

Probiyotiklerin tümör baskılayıcı etkileri

Tumor suppressor effects of probiotics

Münevver KAHRAMAN¹, Aynur Gül KARAHAN²

ÖZET

Hipokrat'ın "Tüm hastalıklar bağırsakta başlar." yaklaşımından sonra günümüzde de bağırsaklar "ikinci beyin" olarak adlandırılmakta ve bağırsaktaki mikrobiyal denge-sağlık ilişkisi yoğun araştırmaların konusu olmaktadır. Bağırsaklarda çeşitli nedenlerle bozulan mikrobiyal dengenin yeniden oluşturulmasında ise probiyotiklerden yararlanılmaktadır. Özellikle son 20 yılda probiyotiklerin sağlık üzerine etkilerine yönelik pek çok bilimsel bulgu elde edilmiştir. Bunlar arasında modern çağın vebası olarak da kabul edilen kanser üzerine probiyotiklerin etkisini incelemeye yönelik çalışmalar son derece ilginçtir ve bu konu aydınlatılması gereken pek çok bilinmeyeni içermektedir. Probiyotiklerin kanseri önleme ve tedavi etmesinde çeşitli mekanizmalar geçerlidir. Örneğin kanser öncül maddelerini üreten patojenleri inhibe ederek bağırsak mikroflorasının düzenlenmesinde ve böylece bu zararlı bileşiklerin oluşumunun önlenmesinde etkili olmaktadır. Probiyotiklerin, antimikrobiyal ürünlerin üretimi yoluyla patojen bakterileri engelleyici ve immunomodülatör hücreleri uyarıcı özellikleri gibi kanser oluşumunu önleyici olumlu etkilerine ait de birçok bulgu elde edilmiştir. Kanserli tetikleyen etkenler oldukça karmaşık olmakla birlikte, beslenme yoluyla alındığında probiyotiklerin

ABSTRACT

After the approach of Hippocrates, "All diseases start in the intestine", now the intestines are called "second brain" and microbial balance-health relation intestines is the subject of intensive researches. Probiotics are used for the reconstitution of microbial balance which is destroyed by various reasons in the intestines. Especially in the last 20 years, many scientific findings have been obtained about the health effects of probiotics. It is interesting to study the effects of probiotics on cancer, which is also accepted as a modern age plague, and this subject contains many unknowns that need to be elucidated. There are various mechanisms in the effects of probiotics in cancer prevention and treatment. For example, they inhibit pathogens that produce cancer precursors, thereby regulating intestinal microflora and thus inhibiting the formation of these deleterious compounds. There are also many findings of the positive effects of inhibiting cancer formation, such as the ability of pathogens to inhibit pathogenic bacteria and stimulate immunomodulatory cells through the production of antimicrobial products. While the cancer-causing agents are quite complex, it has been observed that probiotics prevent DNA damage caused by compounds that reason mutation and tumor formation when

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi, Antalya
²Süleyman Demirel Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü, Isparta



İletişim / Corresponding Author : Münevver KAHRAMAN

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi B Blok Kat 1 SBAUM Lab. 3 07050 Antalya - Türkiye
Tel : +90 506 380 57 85 E-posta / E-mail : munevverkahraman@msn.com

Geliş Tarihi / Received : 19.10.2017
Kabul Tarihi / Accepted : 16.04.2018

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2018.15428

Kahraman M, Karahan AG. Probiyotiklerin tümör baskılayıcı etkileri.
Türk Hij Den Biyol Derg, 2018; 75(4): 421-442

mutasyona ve tümör oluşumuna yol açan bileşiklerin neden olduğu DNA hasarını önlediği gözlenmiştir. Ayrıca probiyotikler kısa zincirli yağ asitleri gibi kanserden korunmada yararlı olan metabolitleri üretmektedir. Probiyotiklerin kanseri önleyici etkilerini, tümör oluşumunu engelleme, tekrar etme olasılığını azaltma ve oluşmuş kanser hücrelerini ve dokularını yıkıma uğratma şeklinde gerçekleştirebildiklerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Probiyotiklerin yerleşim alanı olan kalın bağırsak dışında, mesane, meme ve karaciğer gibi yerleşim alanı olmayan organ ve dokularda da tümör oluşumu ve gelişimini engelleyici etkisi olduğu gösterilmiştir. Probiyotiklerin sağlık üzerine etkilerinin toplum tarafından anlaşılması ticari preparatların kullanımını dünyada ve ülkemizde yaygınlaştırmıştır. Ancak probiyotiklerin kanserin önlenmesi ve tedavisinde kullanılabilmesi için etki mekanizmalarını somut şekilde açıklayan ve olumlu sonuçları klinik denemelerle ispatlanmış birçok çalışmanın yapılması gerekmektedir. Bu derlemede, probiyotiklerin farklı kanser tiplerine etkilerini ispatlamak amacıyla *in vitro* ve *in vivo* koşullarda yapılmış öncü niteliğinde çeşitli çalışmalar bu alana ilgi duyan araştırmacılar için irdelenmiş ve tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: probiyotikler, kanser, tümör, laktik asit bakterileri

intake via nutrition. In addition, probiotics produce metabolites, such as short-chain fatty acids, that are useful for cancer protection. There are studies showing that probiotics can inhibit cancer, effects by inhibiting tumor formation, reducing the chance of recurrence, and destroying cancer cells and tissues. It has been shown to inhibit tumor growth and development in organs and tissues other than the colon where the probiotics are located such as bladder, breast, and liver. The public understanding of the health effects of probiotics has made the use of commercial preparations widespread in the world and in our country. However, in order to use probiotics in prevention and treatment of cancer, clinical studies which will demonstrate the mechanisms of action probiotics, must be conducted. In this review, several pioneering studies on *in vitro* and *in vivo* to elucidate the effects of probiotics on different cancer types have been emphasized and discussed for researchers interested in this field.

