inflamasyonun daha da artmasına neden olabilmektedir.

Kolorektal kanser vakalarının çoğunluğu sporadik olarak oluşmaktadır ve birçoğunun nedeni artmış sitokin ekspresyonuna bağlı oluşan inflamasyondur. Kolorektal kanserde inflamasyonun nasıl oluştuğu ile ilgili moleküler mekanizmalar kesin olmamakla birlikte [45] en önemli yolaklardan birinin NF-kB yolağı olduğu düşünülmektedir. Nükleer Faktör kappa-B, normalde immün ve inflamatuvar yanıtı karşı sitokinler ve kimokinleri kodlayan genlerin uyarılmasında önemlidir. Hatta NF-kB aktivasyonu doku bütünlüğünün

korunmasında ve antioksidanların uyarılmasında da görev yaparak antiinflamatuvar etki gösterebilir. Ancak artmış NF-kB ekspresyonu artmış sitokin salınımı nedenli inflamasyonun şiddetlenmesi ile ilişkilidir [354]. Ayrıca sitokinler de NF-kB sinyal yolağının düzenlenmesinde görev almaktadır [50]. Bununla ilgili olarak gerçekleştirilen çalışmalarda kolorektal kanserli bireylerde IL-17'nin NF-kB sinyal yolağını uyardığı ve bu yolağın hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir [51, 52]. Başka bir çalışmada ise kolorektal kanserli bireylerden izole edilen tümör infiltrate eden lökositlerin NF-kB yolağını aktifleştirerek tümör hücrelerinin büyümesini uyardığı ve IL-17A üretimini artırdığı bulunmuştur [45]. Bu çalışmada da literatür ile uyumlu olarak IL-17 ve NF-kB arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($r=0,231$; $p=0,040$).

İnflamasyon ve oksidatif stres aslında kısır bir döngü halinde birbirinin oluşumundan sorumlu olabilen iki süreçtir. İnflamatuvar durum, inflamasyonlu alana mast hücreleri ve lökositlerin birikimine neden olarak bu alandaki oksijen kullanımını artırmakta ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu uyarmaktadır. Ayrıca inflamatuvar hücreler tarafından üretilen sitokinler, kimokinler ve araşidonik asit metabolitleri de inflamasyon bölgesine daha fazla inflamatuvar hücrenin birikmesine neden olarak reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artırmaktadır. Artan reaktif oksijen türleri dolayısıyla oksidatif stres de inflamatuvar durumun daha da artışı uyarabilmektedir [60]. Bu çalışmada da IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile TOS arasında anlamlı pozitif ilişkinin bulunması inflamatuvar durumun oksidatif stresi artırdığını kanıtlar niteliktedir (sırasıyla $r=0,539$; $p<0,001$ ve $r=0,660$; $p<0,001$) (Çizelge 4.23). Normal koşullar altında hücrelerin antioksidan sistemleri reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hasarı en aza indirmektedir. Ancak antioksidan sistemin kapasitesini aşan reaktif oksijen türlerinin üretimi oksidatif streste artış ile sonuçlanmaktadır [355]. Bu çalışmada da IL-17, IL-22 ve IL-23 düzeyleri ile SOD arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.23). Yani inflamasyonun oksidatif stresi artırması redoks dengesini korumak amacıyla antioksidan enzim sistemlerini aktifleştirmektedir. Reaktif oksijen türleri bunu Nrf2 yolağını aktifleştirerek yapar çünkü bu yolak antioksidan enzimlerin ekspresyonunun artışından sorumludur [356]. Aynı zamanda inflamatuvar durum ile artan oksidatif stres, antoksidan kapasitenin de azalmasına neden olabilir. Bu çalışmada da IL-17 düzeyi ile TAS arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur ($r=-0,286$; $p=0,011$) (Çizelge 4.23).

Oksidatif hasara neden olan durum yalnızca reaktif oksijen türlerinin fazla üretilmesi değil aynı zamanda antioksidan savunma sistemi veya DNA onarımı ile ilişkili mekanizmalarda oluşan bozukluklardır. Reaktif oksijen türleri aynı zamanda NF-kB sinyal yolağının uyarılmasından sorumludur ki bu yolak inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırabilir [356]. Dolayısıyla oksidatif strese artış inflamatuvar durumu uyarabilir ve inflamasyonda artış DNA hasarından sorumlu olabilir. Bu çalışmada da IL-17, IL-22 ve IL-23 düzeyleri ile DNA hasarını yansıtan 8-OHdG arasında anlamlı pozitif ilişkinin bulunması bunu kanıtlar niteliktedir ($p<0,05$) (Çizelge 4.23).

Lipit peroksidasyonu, hücresel apoptozis veya oksidatif stresin arttığı birçok fizyolojik süreçte oluşabilmektedir. Lipit peroksidasyonunda artış ise inflamatuvar cevabı tetikleyen bir durumdur [357]. Bununla ilgili olarak fareler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada 4-HNE gibi lipit peroksidasyonu ürünlerinin kolonda konsantrasyonunun artması intestinal bariyer fonksiyonunda bozulma ve toll benzeri reseptör-4 (TLR-4) aktivasyonunda artışa neden olmuştur [358]. Toll benzeri reseptör-4 (TLR-4) aktivasyonunda artış proinflamatuvar sitokinlerin ve kimokinlerin sentezi için NF-kB aktivasyonunu sağlamaktadır [359]. Bu çalışmada da IL-17, IL-22 ve IL-23 düzeyleri ile 4-HNE arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.23).

Obezite ile ilişkili oksidatif strese artışta olası mekanizmalar: artmış oksijen kullanımına bağlı olarak serbest radikallerin üretiminde artış, antioksidan kapasite azalma, artmış yağ dokusu ve serbest radikallerin üretiminde artışa bağlı olarak hücre hasarının oluşmasıdır [360]. Ayrıca obez bireylerde hiperglisemi, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi bulgular da oksidatif strese artışa neden olabilmektedir [361]. Bununla ilgili olarak gerçekleştirilmiş çalışmalarda da obezitenin artmış oksidatif stres, serbest radikal üretimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur [362, 363]. Obez meme kanseri olan bireyler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada da yükselmiş leptin seviyeleri ile ilişkili olarak oksidan durumun kontrol grubuna göre arttığı bildirilmiştir [364]. Bu çalışmada da yalnızca vaka grubundaki bireylerde anlamlı olmakla birlikte toplam oksidan durum BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, vücut yağ yüzdesi ve abdominal yağlanma katsayısı ile pozitif ilişkili bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.24). Total antioksidan durum oksidatif stresin değerlendirilmesinde kullanılan önemli parametrelerden bir diğeridir [365]. Yapılan çalışmalarda obezite faktörünün TAS düzeyinde azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur [365, 366]. Bu çalışmada ise literatürdeki çalışmalardan farklı olarak kontrol grubu açısından ele

alındığında total antioksidan durum ile BKİ ve bel çevresi arasında pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla $p=0,011$ ve $p=0,043$) (Çizelge 4.24). Bu durumun nedeni kontrol grubundaki bireylerde diyetle antioksidan besin ögeleri alımının ve diyet antioksidan kapasitesinin daha yüksek olması olabilir. Artmış antioksidan besin ögelerinin alımı serum total antioksidan kapasiteyi olumlu yönde etkiler [367].

Oksidatif strese artış DNA iplikçiklerinde kırılma, nokta mutasyonları, DNA'da anormal çapraz bağlanmalar ve proonkogenler veya tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar nedenli neoplastik dönüşümleri uyarabilir [368]. Ayrıca reaktif oksijen türlerinin DNA metiltransferaz ekspresyonunu artırarak genomun hipermetilasyonuna neden olduğu bildirilmiştir [369]. Bu çalışmada da TOS ile DNA hasarını yansıtan 8-OHdG arasında anlamlı pozitif ilişkinin bulunması ($r=0,444$; $p<0,001$) literatürdeki bilgiyi kanıtlar niteliktedir. Bu çalışmada ayrıca TOS düzeyi ile 4-HNE arasında anlamlı pozitif ilişki ($r=0,387$; $p<0,001$) bulunurken; MDA ile anlamlı negatif ilişki bulunmuştur ($r=-0,280$; $p=0,012$).

Oksidatif stres üzerine besin ögelerinin etkisi incelendiğinde: C vitamini, E vitamini, karotenoidler, flavonoidler ve polifenoller antioksidan besin ögeleri olmaları dolayısıyla oksidatif stres ile doğrudan ilişkililikten; diğer besin ögeleri de oksidatif stres üzerine indirekt etkilere sahip olabilir. Örneğin demir; katalaz enzimi için gereklidir, hemoglobin/miyoglobinin hipoksisini önler, antioksidan özelliği sahip nitrik oksit üretiminden sorumlu nitrik oksit sentaz için önemlidir. Çinko, süperoksit dismutazın yapısında yer alır, membran stabilizasyonu için önemlidir. Proteinler, antioksidan savunma sistemleri için gerekli aminoasitleri sağlarlar. Riboflavin, glutatyon redüktaz için önemlidir çünkü FAD bu enzim için kofaktördür. Tiamin, pentoz fosfat yolunda transketolaz için gereklidir. Niasin; enerji metabolizmasında yer alması, katalaz ve glutatyon redüktazın fonksiyonunu sürdürmesi ve DNA hasarının onarılmasında görev alması nedeniyle önemlidir. Folik asit ise oksidatif stresin artışından sorumlu olabilecek homosisteinin üretimini kontrol eder [370]. Bu çalışmada da bu bilgiler ile uyumlu olarak TOS ile protein, tiamin, niasin, demir ve çinko arasında anlamlı negatif ilişki ($p<0,05$); TAS ile tiamin, demir ve posa arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.26). Özellikle posa açısından ele alındığında diyetle posa alımındaki artışın serum total antioksidan durum üzerine olumlu etkisi ya antioksidan besin ögelerince zengin bazı

besinlerin posa içeriğinin de yüksek olmasıyla ya da posanın antioksidan besin öğelerinin biyoyararlılığını artırması ile ilişkili olabilir [371].

Oksidatif stres veya inflamatuvar durum üzerine besin öğelerinin etkisi ele alındığında E ve C vitamini antioksidan ve antiinflamatuvar özelliğe sahip olmaları nedeniyle koruyucu etkiye sahiplerdir [372, 373]. Tiamin pentoz fosfat yolağındaki enzimlerden biri olan transketolaz için kofaktördür ki bu yolak glutatyonun indirgenmesi için gerekli NADPH'ın sağlanmasında önemlidir. Tiamin aynı zamanda, hücrel indirgeme gücünün geri kazanımında önemli olan α -ketoglutarat dehidrojenaz kompleksinin de bir kofaktörüdür [374]. Niasinin NF-kB yolağını düzenleyerek antiinflamatuvar rol gösterdiği bilinmektedir [375]. B6 vitamini nörotransmitterler veya protein, yağlar ve karbonhidratlar ile ilgili birçok metabolik süreç için gerekliyken, aynı zamanda trombozis, immun fonksiyon veya inflamasyon ile ilgili süreçler için de önemlidir [376]. Ayrıca demir ve çinkonun antioksidan savunma sistemi enzimleri için gerekli olmaları inflamasyonun oluşumunun önlenmesinde önemlidir [370]. Literatürdeki bu bilgiler ile uyumlu olarak bu çalışmada da kontrol grubundaki bireylerde total antioksidan durum ile diyetle demir alım düzeyi arasında anlamlı pozitif ilişki ($p<0,05$); glutatyon düzeyi ile diyetle riboflavin alımı arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Ancak vaka grubunda diyetle kalsiyum alımı ile NF-kB ve total oksidan durum arasında anlamlı pozitif ($p<0,05$); kontrol grubunda ise adiponektin düzeyi ile anlamlı negatif ilişkinin bulunması ($p<0,05$) yüksek kalsiyum seviyelerinin aşırı reaktif oksijen türlerinin üretimine yol açan respiratuvar zincir uyarması ile ilişkili olabilir. Yüksek kalsiyum seviyesinin reaktif oksijen türleri üretimini artırmasının yanında, artan oksidatif stres de kalsiyum seviyesinin daha da artışına neden olarak mitokondriyal geçirgenliği etkileyebilir ve proapoptotik faktörlerin salınımına neden olabilir [377].

Literatürde karbonhidrat alımı ve leptin düzeyi için çelişkili sonuçlar yer alsa da karbonhidrat tüketiminin glisemik yükü artırarak leptin direncine neden olabileceği de savunulmaktadır [378]. Bu çalışmada da vaka grubundaki bireylerde leptin düzeyi ile diyetin karbonhidrattan gelen yüzdesi arasında anlamlı pozitif ilişkinin bulunması ($p<0,05$) bunu kanıtlar niteliktedir. Ayrıca diyetle karbonhidrat ve yağ alımındaki artış ile birlikte NF-kB yolağının veya insülin direncinin uyarılması inflamasyon ile sonuçlanabilmektedir [379]. Bu çalışmada da kontrol grubundaki bireylerde diyetin yağ yüzdesi ile IL-22 düzeyi arasında veya diyetin karbonhidrat yüzdesi ile IL-23 düzeyi arasında anlamlı pozitif

ilişkinin bulunması ($p<0,05$) literatür ile uyumludur. Ancak literatürden farklı olarak diyet karbonhidrat düzeyi ile IL-22 arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur. Diyetle karbonhidrat alımı artsa bile bu kompleks karbonhidrat alımını da yansıtabilir. Dolayısıyla diyetle posa alımının artması inflamasyon üzerinde iyileştirici etki sağlar şeklinde yorumlanabilir.

Tüm incelenen çalışılan biyokimyasal parametreler ve diyetle alınan besin ögeleri arasındaki ilişkilerin literatürle uyumu kapsamında bu çalışmada literatürden bağımsız olarak vaka grubundaki bireylerde IL-23 düzeyi ile A vitamini, C vitamini, posa ile anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca inflamasyondan sorumlu yolak açısından ele alındığında NF-kB yolağı ile A vitamini ve folik asit arasında anlamlı pozitif ilişki ($p<0,05$); DNA hasarı açısından incelendiğinde 8-OHdG düzeyi ile diyetle posa ve folik alımı arasında anlamlı pozitif ilişki ($p<0,05$) ve total oksidan durum düzeyi ile diyetle A vitamini, C vitamini, riboflavin ve folik asit alımı arasında anlamlı pozitif ilişki ($p<0,05$) bulunmuştur. Bu durum özellikle bu besin ögesi değişkenlerinin dağılımında uç değerlerin varlığının istatistik sonuçlarını etkilemesi ile ilişkili olabilir.

Araştırmanın güçlü yanları ve sınırlılıkları

- Bu çalışma kolorektal kanser oluşumunda rol oynayan adiponektin ve leptin gibi adipokinler, inflamatuvar durum, inflamatuvar durum ile ilişkili NF-kB sinyal yolağı, oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve antioksidan kapasite arasındaki ilişkiyi bütüncül bir yaklaşımla ele alan ilk çalışmadır. Ayrıca tüm bu etkenler üzerinde obezitenin etkisi de değerlendirmeye alınarak günümüzde kolorektal kanser gelişiminde önemli rol oynayan vücut yağ dokusunda artışın hastalık gelişiminde rol oynayan faktörler üzerindeki etkisi de incelenmiştir.
- Araştırmaya katılan özellikle vaka grubundaki bireyler için son 1 aydaki ağırlık değişimlerinin sorgulanmaması adiponektin ve leptin düzeyi üzerindeki ağırlık değişimlerinin rolünü tartışmayı olanaksız kılmıştır.
- Bireylerden üç günlük besin tüketim kaydının alınması ve iletişim kurmadaki zorluklar nedeniyle bazı katılımcılarda besin tüketim kaydı yeniden alınmak zorunda kalınmıştır.

- Çalışma verilerini toplama süresinin uzun olması nedeniyle oluşan mevsimsel farklılıklar besin tüketim sıklığı sonuçlarını ve diyet antioksidan kapasitesini etkileyen önemli bir faktör olabilir.
- Tanı öncesi ve tanı sonrası dönem besin tüketim alışkanlıklarında değişime neden olan önemli bir faktördür. Ancak bu çalışmada yalnızca tanı sonrası besin tüketim alışkanlıklarının sorgulanması çalışmanın bir diğer sınırlılığıdır.
- Literatürde kolorektal kanserli bireylerde çalışılan biyokimyasal parametreleri birlikte değerlendiren çalışmaların olmaması nedeniyle tartışma kısmında diğer çalışmalara yer verilmesi, hastalıkların farklı patofizyolojik yollarının olması nedeniyle çalışma sonuçlarını açıklamada yetersiz kalmış olabilir.
- Bu çalışmaya benzer planlanacak çalışmalarda daha fazla sayıda örnekleme ulaşılması çalışma sonuçlarının daha da güçlendirilmesi açısından yararlı olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma beden kütle indeksine göre normal veya hafif şişman/obez olarak sınıflandırılmış kolorektal kanserli bireylerde diyet antioksidan kapasite ile hastalık patogenezinde rol oynayan leptin, adiponektin, inflamatuvar durum, nükleer faktör-kappa B (NF-kB) sinyal yolağı, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yürütülmüştür. Elde edilen bulgular kontrol grubundaki bireyler ile karşılaştırıldığında sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

- Bu çalışmaya kolorektal kanser tanılı, BKİ'leri 20-24,9 kg/m² arasında değişen 20 erkek birey ve BKİ'leri ≥ 25 kg/m² olan 20 erkek birey olmak üzere toplamda 40 erkek birey dâhil edilmiştir. Kontrol grubuna ise benzer şekilde BKİ'leri 20-24,9 kg/m² arasında değişen 20 erkek birey ve BKİ'leri ≥ 25 kg/m² olan 20 erkek birey olmak üzere toplamda 40 erkek birey dâhil edilmiştir.
- Çalışmada kolorektal kanserli bireylerin yaş ortalaması 55,8 $\pm$ 7,48 bulunmuş olup; yaş grupları açısından incelendiğinde bireylerin %60'ının 55-64 yaş aralığında dağılım gösterdiği saptanmıştır.
- Vaka grubundaki bireylerin %45'i ilkokul mezunu iken; kontrol grubundaki bireylerin ise %47,5'u ilkokul mezunudur. Ayrıca kontrol grubunda (sırasıyla %22,5 ve %15) vaka grubuna göre (sırasıyla %17,5 ve %5) lise ve lisans mezunu bireylerin sayısı daha fazladır.
- Vaka grubundaki bireylerin %35'i; kontrol grubundaki bireylerin ise %52,5'u aktif olarak sigara kullanmaktadır (p=0,064). Sigara kullanım süresi vaka grubunda ortalama 28,2 $\pm$ 8,48 yıl; kontrol grubunda 25,6 $\pm$ 8,79 yıldır (p=0,052).
- Sonuç anlamlı bulunamasa da vaka grubunda kontrol grubuna göre ailedeki kanser öyküsü 1,4 kat daha yüksek bulunmuştur.
- Vaka grubundaki bireylerin %52,5'inde tümör yerleşim yeri rektumdur. Hastalık evresine göre dağılım sonuçlarına göre ise bireylerin %50'si evre 3 tanılıdır. Beden kütle indeksine göre vaka grubu alt gruplara ayrıldığında tümör yerleşim yeri ve hastalık evresinin beden kütle indeksine göre değişimi anlamlı bulunamamıştır (p<0,05).
- Vaka grubundaki bireylerin toplamda %70'i; kontrol grubundaki bireylerin ise %75'i 3 ana öğün tüketmektedir. Özellikle kontrol grubundaki bireylerde BKİ'si ≥ 25 kg/m²

olanlarda 3 ana öğün tüketenlerin sayısı normal BKİ'ye sahip olan bireylere göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,028$).

- Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin yaklaşık %40'ı 2 ara öğün tüketmektedir. Atlanan ara öğün ise vaka grubunda %62,6; kontrol grubunda %57,8 oran ile kuşluk ara öğünüdür. Öğün atlama nedenleri açısından her iki grupta da çoğunluğu “alışkanlığı yok” seçeneği oluşturmaktadır (sırasıyla %58,8 ve %78,4).
- Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin büyük çoğunluğunun ev dışında yemek yeme alışkanlıkları vardır (sırasıyla %85 ve %95). Ev dışında öğün tüketim sıklığı açısından incelendiğinde vaka grubundaki bireylerin %62,4'ü “Ayda 1”; Kontrol grubundaki bireylerin ise %36,8'i “15 günde 1” ev dışında yemek yeme alışkanlığına sahiptir ve gruplar arasındaki bu fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,037$).
- Vaka grubundaki ve kontrol grubundaki bireyler sebze yemeklerini pişirirken daha çok kendi suyu ile pişirme ve yağda kızartma yöntemini kullanmaktadır (vaka grubunda sırasıyla %61,5 ve %26,2, kontrol grubunda sırasıyla %42,3 ve %37,1). Ancak kontrol grubunda yağda kızartma yöntemini tercih edenlerin oranı daha yüksektir.
- Kırmızı et/tavuk ve balık pişirme yöntemi için kontrol grubunda közde/mangalda pişirme oranı vaka grubuna göre daha sıktır (sırasıyla %20,7 ve %7).
- Kontrol grubundaki bireylerde ortalama vücut ağırlığı, boy uzunluğu, yağsız vücut kütlesi, kemik kütlesi ve BMH değeri vaka grubundaki bireylere göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$).
- Vaka grubundaki bireylerde BKİ'ne göre oluşturulmuş alt sınıflamada rutin biyokimyasal parametreler açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).
- Vaka grubunda $BKİ \geq 25$ kg/m² olan grupta BKİ'si 20-24,9 kg/m² olan gruba göre süperoksit dismutaz, total oksidan durum, IL-23 ve 8-OHdG ortalama seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).
- Kontrol grubunun $BKİ \geq 25$ kg/m² olan bireylerinde BKİ'si 20-24,9 kg/m² olan bireylere göre ortalama adiponektin seviyesi anlamlı olarak daha düşük ($p<0,001$); ortalama total antioksidan durum anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,048$).
- Beden kütle indeksine göre normal olarak sınıflandırılmış vaka grubunda, kontrol grubuna göre adiponektin seviyesi anlamlı olarak daha düşük ($p<0,001$); leptin, total oksidan durum ve IL-17 seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,017$; $p<0,001$ ve $p=0,001$).

- Beden kütle indeksi ≥ 25 kg/m² olan vaka grubundaki bireylerde ise kontrol grubundaki bireylere göre total antioksidan seviyesi anlamlı olarak daha düşük ($p=0,001$); leptin, 4-HNE, total oksidan durum, IL-23 ve 8-OHdG seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,002$; $p=0,004$; $p<0,001$; $p=0,001$ ve $p<0,001$).
- Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin büyük çoğunluğu “fiziksel olarak inaktif” kategorisinde yer almakla birlikte (sırasıyla %77,5 ve %62,5) her iki grupta da aktif kategorisinde yer alan birey yoktur. Vaka ve kontrol grubundaki bireyler arasında fiziksel aktivite düzeyi açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).
- Vaka grubunun BKİ 20-24,9 kg/m² olan bireylerinde BKİ ≥ 25 kg/m² olan bireylere göre ortalama enerji, makro besin ögeleri, kolesterol ve posa alım miktarı daha yüksektir. Ancak vaka alt grubundaki bireyler arasında enerji ve makro besin ögelerinin ortalama alımları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.
- Kontrol grubunun BKİ ≥ 25 kg/m² olan bireylerinde ortalama enerji alımı (2123,8 $\pm$ 349,35 kkal) BKİ 20-24,9 kg/m² olan bireylere göre (1773,4 $\pm$ 313,64) anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,002$). Benzer şekilde toplam karbonhidrat alımı (sırasıyla 264,4 $\pm$ 57,15 ve 215,1 $\pm$ 43,94), toplam protein alımı (sırasıyla 71,5 $\pm$ 10,62 ve 61,3 $\pm$ 11,81), bitkisel protein alımı (sırasıyla 38,6 $\pm$ 8,13 ve 30,3 $\pm$ 6,31), toplam yağ alımı (sırasıyla 84,0 $\pm$ 17,44 ve 71,9 $\pm$ 14,34), doymuş yağ alımı (sırasıyla 28,2 $\pm$ 5,92 ve 23,3 $\pm$ 4,41), tekli doymamış yağ asit alımı (sırasıyla 31,3 $\pm$ 7,22 ve 26,8 $\pm$ 6,11) ve posa alımı (sırasıyla toplam, suda çözünen ve çözünmeyen; 25,3 $\pm$ 4,97; 8,3 $\pm$ 1,79; 17,0 $\pm$ 3,47 ve 21,2 $\pm$ 3,98; 6,6 $\pm$ 1,44; 14,3 $\pm$ 2,73) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).
- Vaka grubundaki bireylerde kontrol grubundaki bireylere göre ortalama enerji, karbonhidrat, protein, bitkisel protein, çoklu doymamış yağ asitleri ve posa (suda çözünen ve çözünmez) alım düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,05$).
- Kontrol grubunda vaka grubuna göre diyetle ortalama karoten, E vitamini, tiamin, riboflavin, niasin, pantetonik asit, biotin, B₆ vitamini, folik asit, C vitamini, potasyum, magnezyum, fosfor, kükürt, demir, çinko ve bakır alım düzeyleri anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$).
- Vaka ve kontrol grupları arasında DRI ve TÜBER karşılama yüzdeleri açısından fark incelendiğinde karbonhidrat, protein, posa, E vitamini, tiamin, riboflavin, pantetonik asit, biotin, B₆ vitamini, folik asit, C vitamini, magnezyum, fosfor, demir ve çinko karşılama durumları arasında anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Kontrol grubunda bu besin

ögelerini yeterli veya fazla düzeyde karşılayan bireylerin dağılımı vaka grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.

- Vaka ve kontrol grubunun BKİ ≥ 25 kg/m² olan bireylerinin BKİ 20-24,9 kg/m² olan bireylerine göre sebze ve meyve grubu ortalama alım miktarları anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0,05$).
- Vaka ve kontrol grubunda besin grupları açısından fark incelendiğinde vaka grubunda kontrol grubuna göre ekmek, diğer tahıllar, sebze ve meyve grubu alım ortalaması anlamlı olarak daha düşüktür ($p < 0,05$).
- Vaka grubunda BKİ ≥ 25 kg/m² olan bireylerde ($3,02 \pm 1,13$) BKİ 20-24,9 kg/m² olan bireylere göre ($2,18 \pm 0,51$) besin tüketim kaydından elde edilen diyet toplam antioksidan kapasite anlamlı olarak daha yüksektir ($p = 0,020$). Benzer şekilde kontrol grubunda BKİ ≥ 25 kg/m² olan bireylerde ($3,14 \pm 0,81$) BKİ 20-24,9 kg/m² olan bireylere göre ($2,66 \pm 0,93$) besin tüketim kaydından elde edilen diyet toplam antioksidan kapasite anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,040$).
- Vaka ve kontrol grupları arasında besin tüketim sıklığından veya besin tüketim kaydından elde edilen diyet toplam antioksidan kapasitesi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).
- Fiziksel aktivite düzeyi ile adiponektin ve adiponektin/leptin oranı arasında pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla $p = 0,012$ ve $p = 0,009$).
- Vaka grubunda anlamlı ilişki bulunamazken; kontrol grubunda adiponektin düzeyi ile beden kütle indeksi, bel çevresi, vücut yağ yüzdesi ve abdominal yağlanma katsayısı arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur ($p < 0,05$). Ayrıca kontrol grubunda adiponektin/leptin oranı ile beden kütle indeksi, bel çevresi, bel/kalça oranı ve vücut yağ yüzdesi arasında negatif ilişki vardır ($p < 0,05$).
- Toplam birey sayısı üzerinden değerlendirme yapıldığında adiponektin düzeyi ile abdominal yağlanma katsayısı arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur ($p = 0,033$).
- Vaka grubunda adiponektin düzeyi ile 4-HNE arasında anlamlı pozitif ilişki ($p = 0,019$); leptin düzeyi ile katalaz ve 8-OHdG arasında pozitif ilişki (sırasıyla $p = 0,040$ ve $p = 0,007$) bulunmuştur. Ayrıca adiponektin/leptin oranı ile 4-HNE arasında pozitif, 8-OHdG ile negatif ilişki vardır (sırasıyla $p = 0,002$ ve $p = 0,025$).
- Kontrol grubunda adiponektin düzeyi ile NF-kB ve katalaz düzeyleri arasında pozitif ilişki (sırasıyla $p = 0,001$ ve $p = 0,002$); total antioksidan durum ve 8-OHdG arasında negatif ilişki mevcuttur (sırasıyla $p = 0,032$ ve $p = 0,048$). Ayrıca leptin düzeyi ile NF-kB,

4-HNE, süperoksit dismutaz, katalaz ve 8-OHdG arasında pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

- Toplam birey sayısı üzerinden değerlendirildiğinde adiponektin düzeyi ile NF-kB, MDA ve katalaz düzeyi arasında pozitif ilişki ($p<0,05$); adiponektin düzeyi ile total oksidan durum ve 8-OHdG arasında negatif ilişki bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,033$). Ayrıca leptin düzeyi ile 4-HNE, SOD, total oksidan durum ve 8-OHdG arasında pozitif ilişki varken ($p<0,05$); leptin ile total antioksidan durum arasında negatif ilişki söz konusudur ($p=0,027$).
- Vaka grubunda IL-23 düzeyleri ile besin tüketim kaydından elde edilen diyet antioksidan kapasitesi, BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, vücut yağ yüzdesi ve abdominal yağlanma katsayısı arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).
- Kontrol grubunda IL-17 düzeyi ile besin tüketim kaydından elde edilen diyet antioksidan kapasitesi, bel çevresi ve bel kalça oranı arasında pozitif ilişki mevcuttur ($p<0,05$).
- Toplam birey sayısı üzerinden değerlendirildiğinde IL-23 düzeyi ile BKİ, bel çevresi, vücut yağ yüzdesi ve abdominal yağlanma katsayısı arasında pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).
- Vaka grubunda serum IL-17 düzeyi ile total antioksidan durum arasında negatif ilişki ($p=0,046$); SOD, CAT ve 4-HNE ile pozitif ilişki ($p<0,05$) bulunmuştur. IL-23 düzeyi ile total oksidan durum ve 8-OHdG arasında ise pozitif ilişki mevcuttur (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,027$).
- Kontrol grubunda IL-17 düzeyi ile NF-kB, süperoksit dismutaz, katalaz, MDA, 4-HNE ve 8-OHdG arasında pozitif ilişki ($p<0,05$); glutatyon düzeyi ile negatif ilişki bulunmuştur ($p=0,041$). IL-23 düzeyi ile yalnızca MDA arasında anlamlı pozitif bir ilişki mevcut iken ($p=0,034$); IL-22 düzeyi ile leptin, NF-kB, SOD, 4-HNE ve 8-OHdG arasında anlamlı pozitif ilişki mevcuttur ($p<0,05$).
- Vaka grubunda total oksidan durum ile BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, yağ yüzdesi ve abdominal yağlanma katsayısı arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol grubunda ise total antioksidan durum ile BKİ ve bel çevresi arasında pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla $p=0,011$ ve $p=0,043$).
- Vaka grubunda total oksidan durum ile SOD arasında pozitif ilişki bulunurken ($p=0,035$); total antioksidan durum ile SOD ve CAT arasında ise negatif ilişki bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,004$).

- Toplam birey sayısı üzerinden değerlendirildiğinde total oksidan durum ile 8-OHdG, MDA ve 4-HNE arasında anlamlı pozitif ilişki bulunurken ($p<0,05$); total antioksidan durum ile diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmamıştır.
- Vaka grubunda leptin ile karbonhidratın enerjiye katkı yüzdesi arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Nükleer faktör kappa B ile A vitamini, folik asit ve kalsiyum arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).
- İnterlökin-23 ile posa, A vitamini, K vitamini, C vitamini ve magnezyum arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).
- Serum 8-OHdG ile posa ve folik asit arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Total oksidan durum ile A vitamini, K vitamini, riboflavin, folik asit, C vitamini ve kalsiyum arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).
- Kontrol grubunda adiponektin ile enerji, posa, kalsiyum, fosfor ve çinko arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Leptin ile riboflavin arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).
- Nükleer faktör kappa B düzeyi ile K vitamini arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). İnterlökin-22 düzeyi ile karbonhidratın enerjiye katkı yüzdesi arasında anlamlı negatif, yağın enerjiye katkı yüzdesi arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). İnterlökin-23 ile diyetin karbonhidrat yüzdesi ve C vitamini arasında anlamlı pozitif ilişki bulunurken; yağın enerjiye katkı yüzdesi ile E vitamini arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).
- Serum 8-OHdG düzeyi ile K vitamini, tiamin, magnezyum ve çinko arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Total antioksidan durum ile demir ve süperoksit dismutaz ile K vitamini arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).
- Katalaz ile E vitamini arasında anlamlı negatif; K vitamini ile anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca glutatyon ile riboflavin, kalsiyum ve fosfor arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmadan elde edilen sonuçlara uygun öneriler:

- Kolorektal kanser hem dünyada hem ülkemizde prevalansı yüksek olan önemli bir sağlık sorunudur. Bu nedenle özellikle hastalık gelişiminde rolü olan faktörlerin veya altta yatan mekanizmaların iyi bilinmesi ve modifiye edilebilecek risk faktörlerine yönelik uygun önerilerin yapılması gerekmektedir.

- Kolorektal kanser gelişiminde obezite faktörü ve adipokinlerin oranındaki değişim hastalığın oluşumunda önemli risk faktörlerinden biridir. Bu çalışmada da adiponektin ve leptinin hastalık gelişiminde önemli rol oynadığı bulunmuştur. Bu nedenle ideal vücut ağırlığının korunması ve özellikle abdominal yağlanmanın önlenmesi gerekmektedir. Obez bireylerde ise vücut ağırlık kaybının sağlanması önemlidir. Ayrıca bireylerin fiziksel aktivite düzeylerinin artırılması hem adipokinler üzerindeki etkisi nedeni ve vücut ağırlık kaybının sağlanması için hem de hastalık prognozunun iyileştirilmesinde önemlidir.
- İnflamasyon, oksidatif strese artış, lipid peroksidasyonu ve DNA hasarı hastalık gelişiminde etkili olan diğer faktörlerdir. Bunlara ek olarak antioksidan kapasitede azalma nedeni bu faktörlerin etkisini nötrleyecek etkili bir antioksidan savunma sisteminin olmaması hastalık prognozunun kötüleşmesine katkı sağlayabilir. Bu nedenle özellikle antioksidan savunma sistemini destekleyecek ve oksidatif strese artışı önleyecek yeterli ve dengeli beslenme, kırmızı ve işlenmiş et ürünleri tüketiminin azaltılması, posa alımının ve diyetle antioksidan besin öğelerinin alımının artırılması önemlidir.
- Kolorektal kanser gelişiminde etkili olan tüm bu faktörlerin ilişkisini inceleyen çalışmaların sayısı yetersiz olduğundan bu konuda daha fazla çalışmanın yapılmasına gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., and Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(2), 87-108.
2. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D., and Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, 136(5), 359-86.
3. Bogaert, J., and Prenen, H. (2014). Molecular genetics of colorectal cancer. *Annals of gastroenterology*, 27(1), 9.
4. Hagggar, F. A., and Boushey, R. P. (2009). Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clinics in colon and rectal surgery*, 22(4), 191.
5. Grossmann, M. E., and Cleary, M. P. (2012). The balance between leptin and adiponectin in the control of carcinogenesis—focus on mammary tumorigenesis. *Biochimie*, 94(10), 2164-2171.
6. Wang, S., Liu, Z., Wang, L., and Zhang, X. (2009). NF- κ B signaling pathway, inflammation and colorectal cancer. *Cellular & molecular immunology*, 6(5), 327.
7. Bowie, A., and O'Neill, L. A. (2000). Oxidative stress and nuclear factor- κ B activation*: A reassessment of the evidence in the light of recent discoveries. *Biochemical pharmacology*, 59(1), 13-23.
8. Mandal, P. (2017). Potential biomarkers associated with oxidative stress for risk assessment of colorectal cancer. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 390(6), 557-565.
9. Perše, M. (2013). Oxidative stress in the pathogenesis of colorectal cancer: cause or consequence? *BioMed research international*, 2013, 1-9.
10. Marley, A. R., and Nan, H. (2016). Epidemiology of colorectal cancer. *International journal of molecular epidemiology and genetics*, 7(3), 105.
11. Aran, V., Victorino, A. P., Thuler, L. C., and Ferreira, C. G. (2016). Colorectal cancer: epidemiology, disease mechanisms and interventions to reduce onset and mortality. *Clinical colorectal cancer*, 15(3), 195-203.
12. Winawer, S. J., and Zauber, A. G. (2002). The advanced adenoma as the primary target of screening. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*, 12(1), 1-9.
13. Nusko, G., Mansmann, U., Partzsch, U., Altendorf-Hofmann, A., Groitl, H., Wittekind, C., Ell, C., and Hahn, E. (1997). Invasive carcinoma in colorectal adenomas: multivariate analysis of patient and adenoma characteristics. *Endoscopy*, 29(07), 626-631.