Key Words: probiotics, cancer, tumor, lactic acid bacteria

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre probiyotikler, yeterli miktarda alındığında konağa sağlık açısından yarar sağlayan canlı mikroorganizmalardır (1). Probiyotik olarak en sık kullanılan mikroorganizmalar laktik asit bakterileridir (LAB). Bunlar insanların ve sıcakkanlı hayvanların bağırsak florasında bulunur. Probiyotik özellik

gösteren LAB'lerin dışında *Bacillus* spp., mayalar (*Saccharomyces cerevisiae* ve *Saccharomyces boulardii*) ve filamentöz mantarlar da (*Aspergillus oryzae*) probiyotik preparatlarında kullanılmaktadır (2). Bir probiyotik ürün bu mikroorganizmalardan birini ya da birkaçını içerebilir. İçerdiği mikroorganizma sayısı arttıkça probiyotiğin kullanım

alanı genişlemektedir.

Son yıllarda mikrobiyota terimi sıklıkla kullanılmaktadır. Mikrobiyota terimini ilk kez, 1958'de Nobel Tıp Ödülü'nü kazanan ABD'li Joshua Lederberg kullanmıştır. Mikrobiyota; vücudumuzda yaşayan mikroorganizmalar sistemini, milyarlarca mantar, bakteri ve tek hücrelilerden oluşan, hayati öneme sahip, çok hassas bir süper organı tanımlamaktadır (3). Probiyotiklerin kökeni ise fermente gıdalar ve süt ürünlerinin kullanımı çok eski tarihlere kadar uzanır. Bununla birlikte, 20. yüzyılın başlangıcına, yani Metchnikoff'a kadar insan ömrünün ve sağlığın laktik asit bakterilerinin tüketimi ile ilişkili olduğu bilinmiyordu. O zamandan beri, yetişkinlerde ve çocuklarda probiyotik kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Günümüzde ise nörobilimciler "İnsanın karnında yer alan ikinci bir beyni vardır ve bu beynin hayatımızda birbirinden önemli işlevleri vardır." sözüyle bağırsaklar ve mikrobiyotanın önemini tekrar vurgulamaktadırlar (4,5). Nörobilimcilere göre, düşünen, hisseden, hatırlayan ve karar verebilen ikinci beyin korku, sevinç ve üzüntü gibi şiddetli duygularda daha çok kendini gösterebilmektedir. Bazı sinir sistemi maddelerinin iletimi, uyarıcı hormonların ve koruyucu salgıların dengelenmesi de bu hücrelerin görevleri arasında yer almaktadır. Bağırsaklardaki bakterilerin bozulmuş dengesinin düzenlenmesi için kullanılan probiyotikler ve beyin işlevlerini düzeltme amacıyla kullanılan psikobiyotikler tüm dünyanın dikkatini çeken yeni bir tedavi alanı haline gelmiştir (6).

Probiyotiklerin sağlık üzerindeki yararlı etkisinin üç şekilde gerçekleştiği düşünülmektedir. Bunlar, patojen ve zararlı bakterilerin sayılarını azaltmak, mikrobiyal metabolizmayı (enzimatik aktiviteyi) değiştirmek ve bağışıklık sistemini iyileştirmek şeklinde sayılabilir (7). Bu mekanizmalar yoluyla probiyotiklerin, bağırsak sistemini düzenleyici etkisi başta olmak üzere bağışıklık sistemini desteklemek, gıdaların, vitamin ve minerallerin sindirimini ve emilimini sağlamak, patojenik bakteri ve virüsleri inhibe etmek, tümör

ve diyare oluşumunu engellemek, laktoz intoleransını azaltmak, kalsiyum absorpsiyonunu geliştirmek, idrar yolu enfeksiyonlarını önlemek, alerji oluşumunu engellemek, B-galaktozidaz gibi sindirim enzimlerini ve vitaminleri üretmek, sinir sistemini rahatlatıcı etki göstermek, yaşlanmayı geciktirmek, serum kolesterol seviyesini düşürmek gibi pek çok önemli yararı bulunmaktadır (8). Bunların yanı sıra son yıllarda yapılan araştırmalar probiyotiklerin kanser üzerine etkisine de odaklanmıştır (9-11).

Gelişmiş ülke insanların en önemli sağlık sorunlarının başında kanser ve kanserin tedavisi gelmektedir. Örneğin, ABD halkının yaklaşık % 25'inin yaşamları boyunca bir kez herhangi bir kanser tanısıyla karşılaşacakları düşünülmektedir. Dünyada her yıl bir milyon yeni kanser hastası teşhis edilmektedir. Bu hastaların %25'den azı tek başına cerrahi ve/veya radyoterapi (RT) ile tedavi edilebilmektedir. Geriye kalan hastaların büyük bir bölümüne hastalığın herhangi bir evresinde kemoterapi (KT) uygulanmaktadır. Ancak bütün bu gelişmelere karşın, kardiyovasküler sisteme ait hastalıklardan sonra kanser, hala ölümlerin en sık ikinci nedenidir (12).

Kanser beraberinde taşıdığı fiziksel rahatsızlıkların yanı sıra sosyal, maddi ve manevi yönleri ile mücadelesi zor bir hastalıktır. Dünya genelinde kanser hastalığının yükü her geçen gün artış göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 yılı verilerine göre 14 milyon kişinin yakalandığı ve 8,2 milyon kişinin ölümüne sebep olan kanser; benzer seyirde devam ettiği takdirde 2030 yılında 22 milyon yeni vaka ortaya çıkması beklenmektedir (13). Ülkemizde de ölüm nedeni istatistikleri incelendiğinde, kanser 2016 yılında tüm ölümlerin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. 2015-2016 yılları arasında 80.577 kişinin ölümüne neden olmuştur. Türkiye İstatistik Kurumu, verilerine göre; 2016 yılında da tüm ölüm sebepleri arasında dolaşım sistemi hastalıklarından sonra 2. sırada yer almaya devam etmiştir (14).

Probiyotiklerin sağlık üzerine olumlu pek çok etkisinin yanı sıra kanseri önleyici, tümör baskılayıcı

ve tedavi edici etkileri de bulunmaktadır. Probiyotik-kanser etkileşimlerinin incelendiği araştırmalarda elde edilen bulgular probiyotiklerin kanseri engelleyici etkilerinin konağın immün yanıtının güçlendirilmesi, potansiyel karsinojen bileşiklerin yapılarının bozulması, intestinal floradaki nitel ve/veya nicel değişimler, kolonda antimutajenik ve antikarsinojenik bileşiklerin üretimi, intestinal mikrofloradaki prekarsinojenlerin karsinojenlere dönüşümünün engellenmesi gibi metabolik aktivitelerin değişimi, toksin emiliminin önlenmesi ya da gecikmesi, güçlendirilmiş intestinal engel mekanizmaları gibi fizyokimyasal koşulların değişimi ve konak fizyolojisi üzerindeki olumlu etkileri yoluyla olduğunu göstermiştir (10).

Bu derlemede probiyotiklerin kanseri engelleyici etkilerinin açıklanabilmesi açısından öncelikle kanser oluşum mekanizmaları hakkında bilgi verilip, probiyotiklerin kanser üzerinde etkileri vurgulanmaya çalışılmıştır.

1. TÜMÖR OLUŞUMU VE KANSER

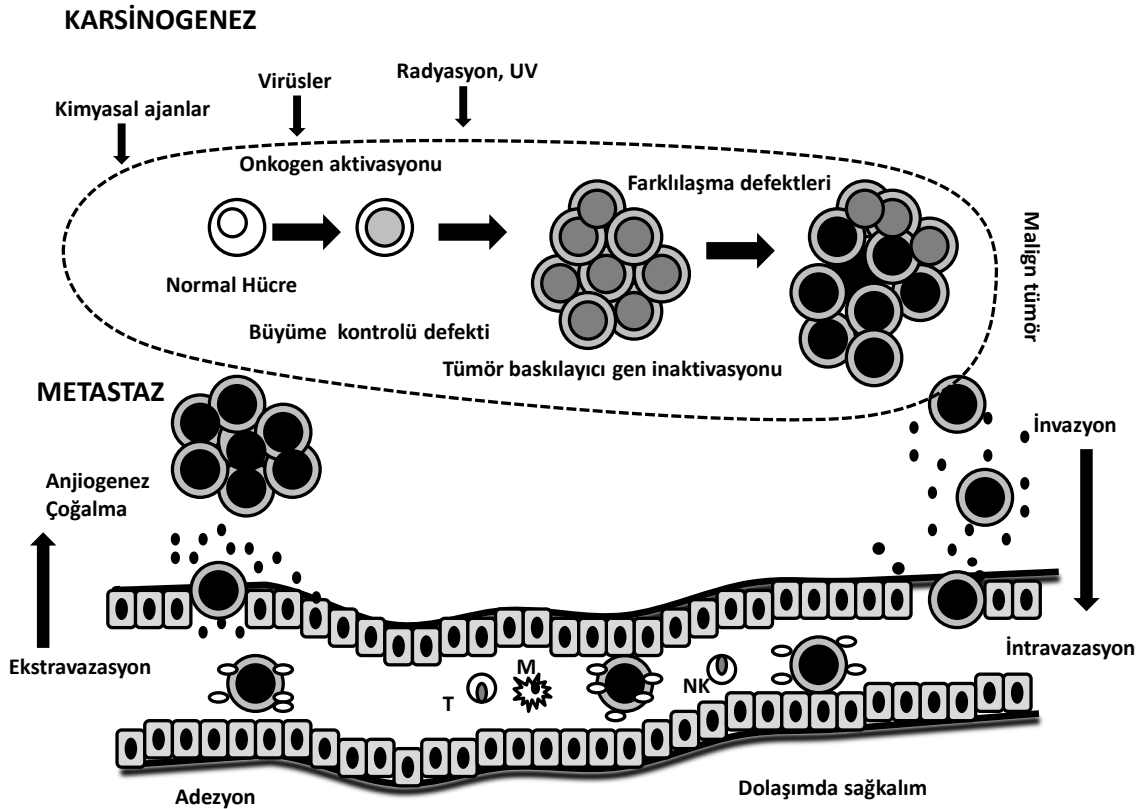
Aşırı hücre üremesinin dizginlenememesine, yani yıkımdan çok yapım olmasına kanser denir (15). Yaşam süresini dolduran hücreler vücuttan atılırken yerlerine yenilerinin gelmesi genlerin işleyişi sayesinde olmaktadır. Bazı genler hücrelerin bölünüp çoğalmasını sağlarken, bazıları da aşırı hücre üremesini önlerler (14). Çocukluk çağı dışında yaşanan hücrelerle yeni yapılanlar hemen hemen birbirine eşittir (17). Özetle; kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması ile karakterize edilen, sonucu bazı türler için ölüme biten ve bu nedenle de tedavisi için en çok araştırma yapılan ve çok çeşitli yöntemler denenilen bir hastalıktır (14).

Çevresel faktörlerin çok basamaklı bir süreç içinde, hücre DNA'sında ve kromozomların fonksiyonel birimleri olan genlerde oluşturduğu değişiklikler neticesinde kontrolsüz olarak bölünmesiyle meydana gelen oluşum, komşu dokulara ve uzak organlara yayılabilir. Kanser hastalığının ortaya çıkabilmesi için

yalnızca kontrolsüz çoğalma yeterli değildir. Hücrenin invazyon (diğer sağlıklı dokuları istila etme) ve metastaz (dolaşıma geçerek sağlıklı başka dokulara yayılma) gibi diğer malign (kötü huylu) özellikleri de kazanması gerekmektedir (16) (Şekil 1).

Bu etkilerin önemli bir kısmı hücrenin mutasyonlara karşı hassas olduğu hücre döngüsü (Şekil 2) esnasında gerçekleşir. Hücre döngüsü, DNA sentezinin gerçekleştiği S evresi, mitoz bölünmenin izlendiği M evresi ve bu iki temel süreç arasında kalan geçici duraklama evreleri G1 ve G2 olmak üzere, başlıca dört evrede gerçekleşir. Vücuttaki hücrelerin büyük çoğunluğu G0 olarak adlandırılan dinlenme evresindedir. Bu hücreler normalde bölünmeyip ancak uygun bir uyarı geldiğinde hücre döngüsüne girer. Bu grup hücrelere örnek olarak kemik iliğindeki kök hücreleri ve karaciğer hücrelerinin çoğu gösterilebilir. İleri evredeki solid tümör kitlesindeki hücrelerin çoğunluğu da bu gruptandır. Hücre döngüsü kontrol noktalarında değişimler, kanser dokusunu büyüme ve çoğalmaya yönelttikleri gibi bazen de hücrelerin ölümüne yol açabilmektedir (16).