14. Bond, J. H. (2000). Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. *The American journal of gastroenterology*, 95(11), 3053.
15. Stewart, S. L., Wike, J. M., Kato, I., Lewis, D. R., and Michaud, F. (2006). A population-based study of colorectal cancer histology in the United States, 1998–2001. *Cancer*, 107(S5), 1128-1141.
16. İnternet: American Cancer Society. (2017). Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fwww.cancer.org%2Fcontent%2Fdam%2Fcancer-org%2Fresearch%2Fcancer-facts-and-statistics%2Fcolorectal-cancer-facts-and-figures%2Fcolorectal-cancer-facts-and-figures-2017-2019.pdf&date=2018-12-29>, Son Erişim Tarihi: 29.12.2018.
17. Favoriti, P., Carbone, G., Greco, M., Pirozzi, F., Pirozzi, R. E. M., and Corcione, F. (2016). Worldwide burden of colorectal cancer: a review. *Updates in surgery*, 68(1), 7-11.
18. International Agency for Research on Cancer. (2012). GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalance Worldwide in 2012. *IARC CancerBase No:11*.
19. Arnold, M., Sierra, M. S., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., and Bray, F. (2016). Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*, 66(4):683-691.
20. Murphy, G., Devesa, S. S., Cross, A. J., Inskip, P. D., McGlynn, K. A., and Cook, M. B. (2011). Sex disparities in colorectal cancer incidence by anatomic subsite, race and age. *International journal of cancer*, 128(7), 1668-1675.
21. İnternet: Macrae, F. A. (2018). Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors. UpToDate. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fwww.uptodate.com%2Fcontents%2Fcolorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors&date=2018-12-29>, Son Erişim Tarihi: 29.12.2018.
22. Tawadros, P. S., Paquette, I. M., Hanly, A. M., Mellgren, A. F., Rothenberger, D. A., and Madoff, R. D. (2015). Adenocarcinoma of the rectum in patients under age 40 is increasing: impact of signet-ring cell histology. *Diseases of the Colon & Rectum*, 58(5), 474-478.
23. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2018). Türkiye kanser istatistikleri 2015. *Türkiye Kanser İstatistikleri raporu*. Ankara. 17-64.
24. Arnold, C. N., Goel, A., Blum, H. E., and Richard Boland, C. (2005). Molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Cancer*, 104(10), 2035-2047.
25. Worthley, D. L., and Leggett, B. A. (2010). Colorectal cancer: molecular features and clinical opportunities. *The Clinical Biochemist Reviews*, 31(2), 31.

26. Grady, W. M. (2004). Genomic instability and colon cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 23(1-2), 11-27.
27. Fasshauer, M., and Blüher, M. (2015). Adipokines in health and disease. *Trends in pharmacological sciences*, 36(7), 461-470.
28. Mantzoros, C. S., Magkos, F., Brinkoetter, M., Sienkiewicz, E., Dardeno, T. A., Kim, S.-Y., Hamnvik, O.-P. R., and Koniaris, A. (2011). Leptin in human physiology and pathophysiology. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 301(4), E567-E584.
29. Blüher, M., and Mantzoros, C. S. (2015). From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 64(1), 131-145.
30. Blüher, M. (2013). Importance of adipokines in glucose homeostasis. *Diabetes Management*, 3(5), 389.
31. Fantuzzi, G. (2005). Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115(5), 911-919.
32. Fantuzzi, G. (2008). Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(2), 326-330.
33. An, W., Bai, Y., Deng, S.-X., Gao, J., Ben, Q.-W., Cai, Q.-C., Zhang, H.-G., and Li, Z.-S. (2012). Adiponectin levels in patients with colorectal cancer and adenoma: a meta-analysis. *European Journal of Cancer Prevention*, 21(2), 126-133.
34. Saetang, J., Boonpipattanapong, T., Palanusont, A., Maneechay, W., and Sangkhathat, S. (2016). Alteration of leptin and adiponectin in multistep colorectal tumorigenesis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(4), 2119-2123.
35. Gialamas, S. P., Petridou, E. T., Tseleni-Balafouta, S., Spyridopoulos, T. N., Matsoukis, I. L., Kondi-Pafiti, A., Zografos, G., and Mantzoros, C. S. (2011). Serum adiponectin levels and tissue expression of adiponectin receptors are associated with risk, stage, and grade of colorectal cancer. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 60(11), 1530-1538.
36. Gönüllü, G., Kahraman, H., Bedir, A., Bektas, A., and Yücel, I. (2010). Association between adiponectin, resistin, insulin resistance, and colorectal tumors. *International journal of colorectal disease*, 25(2), 205-212.
37. Joshi, R. K., Kim, W. J., and Lee, S.-A. (2014). Association between obesity-related adipokines and colorectal cancer: a case-control study and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(24), 7941.
38. Kumor, A., Daniel, P., Pietruczuk, M., and Małecka-Panas, E. (2009). Serum leptin, adiponectin, and resistin concentration in colorectal adenoma and carcinoma (CC) patients. *International journal of colorectal disease*, 24(3), 275.

39. Otake, S., Takeda, H., Fujishima, S., Fukui, T., Orii, T., Sato, T., Sasaki, Y., Nishise, S., and Kawata, S. (2010). Decreased levels of plasma adiponectin associated with increased risk of colorectal cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*, 16(10), 1252.
40. Yamaji, T., Iwasaki, M., Sasazuki, S., Tsugane, S. (2010). Interaction between adiponectin and leptin influences the risk of colorectal adenoma. *Cancer research*, 70(13):5430-7.
41. Xu, X. T., Xu, Q., Tong, J. L., Zhu, M. M., Huang, M. L., Ran, Z. H., and Xiao, S. D. (2011). Meta-analysis: Circulating adiponectin levels and risk of colorectal cancer and adenoma. *Journal of digestive diseases*, 12(4), 234-244.
42. Koda, M., Sulkowska, M., Kanczuga-Koda, L., Surmacz, E., and Sulkowski, S. (2007). Overexpression of the obesity hormone leptin in human colorectal cancer. *Journal of clinical pathology*, 60(8), 902-906.
43. Zubair, A., and Frieri, M. (2013). Role of nuclear factor- κ B in breast and colorectal cancer. *Current allergy and asthma reports*, 13(1), 44-49.
44. Abdullah, M., Rani, A. A., Sudoyo, A. W., Makmun, D., Handjari, D. R., and Hernowo, B. S. (2013). Expression of NF- κ B and COX2 in colorectal cancer among native Indonesians: the role of inflammation in colorectal carcinogenesis. *Acta Med Indones*, 45(3), 187-192.
45. De Simone, V., Franze, E., Ronchetti, G., Colantoni, A., Fantini, M., Di Fusco, D., Sica, G., Sileri, P., MacDonald, T., and Pallone, F. (2015). Th17-type cytokines, IL-6 and TNF- α synergistically activate STAT3 and NF- κ B to promote colorectal cancer cell growth. *Oncogene*, 34(27), 3493.
46. Li, L., and Hong, Z. (2016). IL-1 β /NF- κ B signaling promotes colorectal cancer cell growth through miR-181a/PTEN axis. *Archives of biochemistry and biophysics*, 604, 20-26.
47. Hoesel, B., and Schmid, J. A. (2013). The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer. *Molecular cancer*, 12(1), 86.
48. West, N. R., McCuaig, S., Franchini, F., and Powrie, F. (2015). Emerging cytokine networks in colorectal cancer. *Nature Reviews Immunology*, 15(10), 615.
49. Wang, K., and Karin, M. (2015). Tumor-elicited inflammation and colorectal cancer. *Advances in cancer research*, 128, 173-196.
50. Kolls, J. K., and Lindén, A. (2004). Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*, 21(4), 467-476.
51. Chin, C. C., Chen, C. N., Kuo, H. C., Shi, C. S., Hsieh, M. C., Kuo, Y. H., Tung, S. Y., Lee, K. F., and Huang, W. S. (2015). Interleukin-17 induces CC chemokine receptor 6 expression and cell migration in colorectal cancer cells. *Journal of cellular physiology*, 230(7), 1430-1437.

52. Ren, H., Wang, Z., Zhang, S., Ma, H., Wang, Y., Jia, L., and Li, Y. (2016). IL-17A promotes the migration and invasiveness of colorectal cancer cells through NF- κ B-mediated MMP expression. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, 23(5), 249-256.
53. Liu, J., Duan, Y., Cheng, X., Chen, X., Xie, W., Long, H., Lin, Z., and Zhu, B. (2011). IL-17 is associated with poor prognosis and promotes angiogenesis via stimulating VEGF production of cancer cells in colorectal carcinoma. *Biochemical and biophysical research communications*, 407(2), 348-354.
54. Wu, D., Wu, P., Huang, Q., Liu, Y., Ye, J., and Huang, J. (2013). Interleukin-17: a promoter in colorectal cancer progression. *Clinical and Developmental Immunology*, 2013, 436307.
55. Zenewicz, L. A., and Flavell, R. A. (2008). IL-22 and inflammation: Leukin'through a glass onion. *European journal of immunology*, 38(12), 3265-3268.
56. Jiang, R., Wang, H., Deng, L., Hou, J., Shi, R., Yao, M., Gao, Y., Yao, A., Wang, X., and Yu, L. (2013). IL-22 is related to development of human colon cancer by activation of STAT3. *BMC cancer*, 13(1), 59.
57. Tosolini, M., Kirilovsky, A., Mlecnik, B., Fredriksen, T., Mauger, S., Bindea, G., Berger, A., Bruneval, P., Fridman, W.-H., and Pagès, F. (2011). Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, th2, treg, th17) in patients with colorectal cancer. *Cancer research*, 71(4):1263-71.
58. Durackova, Z. (2010). Some current insights into oxidative stress. *Physiological Research*, 59(4), 459.
59. Barrera, G. (2012). Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. *ISRN oncology*, 2012, 1-21.
60. Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M., and Aggarwal, B. B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radical Biology and Medicine*, 49(11), 1603-1616.
61. Guz, J., Foksinski, M., Siomek, A., Gackowski, D., Rozalski, R., Dziaman, T., Szpila, A., and Olinski, R. (2008). The relationship between 8-oxo-7, 8-dihydro-2'-deoxyguanosine level and extent of cytosine methylation in leukocytes DNA of healthy subjects and in patients with colon adenomas and carcinomas. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 640(1), 170-173.
62. Chang, D., Wang, F., Zhao, Y.-S., and Pan, H.-Z. (2008). Evaluation of oxidative stress in colorectal cancer patients. *Biomedical and Environmental Sciences*, 21(4), 286-289.
63. Wu, R., Feng, J., Yang, Y., Dai, C., Lu, A., Li, J., Liao, Y., Xiang, M., Huang, Q., and Wang, D. (2017). Significance of serum total oxidant/antioxidant status in patients with colorectal cancer. *PloS one*, 12(1), e0170003.

64. Skrzydlewska, E., Stankiewicz, A., Sulkowska, M., Sulkowski, S., and Kasacka, I. (2001). Antioxidant status and lipid peroxidation in colorectal cancer. *Journal of toxicology and environmental health Part A*, 64(3), 213-222.
65. Liu, H., Liu, X., Zhang, C., Zhu, H., Xu, Q., Bu, Y., and Lei, Y. (2017). Redox imbalance in the development of colorectal cancer. *Journal of Cancer*, 8(9), 1586.
66. Maffei, F., Angeloni, C., Malaguti, M., Moraga, J. M. Z., Pasqui, F., Poli, C., Colecchia, A., Festi, D., Hrelia, P., and Hrelia, S. (2011). Plasma antioxidant enzymes and clastogenic factors as possible biomarkers of colorectal cancer risk. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 714(1), 88-92.
67. Özdemirler Erata, G., Kanbağlı, Ö., Durlanık, Ö., Bulut, T., Toker, G., and Uysal, M. (2005). Induced oxidative stress and decreased expression of inducible heat shock protein 70 (ihsp 70) in patients with colorectal adenocarcinomas. *Japanese journal of clinical oncology*, 35(2), 74-78.
68. Ayala, A., Muñoz, M. F., and Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014, 31.
69. Dianzani, M. U. (2003). 4-hydroxynonenal from pathology to physiology. *Molecular aspects of medicine*, 24(4-5), 263-272.
70. Guéraud, F. (2017). 4-Hydroxynonenal metabolites and adducts in pre-carcinogenic conditions and cancer. *Free Radical Biology and Medicine*, 111, 196-208.
71. Rossin, D., Calfapietra, S., Sottero, B., Poli, G., and Biasi, F. (2017). HNE and cholesterol oxidation products in colorectal inflammation and carcinogenesis. *Free Radical Biology and Medicine*, 111, 186-195.
72. Gasparovic, A. C., Milkovic, L., Sunjic, S. B., and Zarkovic, N. (2017). Cancer growth regulation by 4-hydroxynonenal. *Free Radical Biology and Medicine*, 111, 226-234.
73. Wang, Z., Dou, X., Gu, D., Shen, C., Yao, T., Nguyen, V., Braunschweig, C., and Song, Z. (2012). 4-Hydroxynonenal differentially regulates adiponectin gene expression and secretion via activating PPAR γ and accelerating ubiquitin-proteasome degradation. *Molecular and cellular endocrinology*, 349(2), 222-231.
74. Guo, L., Zhang, X.-M., Zhang, Y.-B., Huang, X., and Chi, M.-H. (2017). Association of 4-hydroxynonenal with classical adipokines and insulin resistance in a Chinese non-diabetic obese population. *Nutricion hospitalaria*, 34(2).
75. Cai, F., Dupertuis, Y. M., and Pichard, C. (2012). Role of polyunsaturated fatty acids and lipid peroxidation on colorectal cancer risk and treatments. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 15(2), 99-106.
76. Bhagat, S. S., Ghone, R. A., Suryakar, A. N., and Hundekar, P. S. (2011). Lipid peroxidation and antioxidant vitamin status in colorectal cancer patients. *Indian J Physiol Pharmacol*, 55(1):72-6.

77. Leung, E. Y., Crozier, J. E., Talwar, D., O'Reilly, D. S. J., McKee, R. F., Horgan, P. G., and McMillan, D. C. (2008). Vitamin antioxidants, lipid peroxidation, tumour stage, the systemic inflammatory response and survival in patients with colorectal cancer. *International journal of cancer*, 123(10), 2460-2464.
78. Surinėnaitė, B., Prasmickienė, G., Milašienė, V., Stratilaitovas, E., and Didžiapetrienė, J. (2009). The influence of surgical treatment and red blood cell transfusion on changes in antioxidative and immune system parameters in colorectal cancer patients. *Medicina (Kaunas)*, 45(10), 785-91.
79. Wilmink, A. (1997). Overview of the epidemiology of colorectal cancer. *Diseases of the colon & rectum*, 40(4), 483-493.
80. Karahasanoğlu, T. (2001). Kolorektal kanserler: tanı ve cerrahi tedavi. *Sempozyum Dizisi Yayın No:23*, 271-279.
81. Fairley, T. L., Cardinez, C. J., Martin, J., Alley, L., Friedman, C., Edwards, B., and Jamison, P. (2006). Colorectal cancer in US adults younger than 50 years of age, 1998–2001. *Cancer*, 107(S5), 1153-1161.
82. Chu, K. M. (2010). Epidemiology and risk factors of colorectal cancer. In S. Yang. (Ed.), *Early Diagnosis and Treatment of Cancer Series: Colorectal Cancer*. 1st edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, pp.1-13.
83. Janout, V., and Kollárová, H. (2001). Epidemiology of colorectal cancer. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 145(1), 5-10.
84. Chang, M., Chang, L., Chang, H. M., and Chang, F. (2017). Intestinal and extraintestinal cancers associated with inflammatory bowel disease. *Clinical colorectal cancer*, 17(1), e29-e37.
85. Baena, R., and Salinas, P. (2015). Diet and colorectal cancer. *Maturitas*, 80(3), 258-264.
86. Perera, P. S., Thompson, R. L., and Wiseman, M. J. (2012). Recent evidence for colorectal cancer prevention through healthy food, nutrition, and physical activity: implications for recommendations. *Current Nutrition Reports*, 1(1), 44-54.
87. Slattery, M. L., and Fitzpatrick, F. (2009). Convergence of hormones, inflammation, and energy-related factors: a novel pathway of cancer etiology. *Cancer Prevention Research*, 2(11), 922-930.
88. Coffey, P. J. (2009). When less is more: the PI3K pathway as a determinant of tumor response to dietary restriction. *Cell research*, 19(7), 797.
89. Bardou, M., Barkun, A. N., and Martel, M. (2013). Obesity and colorectal cancer. *Gut*, 62(6), 933-947.
90. Ma, Y., Yang, Y., Wang, F., Zhang, P., Shi, C., Zou, Y., and Qin, H. (2013). Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PloS one*, 8(1), e53916.