Mitoz; profaz, metafaz, anafaz ve telofaz aşamalarından oluşmaktadır. Hücre döngüsünde bir evre tamamlanmadan sonraki evreye geçilirse genetik materyal tam ve doğru kopyalanmadığı için hücrede hasar meydana gelebilir. Hücre döngüsünde G-S geçişinde, G-M geçişinde ve metafaz-anafaz geçişinde kontrol noktaları vardır (16). Bu kontrol noktalarında hücrenin döngüye devam edip etmeyeceği kararı verilir (Şekil 2). Hücre döngüsündeki kontrol noktaları bir sonraki evreye geçmeden önceki evrelerin bir çeşit kontrolü olarak da düşünülebilir ve hücre döngüsünün ilerlemesini durdurabildiği gibi, gerekli olan durumlarda apoptozisi (programlı hücre ölümü) de aktive edebilir. G1 kontrol noktası sırasında, hücre döngüsü boyunca ilerleme için gereken hücresel koşullar değerlendirilir. Bir hücre uygun bir boyutta, yeterli enerjiye sahipse ve hasar görmüş DNA içermiyorsa, genellikle G1 kontrol noktasından geçer. G2 kontrol noktasının temel işlevi,



Şekil 1. Karsinogenezin oluşumu ve Metastaz. NK: doğal killer hücre, M: mekanik faktörler, T: trombosit

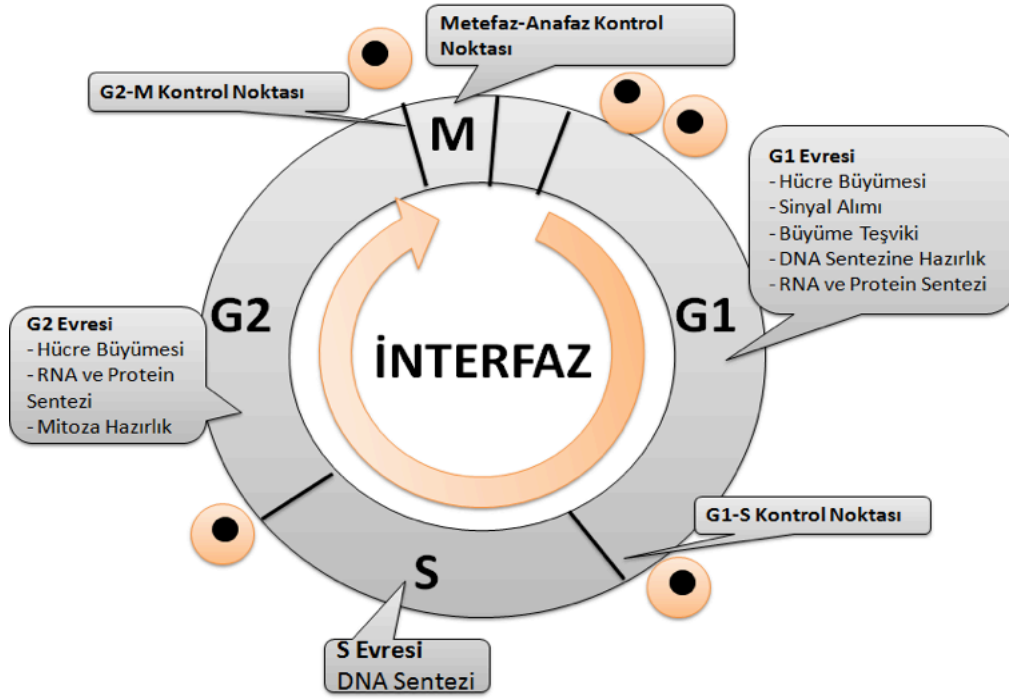
tüm kromozomların replikasyonu tam olduğunun ve mutasyon başlangıcı olmadan veya onarılamayan DNA hasarı olmadan yapıldığının kontrolüdür. Buna ek olarak, uygun hücre boyutu ve protein rezervleri de bu kontrol noktası sırasında değerlendirilir. M kontrol noktası, tüm kardeş kromatitlerinin iç mikrotübüllerine doğru şekilde bağlanmasını ve her hücrenin doğru sayıda kromozom bulundurmasını sağlar (18). Bu kontrol mekanizması ile ya tamiri olanaksız DNA hasarı oluşmuş ya da yanlış, eksik veya gereksiz olarak fazla tekrarlanmış DNA'dan anormal DNA'lı hücreler tanımlanır. Apoptozis ile ise yaşlanmış ve yararsız hale gelen normal hücrelerin ortamdaki yok edilmeleri sağlanır. Böylece, DNA'sını sadece doğru bir şekilde ve tam olarak kopyalamış hücrelerin

mitoza girmesi sağlanır. Tümör baskılayıcı genler, özellikle hücre döngüsü denetim noktalarında görev alanlar ve DNA tamir genleri, döngü esnasında ortaya çıkabilecek genetik hasarları ortadan kaldırarak veya hasara uğrayan hücrelerin apoptozisini sağlayarak kanserli hücrelerin ortaya çıkmasını önlemektedir (16, 18).

2. PROBİYOTİKLERİN ANTİKARSİNOJEN VE ANTİGENOTOKSİSİTE MEKANİZMALARI

2.1 Karsinojenlerin Adsorbsiyonu

İnce bağırsaktaki LAB'ler ve diğer bakterilerin bazı karsinojenlerin adsorbsiyonunda etkili olduğu kanıtlayan çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin



Şekil 2. Hücre döngüsü

Bolognani ve ark. (1997) yaptığı çalışmada, gıda kaynaklı çeşitli karsinojenlerin, LAB'leri ve diğer bağırsak bakterileri tarafından *in vitro* ve *in vivo* olarak, adsorbsiyonu açıklamaya çalışmışlardır. Bu çalışmada kullanılan karsinojenler, insan diyetinde bulunan benzo[a]pyrene (B(a)P), aflatoxin B1 (AFB1) ve pişmiş gıda karsinojenleri olan 2-amino-3-methyl-3H-imidazo quinoline (IQ), 2-amino-3,4-dimethylimidazo quinoline (MelQ), 2-amino-3,8-dimethylimidazo-quinoline (MelQx), 5-phenyl-2-amino-1-methylimidazo pyridine (PhIP) ve 3-amino-1-methyl-5H-pyrido indole (Trp-P-2)'dir. Test edilen karsinojenlerden B(a)P ve Trp-P-2'nin, *Bifidobacterium longum* ve *Lactobacillus acidophilus* olmak üzere iki LAB suşuyla en etkili şekilde bağlandığı gözlenmiştir. AFB1 ile zayıf, MelQx, MelQ, PhIP ve IQ orta derecede bağlandığı saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, LAB'nin karsinojenleri *in vitro* bağlayabilmesine rağmen, vücuttaki karsinojenlerin emiliminde ve

dağılımında veya karaciğerdeki genotoksik aktivitede büyük değişikliğe yol açmadığını belirtmektedir (19).

Başka bir çalışmada *Lactobacillus rhamnosus* LC-705 ve *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS. suşu ile yapılan *in vitro* denemelerde AFB1'in bağırsak lümenindeki konsantrasyonunun probiyotiklerin kullanımına bağlı olarak azaldığı ortaya koyulmaktadır. *Lactobacillus rhamnosus* GG suşunun, 1 dakika içinde lümen sıvısının çözünebilir fraksiyonunda AFB1 konsantrasyonunu %54 düşürdüğü, benzer koşullar altında *L. rhamnosus* LC-705'in ise %44 ile daha az etkili olduğu görülmüştür. *L. rhamnosus* GG varlığında bağırsak dokusu tarafından AFB1 adsorbsiyonunda %74 azalma varken, *P. freudenreichii* ssp. *Shermanii* JS %63 ve *L. rhamnosus* LC-705 suşunda ise %37 azalma belirlenmiştir (20). Bu iki çalışmanın sonuçlarını karşılaştırdığımızda AFB1 ve karsinojenlere karşı probiyotik bakterilerin adsorbsiyon etkisinin farklı oluşu, bu etkinin suşa

özgü olmasından kaynaklandığı görülmektedir.

Mevcut başka bir araştırma ise *L. rhamnosus* GG ve *Lactobacillus casei* Shirota içeren fermente sütün hepatoprotektif etkisini değerlendirmek için gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla AFB1 tatbik edilen erkek Wistar sıçanların bir antioksidan etken olan klorofilin ile kombinasyon halinde veya sadece fermente süt verilerek oluşturulan gruplarında biyokimyasal ve hepatopatolojik değerlendirmeler elde edilmiştir. Bu gruplar fermente süt alan 1. grup, AFB1 alan 2. grup, fermente süt ve AFB1'i birlikte alan 3. grup, klorofilin ve AFB1'i birlikte alan 4. grup ve son olarak AFB1, klorofilin ve fermente sütü birlikte alan 5. grup olarak tasarlanmıştır. Fermente sütün tek başına veya klorofilin ile kombinasyon halinde iken Tiobarbitürik asit-reaktif madde (TBARS) düzeylerini düşürerek ve glutatyon peroksidad, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon-S-transferaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini arttırarak önemli bir hepatoprotektif etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu sonuç da fermente sütün tek başına veya klorofilin ile kombinasyon halinde AFB1'in yol açtığı hepatik hasara karşı güçlü bir koruyucu etkisi olduğu yönünde değerlendirilmiştir (21).

2.2 Kanseri Teşvik Eden Enzimlere ve Prokarsinojenlere Etki

Bağırsak florasında bulunan zararlı bakterilerin enzim aktivitesi veya probiyotik bakterilerin metabolit konsantrasyonunun, probiyotik ve prebiyotik verilerek tedavi edilen sıçanlarda görülen tümör oluşma riski yüksek lezyon veya tümörlerin seviyesinde azalmadan sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. β -glukuronidaz ve nitroredüktaz prokarsinojenleri karsinojenlere çevirerek kanser gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bu zararlı bakteriler β -glukuronidaz, nitroredüktaz, azoredüktaz ve karsinojenik sürecin oluşumuna aracılık eden 7- α -dehidrosiklaz gibi pek çok zararlı enzimler ve bunun yanında heterosiklik aminler ve toksin ikincil safra asitlerini içeren karsinojen ve tümör arttırıcı maddeler üretirken,

probiyotikler gibi yararlı bakteriler ise kısa zincirli yağ asitleri gibi kanserden koruyucu metabolitler üretmektedir (22). Kısa zincirli yağ asitleri başta bütirat olmak üzere anti-inflamatuvar ve anti-proliferatif etkisiyle kolonda anti-tümör aktivitesini sağlayarak koruyucu bir mekanizma oluştururlar (23). Ayrıca, probiyotik metabolizma ürünleri ile (esas olarak kısa zincirli yağ asitlerinin de kolorektal kanser (KRK) tedavisinde olumlu etkiye sahip olabileceği ileri sürülmüştür (24). Kısa zincirli yağ asitlerinin (asetat, propiyonat, bütirat) oluşumu pH'yı düşürmektedir. Bu yağ asitlerinin kolon pH'sında yarattığı düşme sonucu ikincil safra asitlerinin çözünürlüğünün artması ile toksik etkilerinin azaldığı belirlenmiştir. Özellikle bütiratın farklı hücre çoğalmasını önleyici etkisi vardır ve bütirat kanserli hücrelerin çoğalmasını baskılayarak kolon karsinogenezini etkilemektedir (25). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, yoğurt tüketimiyle yoğurtta bulunan başlatıcı kültürlerin zararlı enzim aktivitesini azalttığını göstermiştir. Benzer şekilde, probiyotiklerin de KRK'yi önleyebilmesinin mümkün olduğu ortaya konmuştur. İnsan çalışmaları ise bakteriyel enzim aktivitesini azaltma yeteneğinin suşa özgü olduğu belirlenmiştir. Zararlı enzim aktivitesini azaltabilen suşların yanı sıra bu aktivite üzerinde etkisi olmayan probiyotik suşlar da vardır. *L. plantarum* 299V, *L. rhamnosus* DR20 ve *L. acidophilus* A1 sağlıklı kişilerde β -glukuronidaz faaliyetini azaltmamıştır. Ancak farklı çalışmalar *L. casei* Shirota ve *L. acidophilus*'un bazı suşlarının zararlı enzim aktivitesini ve buna bağlı potansiyel karsinojen üretimini azalttığını, böylece KRK olasılığını azaltabileceğini göstermektedir (26).