91. Doleman, B., Mills, K., Lim, S., Zelhart, M., and Gagliardi, G. (2016). Body mass index and colorectal cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Techniques in coloproctology*, 20(8), 517-535.
92. Beeken, R. J., Croker, H., Heinrich, M., Obichere, A., Finer, N., Murphy, N., Goldin, R., Guppy, N. J., Wilson, R., and Fisher, A. (2017). The Impact of Diet-Induced Weight Loss on Biomarkers for Colorectal Cancer: An Exploratory Study (INTERCEPT). *Obesity*, 25(S2), 95-101.
93. Samad, A., Taylor, R., Marshall, T., and Chapman, M. A. (2005). A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal disease*, 7(3), 204-213.
94. Zhou, X.-Y., Yan, L., Wang, L.-L., and Wang, J. (2016). Association between physical activity and colorectal cancer risk and prognosis: A meta-analysis. *Cancer Treatment and Research Communications*, 9, 62-69.
95. Schmid, D., and Leitzmann, M. (2014). Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*, 25(7), 1293-1311.
96. Wolin, K. Y., Yan, Y., Colditz, G. A., and Lee, I. (2009). Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *British journal of cancer*, 100(4), 611.
97. Cross, A. J., Boca, S., Freedman, N. D., Caporaso, N. E., Huang, W.-Y., Sinha, R., Sampson, J. N., and Moore, S. C. (2014). Metabolites of tobacco smoking and colorectal cancer risk. *Carcinogenesis*, 35(7), 1516-1522.
98. Chen, K., Xia, G., Zhang, C., and Sun, Y. (2015). Correlation between smoking history and molecular pathways in sporadic colorectal cancer: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(3), 3241.
99. Botteri, E., Iodice, S., Bagnardi, V., Raimondi, S., Lowenfels, A. B., and Maisonneuve, P. (2008). Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *Jama*, 300(23), 2765-2778.
100. Liang, P. S., Chen, T. Y., and Giovannucci, E. (2009). Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer*, 124(10), 2406-2415.
101. Pöschl, G., and Seitz, H. K. (2004). Alcohol and cancer. *Alcohol and alcoholism*, 39(3), 155-165.
102. Song, M., Garrett, W. S., and Chan, A. T. (2015). Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology*, 148(6), 1244-1260. e16.
103. Day, S. D., Enos, R. T., McClellan, J. L., Steiner, J., Velázquez, K. T., and Murphy, E. (2013). Linking inflammation to tumorigenesis in a mouse model of high-fat-diet-enhanced colon cancer. *Cytokine*, 64(1), 454-462.

104. Tang, F.-Y., Pai, M.-H., and Chiang, E.-P. I. (2012). Consumption of high-fat diet induces tumor progression and epithelial–mesenchymal transition of colorectal cancer in a mouse xenograft model. *The Journal of nutritional biochemistry*, 23(10), 1302-1313.
105. Dahm, C. C., Keogh, R. H., Lentjes, M. A., Spencer, E. A., Key, T. J., Greenwood, D. C., Cade, J. E., Burley, V. J., Shipley, M. J., and Brunner, E. J. (2010). Intake of dietary fats and colorectal cancer risk: prospective findings from the UK Dietary Cohort Consortium. *Cancer epidemiology*, 34(5), 562-567.
106. Liu, L., Zhuang, W., Wang, R.-Q., Mukherjee, R., Xiao, S.-M., Chen, Z., Wu, X.-T., Zhou, Y., and Zhang, H.-Y. (2011). Is dietary fat associated with the risk of colorectal cancer? A meta-analysis of 13 prospective cohort studies. *European journal of nutrition*, 50(3), 173-184.
107. Kwan, H. Y., Chao, X., Su, T., Fu, X.-Q., Liu, B., Tse, A. K. W., Fong, W. F., and Yu, Z.-L. (2015). Dietary lipids and adipocytes: potential therapeutic targets in cancers. *The Journal of nutritional biochemistry*, 26(4), 303-311.
108. Larsson, S. C., Kumlin, M., Ingelman-Sundberg, M., and Wolk, A. (2004). Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *The American journal of clinical nutrition*, 79(6), 935-945.
109. West, N. J., Clark, S. K., Phillips, R. K., Hutchinson, J. M., Leicester, R. J., Belluzzi, A., and Hull, M. A. (2010). Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis. *Gut*, 59(7), 918-925.
110. Mocellin, M. C., Camargo, C. Q., Nunes, E. A., Fiates, G. M., and Trindade, E. B. (2016). A systematic review and meta-analysis of the n-3 polyunsaturated fatty acids effects on inflammatory markers in colorectal cancer. *Clinical Nutrition*, 35(2), 359-369.
111. Song, M., Chan, A. T., Fuchs, C. S., Ogino, S., Hu, F. B., Mozaffarian, D., Ma, J., Willett, W. C., Giovannucci, E. L., and Wu, K. (2014). Dietary intake of fish, ω -3 and ω -6 fatty acids and risk of colorectal cancer: A prospective study in US men and women. *International journal of cancer*, 135(10), 2413-2423.
112. Shen, X.-J., Zhou, J.-D., Dong, J.-Y., Ding, W.-Q., and Wu, J.-C. (2012). Dietary intake of n-3 fatty acids and colorectal cancer risk: a meta-analysis of data from 489 000 individuals. *British Journal of Nutrition*, 108(9), 1550-1556.
113. Davis, C. D., and Milner, J. A. (2009). Gastrointestinal microflora, food components and colon cancer prevention. *The Journal of nutritional biochemistry*, 20(10), 743-752.
114. Aune, D., Chan, D. S., Lau, R., Vieira, R., Greenwood, D. C., Kampman, E., and Norat, T. (2011). Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Bmj*, 343, d6617.

115. Kunzmann, A. T., Coleman, H. G., Huang, W.-Y., Kitahara, C. M., Cantwell, M. M., and Berndt, S. I. (2015). Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer and incident and recurrent adenoma in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial, 2. *The American journal of clinical nutrition*, 102(4), 881-890.
116. Ben, Q., Sun, Y., Chai, R., Qian, A., Xu, B., and Yuan, Y. (2014). Dietary fiber intake reduces risk for colorectal adenoma: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 146(3), 689-699. e6.
117. Murphy, N., Norat, T., Ferrari, P., Jenab, M., Bueno-de-Mesquita, B., Skeie, G., Dahm, C. C., Overvad, K., Olsen, A., and Tjønneland, A. (2012). Dietary fibre intake and risks of cancers of the colon and rectum in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *PloS one*, 7(6), e39361.
118. Uchida, K., Kono, S., Yin, G., Toyomura, K., Nagano, J., Mizoue, T., Mibu, R., Tanaka, M., Kakeji, Y., and Maehara, Y. (2010). Dietary fiber, source foods and colorectal cancer risk: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 45(10), 1223-1231.
119. Hansen, L., Skeie, G., Landberg, R., Lund, E., Palmqvist, R., Johansson, I., Dragsted, L. O., Egeberg, R., Johnsen, N. F., and Christensen, J. (2012). Intake of dietary fiber, especially from cereal foods, is associated with lower incidence of colon cancer in the HELGA cohort. *International journal of cancer*, 131(2), 469-478.
120. Zeng, H., Lazarova, D. L., and Bordonaro, M. (2014). Mechanisms linking dietary fiber, gut microbiota and colon cancer prevention. *World journal of gastrointestinal oncology*, 6(2), 41.
121. Williams, C. D., Satia, J. A., Adair, L. S., Stevens, J., Galanko, J., Keku, T. O., and Sandler, R. S. (2010). Antioxidant and DNA methylation-related nutrients and risk of distal colorectal cancer. *Cancer causes & control*, 21(8), 1171-1181.
122. Vecchia, C., Decarli, A., Serafini, M., Parpinel, M., Bellocco, R., Galeone, C., Bosetti, C., Zucchetto, A., Polesel, J., and Lagiou, P. (2013). Dietary total antioxidant capacity and colorectal cancer: A large case-control study in Italy. *International journal of cancer*, 133(6), 1447-1451.
123. Papaioannou, D., Cooper, K., Carroll, C., Hind, D., Squires, H., Tappenden, P., and Logan, R. (2011). Antioxidants in the chemoprevention of colorectal cancer and colorectal adenomas in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Disease*, 13(10), 1085-1099.
124. Mekary, R. A., Wu, K., Giovannucci, E., Sampson, L., Fuchs, C., Spiegelman, D., Willett, W. C., and Smith-Warner, S. A. (2010). Total antioxidant capacity intake and colorectal cancer risk in the Health Professionals Follow-up Study. *Cancer Causes & Control*, 21(8), 1315-1321.
125. Vece, M. M., Agnoli, C., Grioni, S., Sieri, S., Pala, V., Pellegrini, N., Frasca, G., Tumino, R., Mattiello, A., and Panico, S. (2015). Dietary total antioxidant capacity and colorectal cancer in the Italian EPIC cohort. *PloS one*, 10(11), e0142995.

126. Weng, C.-J., and Yen, G.-C. (2012). Chemopreventive effects of dietary phytochemicals against cancer invasion and metastasis: phenolic acids, monophenol, polyphenol, and their derivatives. *Cancer treatment reviews*, 38(1), 76-87.
127. Antony, M. L., and Singh, S. V. (2011). Molecular mechanisms and targets of cancer chemoprevention by garlic-derived bioactive compound diallyl trisulfide. *Indian journal of experimental biology*, 49(11), 805.
128. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. (2011). Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. *WCRF/AICR Second Expert Report*. Washington DC. 66-211.
129. Hu, J.-Y., Hu, Y.-W., Zhou, J.-J., Zhang, M.-W., Li, D., and Zheng, S. (2014). Consumption of garlic and risk of colorectal cancer: an updated meta-analysis of prospective studies. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(41), 15413.
130. Zamora-Ros, R., Barupal, D. K., Rothwell, J. A., Jenab, M., Fedirko, V., Romieu, I., Aleksandrova, K., Overvad, K., Kyrø, C., and Tjønneland, A. (2017). Dietary flavonoid intake and colorectal cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) cohort. *International journal of cancer*, 140(8), 1836-1844.
131. Demeyer, D., Mertens, B., De Smet, S., and Ulens, M. (2016). Mechanisms linking colorectal cancer to the consumption of (processed) red meat: a review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 56(16), 2747-2766.
132. Kim, E., Coelho, D., and Blachier, F. (2013). Review of the association between meat consumption and risk of colorectal cancer. *Nutrition research*, 33(12), 983-994.
133. Bernstein, A. M., Song, M., Zhang, X., Pan, A., Wang, M., Fuchs, C. S., Le, N., Chan, A. T., Willett, W. C., and Ogino, S. (2015). Processed and unprocessed red meat and risk of colorectal cancer: analysis by tumor location and modification by time. *PloS one*, 10(8), e0135959.
134. Zhao, Z., Feng, Q., Yin, Z., Shuang, J., Bai, B., Yu, P., Guo, M., and Zhao, Q. (2017). Red and processed meat consumption and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 8(47), 83306.
135. Carr, P. R., Walter, V., Brenner, H., and Hoffmeister, M. (2016). Meat subtypes and their association with colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer*, 138(2), 293-302.
136. Carr, P. R., Jansen, L., Bienert, S., Roth, W., Herpel, E., Kloor, M., Bläker, H., Chang-Claude, J., Brenner, H., and Hoffmeister, M. (2017). Associations of red and processed meat intake with major molecular pathological features of colorectal cancer. *European journal of epidemiology*, 32(5), 409-418.
137. Chiavarini, M., Bertarelli, G., Minelli, L., and Fabiani, R. (2017). Dietary intake of meat cooking-related mutagens (HCAs) and risk of colorectal adenoma and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 9(5), 514.

138. Joshi, A. D., Kim, A., Lewinger, J. P., Ulrich, C. M., Potter, J. D., Cotterchio, M., Le Marchand, L., and Stern, M. C. (2015). Meat intake, cooking methods, dietary carcinogens, and colorectal cancer risk: findings from the Colorectal Cancer Family Registry. *Cancer medicine*, 4(6), 936-952.
139. Newmark, H., Wargovich, M., and Bruce, W. (1984). Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: a hypothesis. *Journal of the National Cancer Institute*, 72(6), 1323-1325.
140. Lamprecht, S. A., and Lipkin, M. (2001). Cellular mechanisms of calcium and vitamin D in the inhibition of colorectal carcinogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 952(1), 73-87.
141. Llor, X., Jacoby, R. F., Teng, B.-B., Davidson, N. O., Sitrin, M. D., and Brasitus, T. A. (1991). K-ras mutations in 1, 2-dimethylhydrazine-induced colonic tumors: effects of supplemental dietary calcium and vitamin D deficiency. *Cancer Research*, 51(16), 4305-4309.
142. Parodi, P. W. (1997). Cows' milk fat components as potential anticarcinogenic agents. *The Journal of nutrition*, 127(6), 1055-1060.
143. Tsuda, H., Kozu, T., Inuma, G., Ohashi, Y., Saito, Y., Saito, D., Akasu, T., Alexander, D. B., Futakuchi, M., and Fukamachi, K. (2010). Cancer prevention by bovine lactoferrin: from animal studies to human trial. *Biometals*, 23(3), 399-409.
144. Norat, T., and Riboli, E. (2003). Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms and epidemiological evidence. *European Journal of Clinical Nutrition*, 57(1), 1.
145. Murphy, N., Norat, T., Ferrari, P., Jenab, M., Bueno-de-Mesquita, B., Skeie, G., Olsen, A., Tjønneland, A., Dahm, C. C., and Overvad, K. (2013). Consumption of dairy products and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS One*, 8(9), e72715.
146. Aune, D., Lau, R., Chan, D., Vieira, R., Greenwood, D., Kampman, E., and Norat, T. (2012). Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Annals of oncology*, 23(1), 37-45.
147. Ralston, R. A., Truby, H., Palermo, C. E., and Walker, K. Z. (2014). Colorectal cancer and nonfermented milk, solid cheese, and fermented milk consumption: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Critical reviews in food science and nutrition*, 54(9), 1167-1179.
148. Yang, B., McCullough, M. L., Gapstur, S. M., Jacobs, E. J., Bostick, R. M., Fedirko, V., Flanders, W. D., and Campbell, P. T. (2014). Calcium, vitamin D, dairy products, and mortality among colorectal cancer survivors: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Journal of Clinical Oncology*, 32(22), 2335-2343.
149. Keum, N., Aune, D., Greenwood, D. C., Ju, W., and Giovannucci, E. L. (2014). Calcium intake and colorectal cancer risk: Dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *International journal of cancer*, 135(8), 1940-1948.

150. Cho, E., Smith-Warner, S. A., Spiegelman, D., Beeson, W. L., van den Brandt, P. A., Colditz, G. A., Folsom, A. R., Fraser, G. E., Freudenheim, J. L., and Giovannucci, E. (2004). Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(13), 1015-1022.
151. Kim, Y.I. (2004). Folate and DNA methylation: a mechanistic link between folate deficiency and colorectal cancer? *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 13(4), 511-519.
152. Kennedy, D. A., Stern, S. J., Moretti, M., Matok, I., Sarkar, M., Nickel, C., and Koren, G. (2011). Folate intake and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer epidemiology*, 35(1), 2-10.
153. Moazzen, S., Dolatkhah, R., Tabrizi, J. S., Shaarbafi, J., Alizadeh, B. Z., de Bock, G. H., and Dastgiri, S. (2017). Folic acid intake and folate status and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*, 37(6 Pt A):1926-1934.
154. Giovannucci, E. (2002). Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. *The Journal of nutrition*, 132(8), 2350S-2355S.
155. Kim, Y.I. (2007). Folic acid fortification and supplementation—good for some but not so good for others. *Nutrition reviews*, 65(11), 504-511.
156. Blount, B. C., Mack, M. M., Wehr, C. M., MacGregor, J. T., Hiatt, R. A., Wang, G., Wickramasinghe, S. N., Everson, R. B., and Ames, B. N. (1997). Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(7), 3290-3295.
157. Bassett, J. K., Severi, G., Hodge, A. M., Baglietto, L., Hopper, J. L., English, D. R., and Giles, G. G. (2013). Dietary intake of B vitamins and methionine and colorectal cancer risk. *Nutrition and cancer*, 65(5), 659-667.
158. Zhang, X.-H., Ma, J., Smith-Warner, S. A., Lee, J. E., and Giovannucci, E. (2013). Vitamin B6 and colorectal cancer: current evidence and future directions. *World journal of gastroenterology: WJG*, 19(7), 1005.
159. Larsson, S. C., Orsini, N., and Wolk, A. (2010). Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Jama*, 303(11), 1077-1083.
160. Liu, Y., Yu, Q.-Y., Zhu, Z.-L., Tang, P.-Y., and Li, K. (2015). Vitamin B2 intake and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis of observational studies. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16(3), 909-913.
161. Feldman, D., Krishnan, A. V., Swami, S., Giovannucci, E., and Feldman, B. J. (2014). The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nature reviews cancer*, 14(5), 342.
162. Zhang, X., and Giovannucci, E. (2011). Calcium, vitamin D and colorectal cancer chemoprevention. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 25(4-5), 485-494.

163. Grant, W. B. (2009). A critical review of Vitamin D and cancer: A report of the IARC Working Group on vitamin D. *Dermato-endocrinology*, 1(1), 25-33.
164. Wei, M. Y., Garland, C. F., Gorham, E. D., Mohr, S. B., and Giovannucci, E. (2008). Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 17(11), 2958-2969.
165. Gorham, E. D., Garland, C. F., Garland, F. C., Grant, W. B., Mohr, S. B., Lipkin, M., Newmark, H. L., Giovannucci, E., Wei, M., and Holick, M. F. (2005). Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 97(1-2), 179-194.
166. Ying, H.-Q., Sun, H.-L., He, B.-S., Pan, Y.-Q., Wang, F., Deng, Q.-W., Chen, J., Liu, X., and Wang, S.-K. (2015). Circulating vitamin D binding protein, total, free and bioavailable 25-hydroxyvitamin D and risk of colorectal cancer. *Scientific reports*, 5, 7956.
167. Anic, G. M., Weinstein, S. J., Mondul, A. M., Männistö, S., and Albanes, D. (2014). Serum vitamin D, vitamin D binding protein, and risk of colorectal cancer. *PloS one*, 9(7), e102966.
168. Ambalam, P., Raman, M., Purama, R. K., and Doble, M. (2016). Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 30(1), 119-131.
169. Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., and Salminen, S. (2014). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 11(8), 506.
170. Horie, H., Zeisig, M., Hirayama, K., Midtvedt, T., Möller, L., and Rafter, J. (2003). Probiotic mixture decreases DNA adduct formation in colonic epithelium induced by the food mutagen 2-amino-9H-pyrido [2, 3-b] indole in a human-flora associated mouse model. *European journal of cancer prevention*, 12(2), 101-107.
171. Foo, N.-P., Ou Yang, H., Chiu, H.-H., Chan, H.-Y., Liao, C.-C., Yu, C.-K., and Wang, Y.-J. (2011). Probiotics prevent the development of 1, 2-dimethylhydrazine (DMH)-induced colonic tumorigenesis through suppressed colonic mucosa cellular proliferation and increased stimulation of macrophages. *Journal of agricultural and food chemistry*, 59(24), 13337-13345.
172. Chen, Z.-F., Ai, L.-Y., Wang, J.-L., Ren, L.-L., Yu, Y.-N., Xu, J., Chen, H.-Y., Yu, J., Li, M., and Qin, W.-X. (2015). Probiotics *Clostridium butyricum* and *Bacillus subtilis* ameliorate intestinal tumorigenesis. *Future microbiology*, 10(9), 1433-1445.
173. Bauer-Marinovic, M., Florian, S., Müller-Schmehl, K., Glatt, H., and Jacobasch, G. (2006). Dietary resistant starch type 3 prevents tumor induction by 1, 2-dimethylhydrazine and alters proliferation, apoptosis and dedifferentiation in rat colon. *Carcinogenesis*, 27(9), 1849-1859.

174. Hijova, E., Szabadosova, V., Strojny, L., and Bomba, A. (2014). Changes chemopreventive markers in colorectal cancer development after inulin supplementation. *Bratislavske lekarske listy*, 115(2), 76-79.
175. Rafter, J., Bennett, M., Caderni, G., Clune, Y., Hughes, R., Karlsson, P. C., Klinder, A., O'riordan, M., O'sullivan, G. C., and Pool-Zobel, B. (2007). Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients-. *The American journal of clinical nutrition*, 85(2), 488-496.
176. Worthley, D. L., Le Leu, R. K., Whitehall, V. L., Conlon, M., Christophersen, C., Belobrajdic, D., Mallitt, K.-A., Hu, Y., Irahara, N., and Ogino, S. (2009). A human, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of prebiotic, probiotic, and synbiotic supplementation: effects on luminal, inflammatory, epigenetic, and epithelial biomarkers of colorectal cancer-. *The American journal of clinical nutrition*, 90(3), 578-586.
177. Cappell, M. S. (2005). The pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis of colon cancer and adenomatous polyps. *Medical Clinics*, 89(1), 1-42.
178. Cappell, M. S. (2005). From colonic polyps to colon cancer: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *Clinics in laboratory medicine*, 25(1), 135-177.
179. Cher Heng, T., Prajnan, D., Eric J., S., Miguel, R.-B., Revathy B., I. (2012). Colorectal cancer. In P. Silverman. (Ed.), *Oncologic Imaging: A Multidisciplinary Approach*. Philadelphia: Elsevier Saunders, pp. 267-286.
180. Tsai, S., Gearhart, S. L. (2010). Presentation and Initial Evaluation of Colorectal Cancer. In S. Yang. (Ed.), *Early Diagnosis and Treatment of Cancer Series: Colorectal Cancer*. Philadelphia: Elsevier, pp. 13-19.
181. Kolligs, F. T. (2016). Diagnostics and epidemiology of colorectal cancer. *Visceral medicine*, 32(3), 158-164.
182. Zauber, A. G. (2015). The impact of screening on colorectal cancer mortality and incidence: has it really made a difference? *Digestive diseases and sciences*, 60(3), 681-691.
183. Saito, H. (2006). Colorectal cancer screening using immunochemical faecal occult blood testing in Japan. *Journal of medical screening*, 13(4), S6-7.
184. Shin, H.-R., Masuyer, E., Ferlay, J., and Curado, M.-P. (2010). Cancer in Asia-Incidence rates based on data in cancer incidence in five continents IX (1998-2002). *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 11, 11-16.
185. Senore, C., Inadomi, J., Segnan, N., Bellisario, C., and Hassan, C. (2015). Optimising colorectal cancer screening acceptance: a review. *Gut*, 64(7), 1158-1177.

186. Levin, B., Lieberman, D. A., McFarland, B., Andrews, K. S., Brooks, D., Bond, J., Dash, C., Giardiello, F. M., Glick, S., and Johnson, D. (2008). Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology*, 134(5), 1570-1595.
187. Patel, J. D., and Chang, K. J. (2016). The role of virtual colonoscopy in colorectal screening. *Clinical imaging*, 40(2), 315-320.
188. Jesse Samuel, M., and Tess Hannah, A. (2017). Colorectal Cancer Screening. *Surg Clin N Am*, 97, 487-502.
189. Hill, C. C. (2001). Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Effective Clinical Practice*, 4(4), 150-156.
190. Pak Wo Webber, C., Jing Hieng, N., Zhongxian, P., and Roy, S. (2017). Colorectal cancer screening. *Singapore Med J*, 58(1), 24-28.
191. Carolyn C., C., and Frederick L., G. (2004). The Staging of Colorectal Cancer: 2004 and Beyond. *CA Cancer J Clin*, 54, 295-308.
192. David H, K., Perry J, P. (2010). Colorectal Cancer: Staging, Treatment, and Prognosis. In *CT Colonography: Principles and Practice of Virtual Colonoscopy*. Philadelphia: Elsevier Saunders, pp. 33-43.
193. Cnop, M., Havel, P., Utzschneider, K., Carr, D., Sinha, M., Boyko, E., Retzlaff, B., Knopp, R., Brunzell, J., and Kahn, S. E. (2003). Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*, 46(4), 459-469.
194. Pekcan, G. (2008). Beslenme durumunun saptanması. *Diyet El Kitabı (Yedinci Baskı)*. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, ss. 67-141.
195. Nuttall, F. Q. (2015). Body mass index: obesity, BMI, and health: a critical review. *Nutrition today*, 50(3), 117.
196. Baysal, A., Aksoy, M., Besler, T., Bozkurt, N., Keçecioglu, S., Merdol, T., Pekcan, G., Mercanlıgil, S., Yıldız, E. (2013). *Diyet El Kitabı*. (Yedinci Baskı). Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, 99-118.
197. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. (2016). *Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER)*. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031. Ankara. 164-176.
198. Ashwell, M., and Hsieh, S. D. (2005). Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *International journal of food sciences and nutrition*, 56(5), 303-307.
199. Atenz, A. (2001). A review of empirically based physical activity program for middle aged to older adults. *Journal of Aging and Physical Activity*, 9(1), 38-55.

200. Arabacı, R., ve Çankaya, C. (2007). Beden eğitimi öğretmenlerinin fiziksel aktivite düzeylerinin araştırılması. *Uludağ Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 20(1), 1-15.
201. Merdol, K. T. (2011). *Standart Yemek Tarifeleri*. (Dördüncü Baskı). Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, 12-89.
202. Satia, J. A., Watters, J. L., and Galanko, J. A. (2009). Validation of an antioxidant nutrient questionnaire in whites and African Americans. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 109(3), 502-508. e6.
203. Rakicioglu, N., Tek, N., Ayaz, A., ve Pekcan, G. (2009). *Yemek ve Besin Fotograf Kataloğu: Ölçü ve Miktarlar*. Ankara: Ata Ofset Matbaacılık, 3-75.
204. Carlsen, M. H., Halvorsen, B. L., Holte, K., Bøhn, S. K., Dragland, S., Sampson, L., Willey, C., Senoo, H., Umezono, Y., and Sanada, C. (2010). The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. *Nutrition journal*, 9(1), 3.
205. İnternet: National Institutes of Health. (2011). Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended Dietary Allowances and Adequate Intakes. URL: http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fods.od.nih.gov%2FHealth_Information%2FDietary_Reference_Intakes.aspx&date=2018-12-29, Son Erişim Tarihi: 29.12.2018.
206. Otten, J. J., Hellwig, J. P., Meyers, L. D. (2006). *Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements*. Washington, DC: National Academies Press, pp. 113-115.
207. Hayran, M., Hayran, M. (2011). *Sağlık Araştırmaları İçin Temel İstatistik*. (Birinci Baskı). Ankara: Artoffset Matbaacılık Yayıncılık, 85-333.
208. Davies, R. J., Miller, R., and Coleman, N. (2005). Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis. *Nature Reviews Cancer*, 5(3), 199.
209. Kelesidis, I., Kelesidis, T., and Mantzoros, C. (2006). Adiponectin and cancer: a systematic review. *British journal of cancer*, 94(9), 1221.
210. İnternet: National Cancer Institute. (2018). SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2015. URL: http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fseer.cancer.gov%2Fcsr%2F1975_2015%2Fresults_merged%2Fsect_06_colon_rectum.pdf&date=2018-12-29, Son Erişim Tarihi: 29.12. 2018.
211. Thursfield, V., Farrugia, H. (2017). Cancer in Victoria: statistics and trends 2016. *Cancer Council Victoria*. Melbourne. 15.
212. Bailey, C. E., Hu, C.-Y., You, Y. N., Bednarski, B. K., Rodriguez-Bigas, M. A., Skibber, J. M., Cantor, S. B., and Chang, G. J. (2015). Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA surgery*, 150(1), 17-22.

213. Singh, G. K., Williams, S. D., Siahpush, M., and Mulhollen, A. (2011). Socioeconomic, rural-urban, and racial inequalities in US cancer mortality: Part I—All cancers and lung cancer and Part II—Colorectal, prostate, breast, and cervical cancers. *Journal of cancer epidemiology*, 2011, 27.
214. Singh, G. K., and Jemal, A. (2017). Socioeconomic and racial/ethnic disparities in cancer mortality, incidence, and survival in the United States, 1950–2014: over six decades of changing patterns and widening inequalities. *Journal of environmental and public health*, 2017, 19.
215. Doubeni, C. A., Laiyemo, A. O., Major, J. M., Schootman, M., Lian, M., Park, Y., Graubard, B. I., Hollenbeck, A. R., and Sinha, R. (2012). Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: An analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cancer*, 118(14), 3636-3644.
216. Doubeni, C. A., Major, J. M., Laiyemo, A. O., Schootman, M., Zauber, A. G., Hollenbeck, A. R., Sinha, R., and Allison, J. (2012). Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence. *Journal of the National Cancer Institute*, 104(18), 1353-1362.
217. Klabunde, C., Cronin, K. A., Breen, N., Waldron, W. R., Ambs, A. H., and Nadel, M. (2011). Trends in colorectal cancer test use among vulnerable populations in the US. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20(8), 1611-21.
218. Uchino, B. N. (2006). Social support and health: a review of physiological processes potentially underlying links to disease outcomes. *Journal of behavioral medicine*, 29(4), 377-387.
219. Feng, Y., Dai, W., Li, Y., Mo, S., Li, Q., and Cai, S. (2018). The effect of marital status by age on patients with colorectal cancer over the past decades: A SEER-based analysis. *International journal of colorectal disease*, 33(8), 1001-1010.
220. Hanske, J., Meyer, C. P., Sammon, J. D., Choueiri, T. K., Menon, M., Lipsitz, S. R., Noldus, J., Nguyen, P. L., Sun, M., and Trinh, Q.-D. (2016). The influence of marital status on the use of breast, cervical, and colorectal cancer screening. *Preventive medicine*, 89, 140-145.
221. Lynch, H. T., and De la Chapelle, A. (2003). Hereditary colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 348(10), 919-932.
222. Butterworth, A. S., Higgins, J. P., and Pharoah, P. (2006). Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *European journal of cancer*, 42(2), 216-227.
223. Lowery, J. T., Ahnen, D. J., Schroy III, P. C., Hampel, H., Baxter, N., Boland, C. R., Burt, R. W., Butterly, L., Doerr, M., and Doroshenko, M. (2016). Understanding the contribution of family history to colorectal cancer risk and its clinical implications: A state-of-the-science review. *Cancer*, 122(17), 2633-2645.

224. Schoen, R. E., Razzak, A., Kelly, J. Y., Berndt, S. I., Firl, K., Riley, T. L., and Pinsky, P. F. (2015). Incidence and mortality of colorectal cancer in individuals with a family history of colorectal cancer. *Gastroenterology*, 149(6), 1438-1445. e1.
225. Leufkens, A. M., Van Duijnhoven, F. J., Siersema, P. D., Boshuizen, H. C., Vrieling, A., Agudo, A., Gram, I. T., Weiderpass, E., Dahm, C., and Overvad, K. (2011). Cigarette smoking and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9(2), 137-144.
226. Gong, J., Hutter, C. M., Baron, J. A., Berndt, S. I., Caan, B. J., Campbell, P. T., Casey, G., Chan, A. T., Cotterchio, M., and Fuchs, C. S. (2012). A pooled analysis of smoking and colorectal cancer: timing of exposure and interactions with environmental factors. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 21(11), 1974-85.
227. Wei, E. K., Colditz, G. A., Giovannucci, E. L., Wu, K., Glynn, R. J., Fuchs, C. S., Stampfer, M., Willett, W., Ogino, S., and Rosner, B. (2017). A comprehensive model of colorectal cancer by risk factor status and subsite using data From the nurses' health study. *American journal of epidemiology*, 185(3), 224-237.
228. Hoffmeister, M., Schmitz, S., Karmrodt, E., Stegmaier, C., Haug, U., Arndt, V., and Brenner, H. (2010). Male sex and smoking have a larger impact on the prevalence of colorectal neoplasia than family history of colorectal cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 8(10), 870-876.
229. Yang, B., Jacobs, E. J., Gapstur, S. M., Stevens, V., and Campbell, P. T. (2015). Active smoking and mortality among colorectal cancer survivors: the Cancer Prevention Study II nutrition cohort. *Journal of clinical oncology*, 33(8), 885-893.
230. Phipps, A. I., Baron, J., and Newcomb, P. A. (2011). Prediagnostic smoking history, alcohol consumption, and colorectal cancer survival: the Seattle Colon Cancer Family Registry. *Cancer*, 117(21), 4948-4957.
231. Ordóñez-Mena, J., Walter, V., Schöttker, B., Jenab, M., O'Doherty, M. G., Kee, F., Bueno-de-Mesquita, B., Peeters, P., Stricker, B. H., and Ruiter, R. (2017). Impact of prediagnostic smoking and smoking cessation on colorectal cancer prognosis: a meta-analysis of individual patient data from cohorts within the CHANCES consortium. *Annals of Oncology*, 29(2), 472-483.
232. Sharma, A., Deeb, A.-P., Iannuzzi, J. C., Rickles, A. S., Monson, J. R., and Fleming, F. J. (2013). Tobacco smoking and postoperative outcomes after colorectal surgery. *Annals of surgery*, 258(2), 296-300.
233. Wei, P.-L., Kuo, L.-J., Huang, M.-T., Ting, W.-C., Ho, Y.-S., Wang, W., An, J., and Chang, Y.-J. (2011). Nicotine enhances colon cancer cell migration by induction of fibronectin. *Annals of surgical oncology*, 18(6), 1782-1790.
234. Wang, Y., Duan, H., Yang, H., and Lin, J. (2015). A pooled analysis of alcohol intake and colorectal cancer. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(5), 6878.

235. Fedirko, V., Tramacere, I., Bagnardi, V., Rota, M., Scotti, L., Islami, F., Negri, E., Straif, K., Romieu, I., and La Vecchia, C. (2011). Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Annals of oncology*, 22(9), 1958-1972.
236. Cho, E., Smith-Warner, S. A., Ritz, J., Van Den Brandt, P. A., Colditz, G. A., Folsom, A. R., Freudenheim, J. L., Giovannucci, E., Goldbohm, R. A., and Graham, S. (2004). Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Annals of internal medicine*, 140(8), 603-613.
237. Stintzing, S., Tejpar, S., Gibbs, P., Thiebach, L., and Lenz, H.-J. (2017). Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. *European Journal of Cancer*, 84, 69-80.
238. İnternet: American Cancer Society. (2018). Survival Rates for Colorectal Cancer, by Stage. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fwww.cancer.org%2Fcontent%2Fcontent%2Fen%2Fcontent%2Fcolon-rectal-cancer%2Fdetection-diagnosis-staging%2Fsurvival-rates%2F&date=2018-12-29>, Son Erişim Tarihi: 29.12.2018.
239. Aydın, İ., Şehitoğlu, İ., Ender, Ö., Yücel, A. F., Pergel, A., Bedir, R., Güçer, H., and Şahin, D. A. (2015). Kolorektal Kanser Nedeniyle Opere Ettiğimiz Hastaların Değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 16(2), 102-109.
240. Türkoğlu, A., Çetinkaya, Z., Girgin, M., Ayten, R., Kanat, B. H., Binnetoğlu, K., and Aksu, A. (2014). Kolorektal kanserlerde prognostik faktörler. *Dicle Tıp Dergisi*, 41(4), 724-731.
241. McSorley, S. T., Black, D. H., Horgan, P. G., and McMillan, D. C. (2018). The relationship between tumour stage, systemic inflammation, body composition and survival in patients with colorectal cancer. *Clinical Nutrition*, 37(4), 1279-1285.
242. Liu, Y., Tang, W., Zhai, L., Yang, S., Wu, J., Xie, L., Wang, J., Deng, Y., Qin, X., and Li, S. (2014). Meta-analysis: eating frequency and risk of colorectal cancer. *Tumor Biology*, 35(4), 3617-3625.
243. Franceschi, S., La Vecchia, C., Bidoli, E., Negri, E., and Talamini, R. (1992). Meal frequency and risk of colorectal cancer. *Cancer research*, 52(13), 3589-3592.
244. Favero, A., Franceschi, S., La Vecchia, C., Negri, E., Conti, E., and Montella, M. (1998). Meal frequency and coffee intake in colon cancer. *Nutr Cancer*, 30(3), 182-5.
245. de Verdier, M. G., and Longnecker, M. P. (1992). Eating frequency—a neglected risk factor for colon cancer? *Cancer Causes & Control*, 3(1), 77-81.
246. Shoff, S. M., Newcomb, P. A., and Longnecker, M. P. (1997). Frequency of eating and risk of colorectal cancer in women. *Nutrition and Cancer*, 27(1), 22-25.
247. Mekary, R. A., Hu, F. B., Willett, W. C., Chiuve, S., Wu, K., Fuchs, C., Fung, T. T., and Giovannucci, E. (2012). The joint association of eating frequency and diet quality with colorectal cancer risk in the Health Professionals Follow-up Study. *American journal of epidemiology*, 175(7), 664-672.