Lidbeck ve ark. (1991), 14 kalın bağırsak kanseri hastasını bir fermente süt ürünü olarak *L. acidophilus* diyeti ile altı hafta beslenmesi desteklemiş ve dışkı mikroflorasında, dışkı safra asitlerinin ve β -glukuronidaz aktivitesi ölçülmüştür. Mikroflora değişikliklerinden etkilenen β -glukuronidaz aktivitesinde %14, toplam safra asitlerinde, %15 ve deoksikolik asit miktarında %18 azalma gözlenmiştir (27).

2.3 İmmün Yanıtta Artış

Probiyotiklerin immün sistem üzerindeki olumlu etkileri uzun yıllardır bilinmektedir. Özellikle LAB'ların immün sistemi aktive etmesine yönelik birçok çalışma bulunmaktadır. Schiffrin ve ark. (1996) ile Marteau ve ark. (1997) probiyotiklerin bağışıklık sisteminin modülasyonuna etkilerini insanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarla açıklamıştır. Görülen değişiklikler monosit ve granülosit ve antikor salgılayan hücrelerin düzeyleri ile fagositik aktivite artışı şeklinde olmuştur (28, 29).

Yerli mikroflora konakçı mukozasının yapısını, fonksiyonunu ve tüm bağışıklık sisteminin gelişimini etkilemektedir. Koruyucu mikroflora, patojenlerin substratlar ve yapışma yerleri için rekabet yoluyla yapışmasını önler ve aynı anda antibakteriyel maddeler üretmektedir. Bağırsağın canlı mikroorganizmalarla erken kolonizasyonunu sağlamak bağışıklık ve epitel hücrelerinin sayısı arttırmaktadır. Probiyotik mikroorganizmalar bağırsak mikroflorasının bileşimini olumlu yönde etkilemekte, salgılanan IgA üretimini uyarmakta ve IFN- γ üretimini arttırmaktadır. LAB'lar bağırsak mikro ortamındaki hasarları ortadan kaldırmaktadır, ayrıca lokal ve sistemik bağışıklık tepkilerini uyarır ve bağırsak duvarının bütünlüğünü sağlar (30).

Bağışıklık sistemi hücrelerindeki sayısal ve fonksiyonel artış, tümör büyümesini olumsuz yönde etkilemektedir. IgA, tümör hücreleri üzerinde antiinflamatuvar işlev ve doğrudan sitotoksik etki gösterme özelliklerine sahiptir. Bu açıdan bağışıklık sisteminin önemli bir bileşenidir. Mukozal yüzeylerde immunoglobulin A (IgA), patojen mikroorganizmaların invazyonuna karşı spesifik bağışıklığın önemli bir bileşenidir. Hayvan çalışmaları, laktobasiller gibi bazı probiyotik suşların, mukozal yüzeylerde antijen spesifik IgA yanıtları ortaya çıkardığını ortaya koymuştur. İnsanlarda probiyotik tedavisinin hem serum hem fekal IgA düzeylerini yükselttiği gösterilmiştir (10).

L. casei YIT-0003 cilt altı aşı olarak uygulandığında

dolaşımdaki immunoglobulin M (IgM) antikorlarını arttırarak, *Pseudomonas* antijenlerine karşı spesifik antikor üretimini teşvik etmektedir. Böylece bağışıklık sistemi aktif hale geçmektedir. LAB iki olası yol aracılığıyla sitokin üretimine neden olabilir. Sitokinler yabancı antijen ile karşılaşma sonrasında gerçekleşen antijen sunumunun ardından T lenfositlerinden serbest bırakılabilir. İkincisinde ise LAB ve immunokompetent hücreler arasındaki doğrudan etkileşim sonucu sitokin üretimi olabilir (30). Peptidoglikan bakteri hücre duvarı, monositleri uyarak bağışıklık sistemi sitokinleri olan IL-1, IL-6 ve Tümör Nekrozis Faktör α (TNF- α)'nın salınmasını sağlamaktadır (31).

Bağışıklık sisteminin bir diğer üyesi olan dendritik hücreler (DH), probiyotikler tarafından modifiye edilebilen bağışıklık tepkisinin düzenlenmesinde merkezi rol oynayan hücrelerdir. DH'lerin, NK hücrelerinin çalışmasından sorumlu olduğu bilinmektedir. NK hücrelerinin de anti-tümör etkili hücreler olduğu hayvan denemeleri ile gösterilmiştir. Bu nedenle, DH'lerin probiyotikler ile modifiye edildiği ve sonrasında NK hücrelerini aktive ederek tümör baskılama yönünde aracı hücre oldukları düşünülmektedir (32).

Majör doku uygunluk kompleksi (MHC) T hücrelerine antijen sunup onları aktive eden ve T hücre aracılı immün yanıtına neden olurlar. T yardımcı lenfositleri uyarırlar, makrofajları aktive ederler ve aşılardan immünojenitesini ayarlarlar. IL-1, T ve B hücre çoğalmasını, IL-6 ise B hücresinin plazma hücrelerine farklılaşmasını uyarır. TNF- α ise tümör hücreleri üzerinde sitotoksik etkiye sahiptir. *L. casei* Shirota kullanımı ile NK aktivitesini geliştirmenin mümkün olduğu ve bu etkinliğin IL-12 üretimi ile paralel gözlemlendiği gösterilmiştir (33). Bu çalışmalar, probiyotiklerin NK hücrelerinin bağışıklığı arttırmada önemli bir rol oynayabileceğini ve böylelikle kötü huylu tümörlerin gelişimini önlemeye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

Perdigon ve ark. (1998)' na göre yoğurt tüketimi,

inflamatuvar immün yanıtı azaltmaktadır. İnflamatuvar immün yanıt tümör önleyici aktivite sonrasında ortaya çıkmaktadır. Çalışmada, yoğurt tüketiminin farelerde DMH (1,2-dimethylhydrazine) ile teşvik edilen tümör büyümesi üzerindeki etkiler incelenmiştir. Yoğurt tüketimi ile CD4+ T lenfositleri ve IgA salgılayan hücrelerde inflamatuvar immün yanıtın baskılandığı belirlenmiştir. Buna bağlı olarak, tümör oluşumunda belirgin bir azalma görülmüştür (34). Yine Perdigon ve ark. (2003)'nın yaptığı diğer bir çalışmada ise yoğurt ile beslenen Balb-C farelerde, inflamatuvar immün yanıt ve tümör büyümesinde azalma olduğu belirlenmiştir. CD8+ T hücrelerde, DMH verilmesinden kaynaklanan artışın baskılandığını ve lökosit sayısının arttığı da gösterilmiştir (24). Başka bir çalışmada *L. acidophilus*'un immün modülatör etkileri değerlendirilmiştir. Geleneksel ev yapımı yoğurttan ve yeni doğan gaitasından izole edilen *L. acidophilus*, farelere siklofosamid ile birlikte 15 gün boyunca verildikten sonra *L. acidophilus* ile tedavi edilen hayvanlarda, IFN- γ , IL-4 ve TGF- β üretiminde ve lenfositlerde belirgin artış olduğu rapor edilmiştir (35). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise, *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei*, *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* ve ısıl işlem görmüş *L. plantarum* içeren yoğurt tüketiminin bağımsızlık fonksiyonu üzerinde etkisi araştırılmıştır. 200 diyabetik olmayan olgu üzerinde randomize, açık etiketli, plasebo kontrollü bir çalışma planlanmıştır. On iki haftalık bir sürede, test grubu her gün probiyotik içeren yoğurdu tüketirken, plasebo grubu süt tüketmiştir. NK hücre aktivitesi, IL-12 ve IgG1 düzeyleri, başlangıç grubuna kıyasla test grubunda belirgin olarak artmıştır. Buna ek olarak, test grubunun serum NK hücresi aktivitesinde ve IFN ve IgG1 düzeylerinde plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha fazla artış gözlenmiştir. Sonuç olarak, *L. paracasei*, *B. lactis* ve ısıl işlem görmüş *L. plantarum* içeren günlük yoğurdu, NK hücre fonksiyonunu ve IFN konsantrasyonunu arttırarak bağımsızlık fonksiyonunu geliştirmiştir (36).

KRK tedavisinde veya önlenmesinde inflamasyon

ve tümör önleyici olarak probiyotiklerin etkisini vurgulayan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Örneğin; *Lactococcus lactis* LL-mL10 suşunun, genetiği, anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 üretecek şekilde değiştirilmiştir. Bu suşun dekstran sülfat sodyum modeliyle kolit oluşturulmuş farelere gavajla verilmesi sonucunda inflamasyonu %50 oranında azalttığı belirlenmiştir (37). Genetik olarak yapılandırılabilen diğer bir sitokin olan transforming growth factor beta (TGF- β)'nın, *E. coli* BM2710/pGB2Oinv-hly suşu kullanılarak epitel büyümesini engellediği ve apoptozisini teşvik ettiği gösterilmiştir. Bu tür tedavinin zamanlamasının yakından izlenmesi gereklidir, ancak tümör bir kez oluşursa, TGF- β tümör baskılayıcı etkileri azalmış olur, böylece metastaz ve işgal artışı ile tümör ilerlemesi hızlanabilir (25).

2.4 DNA Hasarı ve Genotoksisitenin Azaltılması

Kumar ve ark. (2012)'nin yaptığı çalışmada sıçanlarda DMH kullanılarak oluşturulan kolon karsinogenezinin, probiyotik mikroorganizmalar ile önlenemediği belirtilmiştir. Probiyotik olarak *L. rhamnosus* GG, *L. casei* Shirota ve *L. lactis* biovar. *diacetylactis* DRC-1 kullanılmıştır. Kontrol ve deney grupları karşılaştırıldığında deney gruplarının daha düşük DNA hasarı gösterdiği bildirilmiştir (20).

Benzer şekilde sıçanlarda genotoksik bir madde olarak DMH kullanılan iki çalışmada da çeşitli LAB (Laktobasiller, bifidobakteriler ve *Streptococcus thermophilus*)'lerin kolon DNA hasarını azaltabildikleri bildirilmiştir (37). Başka bir çalışmada *Lactobacillus bulgaricus* 291, *Streptococcus thermophilus* F4, *S. thermophilus* V3 ve *Bifidobacterium longum* BB536 içeren LAB karışımı kullanılmıştır. Bir grup heterosiklik aromatik aminlerin bulunduğu sığır eti karışımı ile beslenen sıçanlarda, bu aminlerin neden olduğu DNA hasarının önlenmesi gözlemlenmiş, fakat aynı içeriğe sahip tavuk eti karışımında çok az etki görülmüştür. Bu çalışmalarla probiyotik tüketimi ile pişmiş etlerde bulunan karsinojen bileşiklerin zararlarını azaltmanın

mümkün olduğu ileri sürülmüştür (38). Benzer şekilde Pool-Zobel ve ark. (1996)'nın yaptıkları çalışmada, *Lactobacillus confusus* (DSM20196), *Streptococcus thermophilus* (NCIM 50083), *Bifidobacterium breve* ve *B. longum* (insan bebek dışkısından) *L. acidophilus* (piyasada bulunan bir yoğurttan), *Lactobacillus gasseri* (P79)'un sıçanlarda 1,2-dimetilhidrazine bağlı DNA hasarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (37).