248. Perrigue, M. M., Kantor, E. D., Hastert, T. A., Patterson, R., Potter, J. D., Neuhouser, M. L., and White, E. (2013). Eating frequency and risk of colorectal cancer. *Cancer Causes & Control*, 24(12), 2107-2115.
249. Leidy, H. J., and Campbell, W. W. (2010). The Effect of Eating Frequency on Appetite Control and Food Intake: Brief Synopsis of Controlled Feeding Studies, 2. *The Journal of nutrition*, 141(1), 154-157.
250. Ferguson, L. R. (2010). Meat and cancer. *Meat science*, 84(2), 308-313.
251. de Batlle, J., Gracia-Lavedan, E., Romaguera, D., Mendez, M., Castaño-Vinyals, G., Martín, V., Aragonés, N., Gómez-Acebo, I., Olmedo-Requena, R., and Jimenez-Moleon, J. J. (2018). Meat intake, cooking methods and doneness and risk of colorectal tumours in the Spanish multicase-control study (MCC-Spain). *European journal of nutrition*, 57(2), 643-653.
252. Vieira, S. A., Zhang, G., and Decker, E. A. (2017). Biological implications of lipid oxidation products. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 94(3), 339-351.
253. Sinha, R., Peters, U., Cross, A. J., Kulldorff, M., Weissfeld, J. L., Pinsky, P. F., Rothman, N., and Hayes, R. B. (2005). Meat, meat cooking methods and preservation, and risk for colorectal adenoma. *Cancer Research*, 65(17), 8034-8041.
254. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. (2011). Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. *WCRF/AICR Second Expert Report*. Washington DC. 66-211.
255. Harding, J. L., Shaw, J. E., Anstey, K. J., Adams, R., Balkau, B., Brennan-Olsen, S. L., Briffa, T., Davis, T. M., Davis, W. A., and Dobson, A. (2015). Comparison of anthropometric measures as predictors of cancer incidence: A pooled collaborative analysis of 11 Australian cohorts. *International journal of cancer*, 137(7), 1699-1708.
256. Song, M., Hu, F. B., Spiegelman, D., Chan, A. T., Wu, K., Ogino, S., Fuchs, C. S., Willett, W. C., and Giovannucci, E. L. (2015). Long-term status and change of body fat distribution, and risk of colorectal cancer: a prospective cohort study. *International journal of epidemiology*, 45(3), 871-883.
257. Abar, L., Vieira, A. R., Aune, D., Sobiecki, J. G., Vingeliene, S., Polemiti, E., Stevens, C., Greenwood, D. C., Chan, D. S., and Schlesinger, S. (2018). Height and body fatness and colorectal cancer risk: an update of the WCRF–AICR systematic review of published prospective studies. *European journal of nutrition*, 57(5), 1701-1720.
258. Ortega, L. S., Bradbury, K. E., Cross, A. J., Morris, J. S., Gunter, M. J., and Murphy, N. (2017). A Prospective Investigation of Body Size, Body Fat Composition and Colorectal Cancer Risk in the UK Biobank. *Scientific reports*, 7(1), 17807.
259. Wang, N., Khankari, N. K., Cai, H., Li, H. L., Yang, G., Gao, Y. t., Xiang, Y. b., Shu, X. O., and Zheng, W. (2017). Prediagnosis body mass index and waist–hip circumference ratio in association with colorectal cancer survival. *International journal of cancer*, 140(2), 292-301.

260. Correa, M. M., Thume, E., De Oliveira, E. R. A., and Tomasi, E. (2016). Performance of the waist-to-height ratio in identifying obesity and predicting non-communicable diseases in the elderly population: a systematic literature review. *Archives of gerontology and geriatrics*, 65, 174-182.
261. Hanley, A. J., McKeown-Eyssen, G., Harris, S. B., Hegele, R. A., Wolever, T. M., Kwan, J., and Zinman, B. (2002). Cross-sectional and prospective associations between abdominal adiposity and proinsulin concentration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(1), 77-83.
262. Neeland, I. J., Ayers, C. R., Rohatgi, A. K., Turer, A. T., Berry, J. D., Das, S. R., Vega, G. L., Khera, A., McGuire, D. K., and Grundy, S. M. (2013). Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. *Obesity*, 21(9), E439-E447.
263. Edna, T.-H., Karlsen, V., Jullumstro, E., and Lydersen, S. (2012). Prevalence of anaemia at diagnosis of colorectal cancer: assessment of associated risk factors. *Hepato-gastroenterology*, 59(115), 713-716.
264. Muñoz, M., García-Erce, J. A., and Remacha, Á. F. (2011). Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homoeostasis. *Journal of clinical pathology*, 64(4), 281-286.
265. Muñoz, M., Gómez-Ramírez, S., Martín-Montañez, E., and Auerbach, M. (2014). Perioperative anemia management in colorectal cancer patients: a pragmatic approach. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(8), 1972.
266. Väyrynen, J. P., Tuomisto, A., Väyrynen, S. A., Klintrup, K., Karhu, T., Mäkelä, J., Herzig, K.-H., Karttunen, T. J., and Mäkinen, M. J. (2018). Preoperative anemia in colorectal cancer: relationships with tumor characteristics, systemic inflammation, and survival. *Scientific reports*, 8(1), 1126.
267. Grivennikov, S. I., Greten, F. R., and Karin, M. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 140(6), 883-899.
268. Li, M. X., Liu, X. M., Zhang, X. F., Zhang, J. F., Wang, W. L., Zhu, Y., Dong, J., Cheng, J. W., Liu, Z. W., and Ma, L. (2014). Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer*, 134(10), 2403-2413.
269. Tsai, P.-L., Su, W.-J., Leung, W.-H., Lai, C.-T., and Liu, C.-K. (2016). Neutrophil-lymphocyte ratio and CEA level as prognostic and predictive factors in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of cancer research and therapeutics*, 12(2), 582.
270. Özdemir, Y., Akin, M. L., Sucullu, I., Balta, A. Z., and Yucel, E. (2014). Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic aid in colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(6), 2647-2650.

271. Zou, Z. Y., Liu, H. L., Ning, N., Li, S. Y., Du, X. H., and Li, R. (2016). Clinical significance of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio as prognostic factors for patients with colorectal cancer. *Oncology letters*, 11(3), 2241-2248.
272. Frezza, E. E., Wachtel, M. S., and Chiriva-Internati, M. (2006). Influence of obesity on the risk of developing colon cancer. *Gut*, 55(2), 285-291.
273. Hursting, S. D., Nunez, N. P., Varticovski, L., and Vinson, C. (2007). The obesity-cancer link: lessons learned from a fatless mouse. *Cancer research*, 67(6), 2391-2393.
274. Jung, U., and Choi, M.-S. (2014). Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International journal of molecular sciences*, 15(4), 6184-6223.
275. Fenton, J. I., Hord, N. G., Lavigne, J. A., Perkins, S. N., and Hursting, S. D. (2005). Leptin, insulin-like growth factor-1, and insulin-like growth factor-2 are mitogens in ApcMin/+ but not Apc+/+ colonic epithelial cell lines. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 14(7), 1646-1652.
276. Sierra-Honigsmann, M. R. o., Nath, A. K., Murakami, C., García-Cardena, G., Papapetropoulos, A., Sessa, W. C., Madge, L. A., Schechner, J. S., Schwabb, M. B., and Polverini, P. J. (1998). Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science*, 281(5383), 1683-1686.
277. Gialamas, S. P., Petridou, E. T., Tseleni-Balafouta, S., Spyridopoulos, T. N., Matsoukis, I. L., Kondi-Pafiti, A., Zografos, G., and Mantzoros, C. S. (2011). Serum adiponectin levels and tissue expression of adiponectin receptors are associated with risk, stage, and grade of colorectal cancer. *Metabolism*, 60(11), 1530-1538.
278. Nakajima, T. E., Yamada, Y., Hamano, T., Furuta, K., Matsuda, T., Fujita, S., Kato, K., Hamaguchi, T., and Shimada, Y. (2010). Adipocytokines as new promising markers of colorectal tumors: adiponectin for colorectal adenoma, and resistin and visfatin for colorectal cancer. *Cancer science*, 101(5), 1286-1291.
279. Otake, S., Takeda, H., Suzuki, Y., Fukui, T., Watanabe, S., Ishihama, K., Saito, T., Togashi, H., Nakamura, T., and Matsuzawa, Y. (2005). Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: evidence for participation of insulin resistance. *Clinical Cancer Research*, 11(10), 3642-3646.
280. Ferroni, P., Palmirotta, R., Spila, A., Martini, F., Raparelli, V., Fossile, E., Mariotti, S., Del Monte, G., Buonomo, O., and ROSELLI, M. (2007). Prognostic significance of adiponectin levels in non-metastatic colorectal cancer. *Anticancer Research*, 27(1B), 483-489.
281. Öztürk, B., Kutlutürk, F., and Sezer, E. Üç Farklı Solid Tümörde Serum Adiponektin Düzeyleri. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 2(2), 65-71.

282. Zhu, H., Liu, M., Zhang, N., Pan, H., Lin, G., Li, N., Wang, L., Yang, H., Yan, K., and Gong, F. (2018). Circulating and Adipose Tissue mRNA Levels of Zinc- α 2-Glycoprotein, Leptin, High-Molecular-Weight Adiponectin, and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Colorectal Cancer Patients With or Without Obesity. *Frontiers in endocrinology*, 9, 190.
283. Chandran, M., Phillips, S. A., Ciaraldi, T., and Henry, R. R. (2003). Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes care*, 26(8), 2442-2450.
284. Guo, C., Li, X., Wang, R., Yu, J., Ye, M., Mao, L., Zhang, S., and Zheng, S. (2016). Association between oxidative DNA damage and risk of colorectal cancer: sensitive determination of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine by UPLC-MS/MS analysis. *Scientific reports*, 6, 32581.
285. Lin, Y., Xu, J., Su, H., Zhong, W., Yuan, Y., Yu, Z., Fang, Y., Zhou, H., Li, C., and Huang, K. (2015). Interleukin-17 is a favorable prognostic marker for colorectal cancer. *Clinical and Translational Oncology*, 17(1), 50-56.
286. Radosavljevic, G., Ljubic, B., Jovanovic, I., Srzentic, Z., Pavlovic, S., Zdravkovic, N., Milovanovic, M., Bankovic, D., Knezevic, M., and Acimovic, L. (2010). Interleukin-17 may be a valuable serum tumor marker in patients with colorectal carcinoma. *Neoplasma*, 57(2), 135.
287. Stanilov, N., Miteva, L., Deliysky, T., Jovchev, J., and Stanilova, S. (2010). Advanced colorectal cancer is associated with enhanced IL-23 and IL-10 serum levels. *Laboratory Medicine*, 41(3), 159-163.
288. Petanidis, S., Anastakis, D., Argyraki, M., Hadzopoulou-Cladaras, M., and Salifoglou, A. (2013). Differential expression of IL-17, 22 and 23 in the progression of colorectal cancer in patients with K-ras mutation: Ras signal inhibition and crosstalk with GM-CSF and IFN- γ . *PLoS One*, 8(9), e73616.
289. Suzuki, H., Ogawa, H., Miura, K., Haneda, S., Watanabe, K., Ohnuma, S., Sasaki, H., Sase, T., Kimura, S., and Kajiwar, T. (2012). IL-23 directly enhances the proliferative and invasive activities of colorectal carcinoma. *Oncology letters*, 4(2), 199-204.
290. Hu, W. H., Chen, H. H., Yen, S. L., Huang, H. Y., Hsiao, C. C., and Chuang, J. H. (2017). Increased expression of interleukin-23 associated with progression of colorectal cancer. *Journal of surgical oncology*, 115(2), 208-212.
291. Helbling, M., Lukesch, A., Haimovici, A., Karamitopoulou, E., Berger, M. D., Hädrich, M., Mallaev, M., Schnüriger, B., Koelzer, V. H., and Dawson, H. (2014). Investigation of IL-23 (p19, p40) and IL-23R identifies nuclear expression of IL-23 p19 as a favorable prognostic factor in colorectal cancer: a retrospective multicenter study of 675 patients. *Oncotarget*, 5(13), 4671.
292. Winzer, B. M., Whiteman, D. C., Reeves, M. M., and Paratz, J. D. (2011). Physical activity and cancer prevention: a systematic review of clinical trials. *Cancer Causes & Control*, 22(6), 811-826.

293. Shaw, E., Farris, M. S., Stone, C. R., Derksen, J. W., Johnson, R., Hilsden, R. J., Friedenreich, C. M., and Brenner, D. R. (2018). Effects of physical activity on colorectal cancer risk among family history and body mass index subgroups: a systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*, 18(1), 71.
294. Eyl, R. E., Xie, K., Koch-Gallenkamp, L., Brenner, H., and Arndt, V. (2018). Quality of life and physical activity in long-term (≥ 5 years post-diagnosis) colorectal cancer survivors-systematic review. *Health and quality of life outcomes*, 16(1), 112.
295. Wu, W., Guo, F., Ye, J., Li, Y., Shi, D., Fang, D., Guo, J., and Li, L. (2016). Pre-and post-diagnosis physical activity is associated with survival benefits of colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 7(32), 52095.
296. Vargas, A. J., and Thompson, P. A. (2012). Diet and nutrient factors in colorectal cancer risk. *Nutrition in Clinical Practice*, 27(5), 613-623.
297. Sun, Z., Liu, L., Wang, P. P., Roebathan, B., Zhao, J., Dicks, E., Cotterchio, M., Buehler, S., Campbell, P. T., and McLaughlin, J. R. (2012). Association of total energy intake and macronutrient consumption with colorectal cancer risk: results from a large population-based case-control study in Newfoundland and Labrador and Ontario, Canada. *Nutrition journal*, 11(1), 18.
298. Boutron-Ruault, M.-C., Senesse, P., Mèance, S., Belghiti, C., and Faivre, J. (2001). Energy intake, body mass index, physical activity, and the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nutrition and cancer*, 39(1), 50-57.
299. Tayyem, R. F., Bawadi, H. A., Shehadah, I. N., Abu-Mweis, S. S., Agraib, L. M., Bani-Hani, K. E., Al-Jaberi, T., Al-Nusairr, M., and Heath, D. D. (2015). Macro-and micronutrients consumption and the risk for colorectal cancer among Jordanians. *Nutrients*, 7(3), 1769-1786.
300. Yang, S. Y., Kim, Y. S., Lee, J. E., Seol, J., Song, J. H., Chung, G. E., Yim, J. Y., Lim, S. H., and Kim, J. S. (2016). Dietary protein and fat intake in relation to risk of colorectal adenoma in Korean. *Medicine*, 95(49).
301. Murphy, N., Cross, A. J., Abubakar, M., Jenab, M., Aleksandrova, K., Boutron-Ruault, M.-C., Dossus, L., Racine, A., Kühn, T., and Katzke, V. A. (2016). A nested case-control study of metabolically defined body size phenotypes and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS medicine*, 13(4), e1001988.
302. Brand-Miller, J. C. (2004). Postprandial glycemia, glycemic index, and the prevention of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*, 80(2), 243-244.
303. Huang, J., Pan, G., Jiang, H., Li, W., Dong, J., Zhang, H., Ji, X., and Zhu, Z. (2017). A meta-analysis between dietary carbohydrate intake and colorectal cancer risk: evidence from 17 observational studies. *Bioscience reports*, 37(2), pii: BSR20160553.

304. Huang, J., Fang, Y.-J., Xu, M., Luo, H., Zhang, N.-Q., Huang, W.-Q., Pan, Z.-Z., Chen, Y.-M., and Zhang, C.-X. (2018). Carbohydrate, dietary glycaemic index and glycaemic load, and colorectal cancer risk: a case-control study in China. *British Journal of Nutrition*, 119(8), 937-948.
305. Alexander, D. D., Cushing, C. A., Lowe, K. A., Scurman, B., and Roberts, M. A. (2009). Meta-analysis of animal fat or animal protein intake and colorectal cancer-. *The American journal of clinical nutrition*, 89(5), 1402-1409.
306. Williams, C. D., Satia, J. A., Adair, L. S., Stevens, J., Galanko, J., Keku, T. O., and Sandler, R. S. (2010). Associations of red meat, fat, and protein intake with distal colorectal cancer risk. *Nutrition and cancer*, 62(6), 701-709.
307. Endo, H., Hosono, K., Fujisawa, T., Takahashi, H., Sugiyama, M., Yoneda, K., Nozaki, Y., Fujita, K., Yoneda, M., and Inamori, M. (2009). Involvement of JNK pathway in the promotion of the early stage of colorectal carcinogenesis under high-fat dietary condition. *Gut*, 58(12):1637-43.
308. Gianfredi, V., Salvatori, T., Villarini, M., Moretti, M., Nucci, D., and Realdon, S. (2018). Is dietary fibre truly protective against colon cancer? A systematic review and meta-analysis. *International journal of food sciences and nutrition*, 69(8), 904-915.
309. Ma, Y., Hu, M., Zhou, L., Ling, S., Li, Y., Kong, B., and Huang, P. (2018). Dietary fiber intake and risks of proximal and distal colon cancers: A meta-analysis. *Medicine*, 97(36), e11678.
310. Song, M., Wu, K., Meyerhardt, J. A., Ogino, S., Wang, M., Fuchs, C. S., Giovannucci, E. L., and Chan, A. T. (2018). Fiber intake and survival after colorectal cancer diagnosis. *JAMA oncology*, 4(1), 71-79.
311. Kune, G., and Watson, L. (2006). Colorectal cancer protective effects and the dietary micronutrients folate, methionine, vitamins B6, B12, C, E, selenium, and lycopene. *Nutrition and cancer*, 56(1), 11-21.
312. Key, T. J., Appleby, P. N., Masset, G., Brunner, E. J., Cade, J. E., Greenwood, D. C., Stephen, A. M., Kuh, D., Bhaniani, A., and Powell, N. (2012). Vitamins, minerals, essential fatty acids and colorectal cancer risk in the United Kingdom Dietary Cohort Consortium. *International Journal of Cancer*, 131(3), E320-E325.
313. Theodoratou, E., Farrington, S. M., Tenesa, A., McNeill, G., Cetnarskyj, R., Barnettson, R. A., Porteous, M. E., Dunlop, M. G., and Campbell, H. (2008). Dietary vitamin B6 intake and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 17(1), 171-182.
314. Ben, S., Du, M., Ma, G., Qu, J., Zhu, L., Chu, H., Zhang, Z., Wu, Y., Gu, D., and Wang, M. (2018). Vitamin B 2 intake reduces the risk for colorectal cancer: a dose-response analysis. *European journal of nutrition*, 1-12.
315. Sun, N.-H., Huang, X.-Z., Wang, S.-B., Li, Y., Wang, L.-Y., Wang, H.-C., Zhang, C.-W., Zhang, C., Liu, H.-P., and Wang, Z.-N. (2016). A dose-response meta-analysis reveals an association between vitamin B 12 and colorectal cancer risk. *Public health nutrition*, 19(8), 1446-1456.

316. Yang, W., Liu, L., Masugi, Y., Qian, Z. R., Nishihara, R., Keum, N., Wu, K., Smith-Warner, S., Ma, Y., and Nowak, J. A. (2018). Calcium intake and risk of colorectal cancer according to expression status of calcium-sensing receptor (CASR). *Gut*, 67(8), 1475-1483.
317. Vallès, X., Alonso, M. H., López-Caleya, J. F., Díez-Obrero, V., Dierssen-Sotos, T., Lope, V., Molina-Barceló, A., Chirlaque, M. D., Jiménez-Moleón, J. J., and Tardón, G. F. (2018). Colorectal cancer, sun exposure and dietary vitamin D and calcium intake in the MCC-Spain study. *Environment international*, 121, 428-434.
318. Onyeaghala, G. C., Polter, E., Lutsey, P. L., Folsom, A. R., Joshu, C. E., Platz, E. A., and Prizment, A. E. (2017). Dietary magnesium is inversely associated with colorectal cancer risk in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *AACR Annual Meeting*. [abstract].
319. Meng, Y., Sun, J., Yu, J., Wang, C., and Su, J. (2018). Dietary Intakes of Calcium, Iron, Magnesium, and Potassium Elements and the Risk of Colorectal Cancer: a Meta-Analysis. *Biological trace element research*, 1-11.
320. Padmanabhan, H., Brookes, M. J., and Iqbal, T. (2015). Iron and colorectal cancer: evidence from in vitro and animal studies. *Nutrition reviews*, 73(5), 308-317.
321. Chua, A. C., Klopčič, B., Lawrance, I. C., Olynyk, J. K., and Trinder, D. (2010). Iron: an emerging factor in colorectal carcinogenesis. *World journal of gastroenterology: WJG*, 16(6), 663.
322. Sun, Q., Van Dam, R. M., Willett, W. C., and Hu, F. B. (2009). A prospective study of zinc intake and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes care*, 32(4):629-34.
323. Qiao, L., and Feng, Y. (2013). Intakes of heme iron and zinc and colorectal cancer incidence: a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Causes & Control*, 24(6), 1175-1183.
324. Zhang, X., Giovannucci, E. L., Smith-Warner, S. A., Wu, K., Fuchs, C. S., Pollak, M., Willett, W. C., and Ma, J. (2011). A prospective study of intakes of zinc and heme iron and colorectal cancer risk in men and women. *Cancer Causes & Control*, 22(12), 1627.
325. Van Lee, L., Heyworth, J., McNaughton, S., Iacopetta, B., Clayforth, C., and Fritschi, L. (2011). Selected dietary micronutrients and the risk of right-and left-sided colorectal cancers: a case-control study in Western Australia. *Annals of epidemiology*, 21(3), 170-177.
326. Kesse, E., Boutron-Ruault, M. C., Norat, T., Riboli, E., Clavel-Chapelon, F., and Group, E. N. (2005). Dietary calcium, phosphorus, vitamin D, dairy products and the risk of colorectal adenoma and cancer among French women of the E3N-EPIC prospective study. *International journal of cancer*, 117(1), 137-144.
327. Moser, M., White, K., Henry, B., Oh, S., Miller, E. R., Anderson, C. A., Benjamin, J., Charleston, J., Appel, L. J., and Chang, A. R. (2015). Phosphorus content of popular beverages. *American Journal of Kidney Diseases*, 65(6), 969-971.

328. Kaur, C., and Kapoor, H. C. (2001). Antioxidants in fruits and vegetables—the millennium's health. *International journal of food science & technology*, 36(7), 703-725.
329. Leenders, M., Siersema, P. D., Overvad, K., Tjønneland, A., Olsen, A., Boutron-Ruault, M. C., Bastide, N., Fagherazzi, G., Katzke, V., and Kühn, T. (2015). Subtypes of fruit and vegetables, variety in consumption and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International journal of cancer*, 137(11), 2705-2714.
330. Luo, W.-P., Fang, Y.-J., Lu, M.-S., Zhong, X., Chen, Y.-M., and Zhang, C.-X. (2015). High consumption of vegetable and fruit colour groups is inversely associated with the risk of colorectal cancer: a case-control study. *British Journal of Nutrition*, 113(7), 1129-1138.
331. Kunzmann, A. T., Coleman, H. G., Huang, W. Y., Cantwell, M. M., Kitahara, C. M., and Berndt, S. I. (2016). Fruit and vegetable intakes and risk of colorectal cancer and incident and recurrent adenomas in the PLCO cancer screening trial. *International journal of cancer*, 138(8), 1851-1861.
332. Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Takahashi, M., Maeda, K., Miyagawa, J.-i., Hotta, K., Shimomura, I., Nakamura, T., and Miyaoka, K. (1999). Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and biophysical research communications*, 257(1), 79-83.
333. Erarslan, E., Turkay, C., Koktener, A., Koca, C., Uz, B., and Bavbek, N. (2009). Association of visceral fat accumulation and adiponectin levels with colorectal neoplasia. *Digestive diseases and sciences*, 54(4), 862-868.
334. Villarreal-Molina, M., and Antuna-Puente, B. (2012). Adiponectin: anti-inflammatory and cardioprotective effects. *Biochimie*, 94(10), 2143-2149.
335. Otero, M., Lago, R., Gomez, R., Lago, F., Dieguez, C., Gomez-Reino, J., and Gualillo, O. (2006). Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 65(9), 1198-1201.
336. Zoccali, C., Mallamaci, F., Tripepi, G., Benedetto, F. A., Cutrupi, S., Parlongo, S., Malatino, L. S., Bonanno, G., Seminara, G., and Rapisarda, F. (2002). Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13(1), 134-141.
337. Haugen, F., and Drevon, C. A. (2007). Activation of nuclear factor- κ B by high molecular weight and globular adiponectin. *Endocrinology*, 148(11), 5478-5486.
338. Tomizawa, A., Hattori, Y., Kasai, K., and Nakano, Y. (2008). Adiponectin induces NF- κ B activation that leads to suppression of cytokine-induced NF- κ B activation in vascular endothelial cells: globular adiponectin vs. high molecular weight adiponectin. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 5(2), 123-127.

339. Goldstein, B. J., and Scalia, R. (2004). Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2563-2568.
340. Chen, S.-J., Yen, C.-H., Huang, Y.-C., Lee, B.-J., Hsia, S., and Lin, P.-T. (2012). Relationships between inflammation, adiponectin, and oxidative stress in metabolic syndrome. *PloS one*, 7(9), e45693.
341. Chetboun, M., Abitbol, G., Rozenberg, K., Rozenfeld, H., Deutsch, A., Sampson, S. R., and Rosenzweig, T. (2012). Maintenance of redox state and pancreatic beta-cell function: Role of leptin and adiponectin. *Journal of cellular biochemistry*, 113(6), 1966-1976.
342. Sankhla, M., Sharma, T. K., Mathur, K., Rathor, J. S., Butolia, V., Gadhok, A. K., Vardey, S. K., Sinha, M., and Kaushik, G. (2012). Relationship of oxidative stress with obesity and its role in obesity induced metabolic syndrome. *Clinical laboratory*, 58(5-6), 385-392.
343. Bondor, C. I., Potra, A. R., Moldovan, D., Rusu, C. C., Pop, M. C., Muresan, A., Vladutiu, D. S., and Kacso, I. M. (2015). Relationship of adiponectin to markers of oxidative stress in type 2 diabetic patients: influence of incipient diabetes-associated kidney disease. *International urology and nephrology*, 47(7), 1173-1180.
344. Gradinaru, D., Margina, D., Borsa, C., Ionescu, C., Ilie, M., Costache, M., Dinischiotu, A., and Prada, G.-I. (2017). Adiponectin: possible link between metabolic stress and oxidative stress in the elderly. *Aging clinical and experimental research*, 29(4), 621-629.
345. Bouloumié, A., Marumo, T., Lafontan, M., and Busse, R. (1999). Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *The FASEB Journal*, 13(10), 1231-1238.
346. Al-Zubaidi, R., and Abbas, M. (2017). Association Between Total antioxidant Capacity and Leptin Levels in Type-2 Diabetic Patients. *karbala journal of pharmaceutical sciences*, (12), 29-33.
347. Özata, M., Uckaya, G., Aydin, A., Isimer, A., and Özdemir, I. (2000). Defective antioxidant defense system in patients with a human leptin gene mutation. *Hormone and metabolic research*, 32(07), 269-272.
348. Bułdak, R. J., Pilc-Gumuła, K., Bułdak, Ł., Witkowska, D., Kukla, M., Polaniak, R., and Zwirska-Korczala, K. (2015). Effects of ghrelin, leptin and melatonin on the levels of reactive oxygen species, antioxidant enzyme activity and viability of the HCT 116 human colorectal carcinoma cell line. *Molecular medicine reports*, 12(2), 2275-2282.
349. Atamer, Y., Koçyigit, Y., Yokus, B., Atamer, A., and Erden, A. C. (2005). Lipid peroxidation, antioxidant defense, status of trace metals and leptin levels in preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 119(1), 60-66.

350. Horoz, M., Bolukbas, F. F., Bolukbas, C., Aslan, M., Koylu, A. O., Gunaydin, N., Selek, S., and Kocyigit, A. (2006). The association of circulating leptin level with peripheral DNA damage in hemodialysis subjects. *Clinical biochemistry*, 39(9), 918-922.
351. Greenberg, A. S., and Obin, M. S. (2006). Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism-. *The American journal of clinical nutrition*, 83(2), 461S-465S.
352. Sumarac-Dumanovic, M., Stevanovic, D., Ljubic, A., Jorga, J., Simic, M., Stamenkovic-Pejkovic, D., Starcevic, V., Trajkovic, V., and Micic, D. (2009). Increased activity of interleukin-23/interleukin-17 proinflammatory axis in obese women. *International journal of obesity*, 33(1), 151.
353. Brito-Luna, M., Villanueva-Quintero, D., Sandoval-Talamantes, A., Fafutis-Morris, M., Graciano-Machuca, O., Sanchez-Hernandez, P., and Alvarado-Navarro, A. (2016). Correlation of IL-12, IL-22, and IL-23 in patients with psoriasis and metabolic syndrome. Preliminary report. *Cytokine*, 85, 130-136.
354. Ben-Neriah, Y., and Karin, M. (2011). Inflammation meets cancer, with NF- κ B as the matchmaker. *Nature immunology*, 12(8), 715.
355. Mates, J. (2000). Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology*, 153(1-3), 83-104.
356. Klaunig, J. E., Kamendulis, L. M., and Hocevar, B. A. (2010). Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicologic pathology*, 38(1), 96-109.
357. Binder, C. J. (2017). Lipid modification and lipid peroxidation products in innate immunity and inflammation. *Biochimica et biophysica acta*, 1862(4), 369.
358. Wang, Y., Wang, W., Yang, H., Shao, D., Zhao, X., and Zhang, G. (2018). Intraperitoneal injection of 4-hydroxynonenal (4-HNE), a lipid peroxidation product, exacerbates colonic inflammation through activation of Toll-like receptor 4 signaling. *Free Radical Biology and Medicine*, 131, 237-242.
359. Mishra, V., and Pathak, C. (2018). Human Toll-Like Receptor 4 (hTLR4): Structural and functional dynamics in cancer. *International journal of biological macromolecules*, 122, 425-451.
360. Vincent, H., Powers, S., Dirks, A., and Scarpace, P. (2001). Mechanism for obesity-induced increase in myocardial lipid peroxidation. *International journal of obesity*, 25(3), 378.
361. Vincent, H. K., and Taylor, A. G. (2006). Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *International journal of obesity*, 30(3), 400.
362. Keaney Jr, J. F., Larson, M. G., Vasan, R. S., Wilson, P. W., Lipinska, I., Corey, D., Massaro, J. M., Sutherland, P., Vita, J. A., and Benjamin, E. J. (2003). Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 23(3), 434-439.

363. Dandona, P., Mohanty, P., Ghanim, H., Aljada, A., Browne, R., Hamouda, W., Prabhala, A., Afzal, A., and Garg, R. (2001). The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(1), 355-362.
364. Badid, N., Ahmed, F. Z. B., Merzouk, H., Belbraouet, S., Mokhtari, N., Merzouk, S. A., Benhabib, R., Hamzaoui, D., and Narce, M. (2010). Oxidant/antioxidant status, lipids and hormonal profile in overweight women with breast cancer. *Pathology & Oncology Research*, 16(2), 159-167.
365. Abbasian, M., Delvarianzadeh, M., Ebrahimi, H., Khosravi, F., and Nourozi, P. (2018). Relationship between serum levels of oxidative stress and metabolic syndrome components. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 12(4), 497-500.
366. Chrysohooou, C., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Skoumas, I., Papademetriou, L., Economou, M., and Stefanadis, C. (2007). The implication of obesity on total antioxidant capacity in apparently healthy men and women: the ATTICA study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 17(8), 590-597.
367. Serafini, M., and Del Rio, D. (2004). Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool? *Redox report*, 9(3), 145-152.
368. Federico, A., Morgillo, F., Tuccillo, C., Ciardiello, F., and Loguercio, C. (2007). Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *International Journal of Cancer*, 121(11), 2381-2386.
369. Schetter, A. J., Heegaard, N. H., and Harris, C. C. (2009). Inflammation and cancer: interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways. *Carcinogenesis*, 31(1), 37-49.
370. Evans, P., and Halliwell, B. (2001). Micronutrients: oxidant/antioxidant status. *British Journal of Nutrition*, 85(S2), S67-S74.
371. Pérez-Jiménez, J., Serrano, J., Tabernero, M., Arranz, S., Díaz-Rubio, M. E., García-Diz, L., Goñi, I., and Saura-Calixto, F. (2009). Bioavailability of phenolic antioxidants associated with dietary fiber: plasma antioxidant capacity after acute and long-term intake in humans. *Plant foods for human nutrition*, 64(2), 102-107.
372. Ellulu, M. S., Rahmat, A., Patimah, I., Khaza'ai, H., and Abed, Y. (2015). Effect of vitamin C on inflammation and metabolic markers in hypertensive and/or diabetic obese adults: a randomized controlled trial. *Drug design, development and therapy*, 9, 3405.
373. Jiang, Q. (2014). Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radical Biology and Medicine*, 72, 76-90.

374. de Andrade, J. A. A., Gayer, C. R. M., de Almeida Nogueira, N. P., Paes, M. C., Bastos, V. L. F. C., Neto, J. d. C. B., Alves, S. C., Coelho, R. M., da Cunha, M. G. A. T., and Gomes, R. N. (2014). The effect of thiamine deficiency on inflammation, oxidative stress and cellular migration in an experimental model of sepsis. *Journal of Inflammation*, 11(1), 11.
375. Si, Y., Zhang, Y., Zhao, J., Guo, S., Zhai, L., Yao, S., Sang, H., Yang, N., Song, G., and Gu, J. (2014). Niacin inhibits vascular inflammation via downregulating nuclear transcription factor. *Mediators of Inflammation*, 2014(2), 263786.
376. Lotto, V., Choi, S.-W., and Friso, S. (2011). Vitamin B 6: a challenging link between nutrition and inflammation in CVD. *British journal of nutrition*, 106(2), 183-195.
377. Görlach, A., Bertram, K., Hudecova, S., and Krizanova, O. (2015). Calcium and ROS: a mutual interplay. *Redox biology*, 6, 260-271.
378. Izadi, V., Saraf-Bank, S., and Azadbakht, L. (2014). Dietary intakes and leptin concentrations. *ARYA atherosclerosis*, 10(5), 266.
379. Minihane, A. M., Vinoy, S., Russell, W. R., Baka, A., Roche, H. M., Tuohy, K. M., Teeling, J. L., Blaak, E. E., Fenech, M., and Vauzour, D. (2015). Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *British Journal of Nutrition*, 114(7), 999-1012.

EKLER

EK-1. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Araştırma Projesinin Adı: Farklı Beden Kütle İndeksi (BKİ)'nde Olan Kolorektal Kansere Tanılı Bireylerde Diyet Antioksidan Kapasite ve Bazı Biyogöstergeler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Doç. Dr. Gamze AKBULUT

Diğer Araştırmacıların Adı: Prof. Dr. Tarkan KARAKAN

Dr. Ecz. Merve BACANLI

Arş. Gör. Büşra ATABİLEN

Destekleyici (varsa): -

“Farklı Beden Kütle İndeksi (BKİ)'nde Olan Kolorektal Kansere Tanılı Bireylerde Diyet Antioksidan Kapasite ve Bazı Biyogöstergeler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi” isimli çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizden nedeni sizin *Kolorektal kanser tanısı alan veya almayan BKİ'nize göre normal, hafif şişman veya obez olarak sınıflandırılmış (19-65 yaş) katılımcılar* olmanızdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Doç. Dr. Gamze AKBULUT'un sorumluluğu altında yürütülmektedir.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Çalışmaya 19-65 yaş arası kolorektal kanser tanılı olan veya olmayan BKİ'sine göre normal, hafif şişman veya şişman olarak sınıflandırılmış 80 erkeğin katılması planlanmaktadır. Kolorektal Kansere tanısı alan 19-65 yaş arası gönüllü erkeklerin genel bilgileri, sağlık bilgileri, beslenme alışkanlıklarına ilişkin bilgiler sorgulanacak ve antropometrik ölçümleri alınacaktır. Fiziksel aktivite düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketinin kısa formu uygulanacaktır. Buna ek olarak bireylerin beslenme durumlarının ve diyetlerinin antioksidan kapasitesini değerlendirmek amacıyla 3 günlük besin tüketim kayıtları alınacak ve antioksidan besin tüketim sıklık formu uygulanacaktır.

Çalışmamızın amacı ise farklı BKİ sınıflamasında olan kolorektal kansere tanılı bireylerde diyet antioksidan kapasite ve adipokinler (adiponektin ve leptin), inflamatuvar durum, oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve DNA hasarı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

EK-1. (devam) Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Araştırmacı tarafından sizden alınan bilgilerle anket formu doldurulacak ve antropometrik ölçümleriniz alınacaktır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Kolorektal kanser için yapılan rutin tetkiklerde yer alan biyokimyasal parametrelere bakılacaktır ve buna ek olarak hastalığınız ile ilişkilendirmeyi planladığımız bazı biyokimyasal parametreler (serum adiponektin, leptin, Nükleer faktör kappa B (NF-kB), Malondialdehid (MDA), 4-Hidroksinoneal (4-HNE), Süperoksit dismutaz(SOD), Katalaz (CAT), Glutasyon (GSH), Total Oksidan Durum (TOS), Total Antioksidan Durum (TAS), 8-Hidroksi-2'-deoksiguanosin (8-OH-dG), IL-17, IL-22, IL-23) de değerlendirilecektir.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Çalışmanın herhangi bir riski yoktur. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalarda tarafımızdan karşılanacaktır.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Bu çalışmada ülkemizde farklı BKİ'de olan kolorektal kanser tanılı bireylerde diyet antioksidan kapasite ve adipokinler (adiponektin ve leptin), inflamatuvar durum, oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve DNA hasarı arasındaki ilişki değerlendirilerek diyet antioksidan kapasitesinin hastalık gelişiminde rol oynayan bazı faktörler üzerine etkisi saptanacaktır.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

EK-1. (devam) Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Büşra ATABİLEN

GÖREVİ : Araştırma Görevlisi

TELEFON : 0534 274 4115

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Arş. Gör. Büşra ATABİLEN tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum. Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Arş. Gör. Büşra ATABİLEN’i, 0534 274 4115 numara ile ve Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi’nden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

EK-1. (devam) Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen araştırmacı

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

EK-2. Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	FARKLI BEDEN KİTLE İNDEKSİNDE (BKİ)'nde OLAN KOLOREKTAL KANSER TANILI BİREYLERDE DİYET ANTİOKSİDAN KAPASİTESİ VE BAZI BİYOGÖSTERGELER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	T.C SAĞLIK BAKANLIĞI ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-19)
	AÇIK ADRESİ:	T.C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Talatpaşa Bulvarı Samanpazarı/ANKARA
	TELEFON	0 312 306 56 85
	FAKS	0 312 312 50 69
	E-POSTA	etik_kurul@yahoo.com.tr

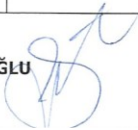
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	DOÇ. DR. GAMZE AKBULUT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	DİYETETİK VE BESLENME			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	GAZİ ÜNİVERSİTESİ			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	GAZİ ÜNİVERSİTESİ DİYETETİK VE BESLENME BÖLÜMÜ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
	Diğer ise belirtiniz: Analitik Olgu Kontrol				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLAR ARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU

İmza:



EK-2. (devam) Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	FARKLI BEDEN KİTLE İNDEKSİNDE (BKİ)'nde OLAN KOLOREKTAL KANSER TANILI BİREYLERDE DİYET ANTİOKSİDAN KAPASİTESİ VE BAZI BİYOGÖSTERGELER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 134 /2017	Tarih: 21.11.2017	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu Son Versiyonu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
Av. Murat CANGÜL	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Doç. Dr. Eyüp HORASANLI	Anesteziyoloji	Keçiören EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Doç. Dr. Fırat HARDALAÇ	Biomedikal	Gazi Üni. Müh. Fak. Elek. Elektronik	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Yük. Müh. Fatih DULKAN	Metalurji Müh.	Sanayi Bakanlığı	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Doç. Dr. Beyza Doğanay Erdoğan	Biyoistatistik	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Uzm. Dr. Ece GÜL İBRİŞİM	Biyokimya	Zekai Tahir Burak EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Prof. Dr. Ömer ERDEVE	Neonatoloji	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Prof. Dr. H. Zafer GÜNEY	Farmakoloji	Gazi Üni. Tıp Fak	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Prof. Dr. Tarkan KARAKAN	Gastroenteroloji	Gazi Üni. Tıp Fak	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒			
Doç. Dr. Elif Gül YAPAR EYİ	Kadın Doğum Hast.	Zekai Tahir Burak EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Prof. Dr. AYKAN YÜCEL	Kadın Doğum Hast.	Zekai Tahir Burak EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU	Patoloji	Zekai Tahir Burak EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU

İmza:

EK-3. Anket Formu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
 FARKLI BEDEN KÜTLE İNDEKSİ (BKİ) 'NDE OLAN KOLOREKTAL KANSER TANILI
 BİREYLERDE DİYET ANTİOKSİDAN KAPASİTE VE BAZI BİYOGÖSTERGELER ARASINDAKİ
 İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Adı-Soyadı:

Telefon:

A. GENEL BİLGİLER

1. Doğum tarihi:	____/____/____			
2. Yaşı:	____ yıl			
3. Eğitim düzeyi:	3.1. Okur-yazar değil	3.2. Okur-yazar	3.3. İlkokul mezunu	3.4. Ortaokul mezunu
	3.5. Lise mezunu	3.6. Lisans mezunu	3.7. Lisansüstü mezunu	
4. Çalışma durumu	4.1. Çalışıyor		4.1. Çalışmıyor	
5. Mesleği:				
6. Medeni durumu:	6.1. Bekar		6.2. Evli	
7. Yaşadığı yer	7.1. Kentsel (il merkezi)		7.2. Kırsal (köy veya ilçe merkezi)	

B. SAĞLIK BİLGİLERİ

8. Doktor tarafından tanısı konulmuş kronik bir hastalığınız var mı?	8.1. Evet	8.2. Hayır	8.3. Bilmiyorum
9. Cevabınız “evet” ise hastalığınızı/hastalıklarınızı belirtiniz?			
10. Sürekli kullandığınız ilaç var mı? Varsa belirtiniz.	10.1. Evet		10.2. Hayır
11. Hastalığınızın evresi nedir?	11.1. Evre 1	11.2. Evre 2	11.3. Evre 3
			11.4. Evre 4
12. Tümör yerleşim yeri?	12.1. Sağ kolon	12.2. Sol kolon	12.3. Sigmoid kolon
			12.4. Rektum
			12.5. Kolorektum
13. Ailenizde kanser tanısı almış başka birisi/birileri var mı?	13.1. Evet		13.2. Hayır
14. Cevabınız “evet” ise yakınlığı nedir?			
15. Sigara içiyor musunuz?	15.1. Evet	15.2. Hayır	15.3. Bıraktım
16. Cevabınız “evet” ise kaç yıldır sigara içiyorsunuz?	yıl		
17. Sigara içiyorsanız ne sıklıkta ve ortalama kaç adet sigara içiyorsunuz?	Gündeadet//Haftada adet		
18. Sigarayı bıraktıysanız kaç yıl önce bıraktınız?	 yıl ay önce		
19. Alkol tüketiyor musunuz?	19.1. Evet		19.2. Hayır
20. Cevabınız “evet” ise ne sıklıkta, ne miktarda ve genellikle hangi türü tercih ediyorsunuz?	günde/haftada/aydaml (türü).....		

Ek-3. (Devam) Anket Formu

C. BESLENME ALIŞKANLIKLARINA İLİŞKİN BİLGİLER

21. Günde kaç öğün yemek yersiniz?	_____ ara öğün (kuşluk, ikindi, gece) _____ ana öğün (sabah, öğle, akşam)		
22. Ana öğünleri atlar mısınız?	22.1. Evet	22.2. Hayır	
23. Cevabınız “evet” ise genelde hangi ana öğünü/öğünleri atlarsınız?	23.1. Sabah	23.2. Öğle	23.3. Akşam
24. Ara öğünleri atlar mısınız?	24.1. Evet	24.2. Hayır	
25. Cevabınız “evet” ise genelde hangi ara öğünü/öğünleri atlarsınız?	25.1. Kuşluk	25.2. İkindi	25.3. Gece
26. Öğünlerinizi atlama nedeniniz?	26.1. Zaman yetersizliği 26.2. Canı istemiyor, iştahsız 26.3. Hazırlanmadığı için 26.4. Alışkanlığı yok 26.5. Diğer (.....)		
27. Genellikle ev dışında yemek yer misiniz?	27.1. Evet	27.2. Hayır	27.3. Bazen
28. Cevabınız “evet” veya “bazen” ise hangi sıklıkta yersiniz?	28.1. Hergün 28.2. Haftada 3-4 gün 28.3. Haftada 1-2 gün 28.4. 15 günde 1 28.5. Ayda 1		
29. Dışarıda yemek yediğinizde hangi tür yiyecekleri tercih edersiniz?	29.1. Simit/poğaç 29.2. Sulu yemekler 29.3. Fast-food (hamburger vb) 29.4. Pide/kebab 29.5. Diğer(.....)		
30. Yemeklerinizi pişirmede genellikle hangi yöntemi kullanırsınız?			
30.1. Sebze yemekleri (etli/etsiz)	30.1.1. Kendi suyu ile pişirme 30.1.2. Buharda pişirme 30.1.3. Kavurma 30.1.4. Yağda kızartma		
30.2. Kurubaklagil yemekleri (etli/etsiz)	30.2.1. Islatma 30.2.2. Haşlayıp suyunu dökme 30.2.3. Basınçlı tencerede pişirme 30.2.4. Az veya çok suda pişirme/buğulama		
30.3. Pilav	30.3.1. Islatma 30.3.2. Az veya çok suda pişirme/buğulama 30.3.3. Kavurma 30.3.4. Haşlayıp suyunu dökme		
30.4. Makarna	30.4.1. Islatma 30.4.2. Az veya çok suda pişirme/buğulama 30.4.3. Kavurma 30.4.4. Haşlayıp suyunu dökme		
30.5. Kırmızı et/ tavuk/balık	30.5.1. Izgara 30.5.2. Az veya çok suda pişirme/buğulama 30.5.3. Kavurma 30.5.4. Yağda kızartma 30.5.5. Közde/mangalda pişirme		
30.6. Yumurta	30.6.1. Haşlama 30.6.2. Yağda kızartma 30.6.3. Yağsız pişirme (tavada vb)		
31. Günlük ortalama kaç bardak su tüketirsiniz?	 su bardağı veya ml		

EK-3. (devam) Anket Formu**D. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER**

32. Vücut ağırlığı(kg):	
33. Boy uzunluğu (cm):	
34. BKM (kg/m ²)	
35. Bel çevresi (cm):	
36. Kalça çevresi (cm):	
37. Bel/kalça oranı:	
38. Vücut yağ yüzdesi (%):	
39. Vücut su yüzdesi (%):	
40. Kas kütlesi (kg):	
41. Abdominal yağlanma katsayısı:	
42. Kemik kütlesi (kg):	
43. BMH (kkal):	

E. BİYOKİMYASAL BULGULAR

44. Adiponektin	
45. Leptin	
46. Nükleer faktör kappa B (NF-kB)	
47. Malondialdehid (MDA)	
48. 4-Hidroksinoneal (4-HNE)	
49. Süperoksid dismutaz(SOD)	
50. Katalaz (CAT)	
51. Gltatyon (GSH)	
52. Total oksidan durum (TOS)	
53. Total antioksidan durum (TAS)	
54. Oksidatif stres indeksi	
55. IL-17	
56. IL-22	
57. IL-23	
58. 8-Hidroksi-2'-deoksiganosin (8-OH-dG)	

EK-3. (devam) Anket Formu

F. ULUSLARARASI FİZİKSEL AKTİVİTE FORMU (kısa)

İnsanların günlük yaşayış içinde yaptıkları fiziksel aktiviteler hakkında bilgi edinmek istiyoruz. Aşağıda son 7 gün içinde fiziksel olarak harcanan zaman hakkında sorular bulunmaktadır. Lütfen, kendinizi çok hareketli bir kişi olarak görmesiniz bile her soruyu cevaplayın. Ev ve bahçe işlerinizi, işyerinde yaptığınız aktiviteleri, bir yerden bir yere gitmek için yaptıklarınızı, boş zamanlarınızda yaptığınız egzersiz veya spor gibi aktiviteleri düşünün. Son 7 gün içinde 10 dakika veya üstünde süren, nefesinizi hızlandıran, kuvvet gerektiren tüm yoğun faaliyetleri göz önünde bulundurun.

1. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi Şiddetli fiziksel aktivitelerden yaptınız?

Haftada ___gün

☐ Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. →(3.soruya gidin.)

2. Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Orta dereceli aktivite orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir. Yalnız bir seferde en az 10 dakika boyunca yaptığınız fiziksel aktiviteleri düşünün.

3. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya çiftler tenis oyunu gibi orta dereceli fiziksel aktivitelerden yaptınız? (Yürüme hariç)

Haftada ___gün

☐ Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. →(5.soruya gidin.)

4. Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.

5. Geçen 7 gün,bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?

Haftada ___gün

☐ Yürümedim. →(7.soruya gidin.)

6. Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Son soru, geçen 7 günde hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dahildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7. Geçen 7 gün içerisinde, günde oturarak ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

EK-3. (devam) Anket Formu**G. ANTİOKSİDAN BESİN TÜKETİM SIKLIĞI**

Meyveler	Her gün	Haftada 2 Kez	Haftada 3 Kez (Gün Aşırı)	15 Günde 1 Kez	Ayda 1 Kez	Nadiren/ Hiç	Miktar
Ahududu							
Ananas							
Armut							
Böğürtlen							
Çilek							
Elma							
Erik							
Greyfurt							
Karpuz							
Kavun							
Kayısı							
Kiraz							
Kivi							
Kuru Üzüm							
Lime veya Limon							
Mandalina							
Mango							
Muz							
Nektarin							
Papaya							
Portakal							
Şeftali							
Üzüm							
Yaban Mersini							
Sebzeler							
Avokado							
Beyaz Lahana							
Brokoli							
Brüksel Lahanası							
Domates							
Havuç							
Ispanak							
İceberg							
Bezelye							
Bamya							
Karnabahar							
Kereviz							
Lahana							
Marul							
Maydanoz							
Nane							
Dereotu							
Roka							
Tere							
Semizotu							
Mısır							
Soğan ve pırasa							
Sarımsak							
Tatlı Patates							
Taze Fasulye							

EK-3. (devam) Anket Formu

Kırmızıbiber							
Yeşil Biber							
Jalapeno biber							
Yaz Kabağı							
Tahıl, Kurubaklagiller ve Yağlı tohumlar	Her gün	Haftada 2 Kez	Haftada 3 Kez(Gün Aşırı)	15 Günde 1 Kez	Ayda 1 Kez	Nadiren/Hiç	Miktar
Yulaf							
Tam Tahıllı Ekmek							
Kurufasulye							
Nohut							
Badem							
Fındık							
Yer Fıstığı							
Fıstık Ezmesi							
Et, Yumurta ve Süt ürünleri							
Balık							
Karaciğer							
Yumurta							
Peynir							
Tam Yağlı Süt							
Yarım Yağlı Süt							
Yağsız Süt							
Soya Sütü							
Karışık Yemekler, Çikolata							
Pizza							
Domates soslu Spagetti							
Peynirli makarna							
Domates Çorbası							
Sebze Çorbası							
Sütlü çikolata							
Bitter çikolata							
Soslar ve Yağlar							
Zeytinyağı							
Mısır Özü Yağı							
Soya Yağı							
Tereyağı							
Margarin							
Domates Sosu							
Ketçap							
Mayonez							
Salsa sos							
İçecekler							
Siyah Çay							
Yeşil çay							
Fitre kahve							
Ekspresso							
Portakal suyu							
Üzüm suyu							
Elma suyu							
Havuç suyu							
Ananas suyu							

EK-3. (devam) Anket Formu

Kızılçık suyu							
Limonata							
Domates suyu							
Kırmızı şarap							

EK-3. (devam) Anket Formu**H. 3 GÜNLÜK BESİN TÜKETİM KAYDI**

Öğünler	Tüketilen besinler	İçine girenler	Ölçüsü	Miktarı
Sabah				
Kuşluk				
Öğle				
İkindi				
Akşam				
Gece				

EK-3. (devam) Anket Formu

Öğünler	Tüketilen besinler	İçine girenler	Ölçüsü	Miktarı
Sabah				
Kuşluk				
Öğle				
İkindi				
Akşam				
Gece				

EK-3. (devam) Anket Formu

Öğünler	Tüketilen besinler	İçine girenler	Ölçüsü	Miktarı
Sabah				
Kuşluk				
Öğle				
İkindi				
Akşam				
Gece				

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ATABİLEN, Büşra
 Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
 Doğum tarihi ve yeri : 04.01.1993, Nevşehir
 Medeni hali : Bekâr
 Telefon : 0 (534) 274 4115
 e-mail : busra.atbln@hotmail.com



Eğitim

Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi /Beslenme ve Diyetetik A.B.D.	Devam ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi/ Beslenme ve Diyetetik Bölümü	2015
Lise	Nevşehir Anadolu Lisesi	2011

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2016- devam ediyor	Gazi Üniversitesi	Araştırma Görevlisi
2016	Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dili

İngilizce

Yayınlar

Kitap Bölümü

1. Karadağ MG., Atabilen B., Besin İlaç Etkileşimleri: Öğünün Enerji yoğunluğu, makro besin ögesi içeriği ile farmakokinetik ilaç etkileşimleri. Türkiye diyetisyenler derneği yayını (Karabudak E, Türker P, eds). Sonsöz Gazetecilik ve Matbaacılık, Şubat 2017, I. Baskı, pp.150-162, ISBN: 978-975-96110-6-4.

Makaleler

1. Atabilen B., Yıldırım H., Hemodiyaliz Hastalarında Karnitin Kullanımı. *Türk Neph Dial Transpl* 2017; 26 (3): 246-253.
2. Atabilen B., Acar Tek N., Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu ve Beslenme ile İlişkili Risk Faktörleri, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2018; 38(3): 275-88.
3. Atabilen B., Akbulut G., Kolorektal Kanser Oluşumunda Farklı Mekanizmalar ve Beslenmenin Rolü, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* (Basımda).

Bilimsel Toplantı ve Kongrelerde Yayımlanan Bildiriler

1. Atabilen B, Akbulut G, Tek N, Altıntaş HB. As a protective and therapeutic agent against alzheimer's: curcumin. 10-12 Mayıs 2017, 1.Uluslararası Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Kongresi, Konya.
2. Atabilen B, Akbulut G, Tek N, Çelik E, Serin Y. Effects of probiotics on mental health. 10-12 Mayıs 2017, 1.Uluslararası Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Kongresi, Konya.
3. Altıntaş HB, Tek N, Akbulut G, Yörüşün TÖ, Atabilen B. Chamomile tea; potential effects on health. 10-12 Mayıs 2017, 1.Uluslararası Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Kongresi, Konya.
4. Çelik E., Akbulut G., Tek N., Atabilen B. The effect of green coffee bioactive components on obesity. 10-12 Mayıs 2017, 1.Uluslararası Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Kongresi, Konya.
5. Atabilen B., Akbulut G., The Relationship Between Adipokines, Nuclear Factor Kappa B (NF-kB), Oxidative Stress, Diet and Colorectal Cancer, 3-5 Mayıs 2018, 1st International Congress On Sports, Anthropology, Nutrition, Anatomy And Radiology, Nevşehir.

Hobiler

Kitap okumak, seyahat etmek



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