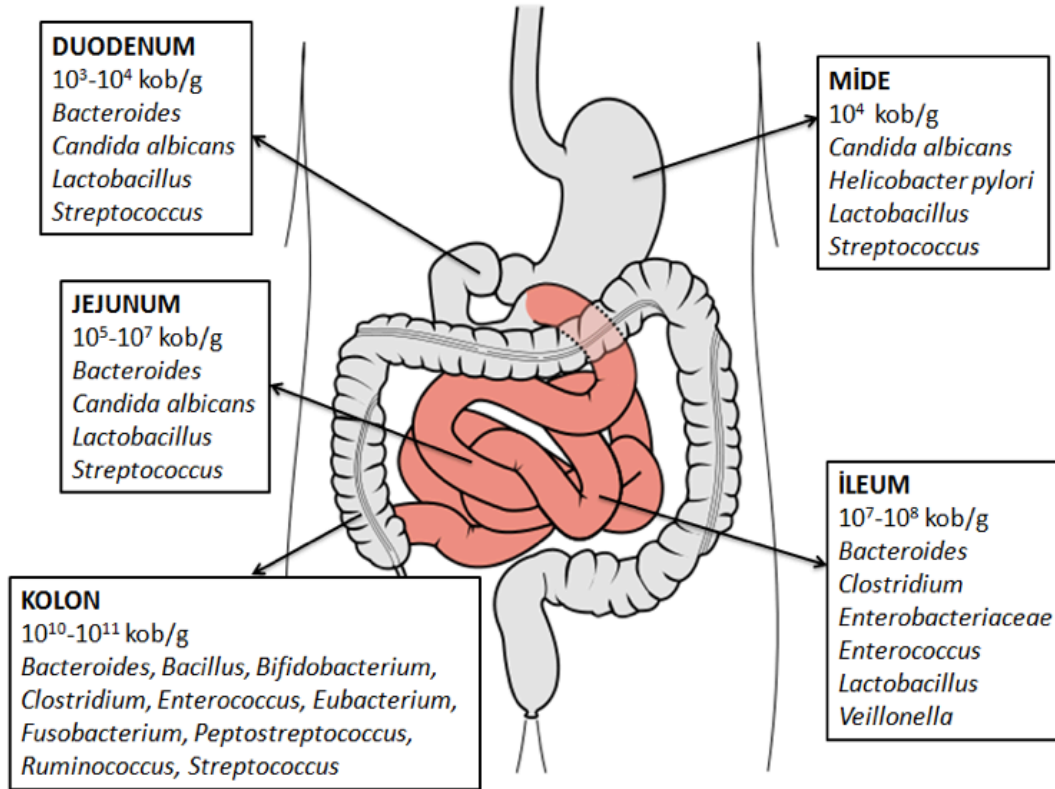
İnsan kaynaklı kolon hücre hattı HT29'da oksidatif DNA hasarı üzerine laktik asit bakterilerinin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada tek hücre jel elektroforezi kullanılarak değerlendirme yapılmıştır. LAB'lerinin HT29 hücrelerinde bir ön tedavi modeli olabileceği belirtilmiştir (39). Tüm bu çalışmalar probiyotik tüketiminin gerçekten DNA hasarını azaltarak ve

karsinogen bileşiklerin seviyelerini düşürerek kanseri önleyebilir olduğunu göstermektedir.

3. BAZI KANSER TÜRLERİNDE PROBİYOTİKLERİN ETKİSİ

3.1 Kalın Bağırsak Hastalıkları ile Bakteriyel Flora Arasındaki İlişki

Mide, oniki parmak bağırsağı (duodenum) ve ince bağırsağın orta kısmı (jejunumda) peristaltizmin daha hızlı olması, asidik ortam (mide) ve safra tuzları (duodenum) nedeni ile daha az sayıda bakteri barındırmaktadır. İnce bağırsağın son kısmından (ileum) itibaren geçiş yavaşladığından bakterilerin sayı ve çeşitliliği kolondakine benzer görünüm kazanmaya başlar (24). Şekil 3'de mide-bağırsak



Şekil 3. Sindirim sistemi bakteri florası

sisteminde bulunan bakterilerden bazıları verilmiştir.

Mide asidine ve safra tuzlarına karşı direnç göstererek ince bağırsağa ulaşan probiyotik mikroorganizmaların ilk temas yüzeyi mukus tabakasıdır. Probiyotik mikroorganizmaların peristaltik hareketler ile ince bağırsaktan kayıp gitmemesi için bağırsak lümenini örten mukus tabakasına ve epitel hücrelerine tutunması gerekmektedir. Probiyotik mikroorganizmalar reseptörlere tutunmak için patojen mikroorganizmalar ile yarışmaktadırlar. Bu tutunmanın patojenlere karşı antagonistik aktivite, geçici kolonizasyon, immün sistemin aktive edilmesi ve zarar gören mukozanın tamir edilmesi için önemli olduğu düşünülmektedir. Tutunmadan sonra bağırsak yüzeyine kolonize olan probiyotik mikroorganizmalar, patojen mikroorganizmalara karşı engel oluşturmakta ve ürettikleri antimikrobiyal maddelerle bağırsak yüzeyini patojenlerin zararlı etkilerinden koruyabilmektedir. Ayrıca bağırsak lümeninde bulunan besinler için de rekabet oluşmakta, patojen bakteriler için elverişli besinler probiyotik mikroorganizmalar tarafından tüketilerek patojenlerin çoğalması önlenmektedir (40).

Kalın bağırsakta koloni oluşturan bakterilerin türü hatta suşu bireyden bireye farklılık gösterir. Bu farklılığın konakçının genetik farklılıkları ile bir araya geldiği zaman kalın bağırsakta bazı hastalıklara (Crohn, kolit ülseroza, kalın bağırsak kanseri vs) yol açabileceğini gösteren veriler mevcuttur. Bu konuda yapılan araştırmalar, bakteri-bakteri, bakteri-konakçı immün sistemi, bakteri-epitelyal hücre ilişkisinin anlaşılmasını kolaylaştırmaktadır. Hayvan denemeleri *Lactobacillus* ve *Bifidobacteria* türlerinin tümör gelişimini önlediği, oysa *Bacteroides* türlerinin (*vulgatus*, *stercoris*) ise tümör gelişimi için risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (41). Tüm bunlara ilaveten bağırsak florası tam olan hayvanlar, diğerlerine göre daha fazla fagositik aktivite ve Ig düzeyine sahiptir. Bağırsak florasında bulunan laktobasiller ve *Enterococcus faecium*'un bağırsaktan dolaşım sistemine geçerek fagositik aktiviteyi teşvik

ettiği ve antikor düzeylerini arttırdığı da saptanmıştır (42).

3.1.1 Kalın Bağırsak Florası Düzenlenebilir mi?

Bireysel kalın bağırsak florasının özelliklerinin oluşmasında; vajinal doğum, sezeryan ile doğum, anne sütü ile beslenme, doğrudan hazır mama ile beslenme gibi faktörlerin rolü vardır. Ayrıca annenin vajinal ve kalın bağırsak florasının da bebeğin florasının oluşmasında etkisi vardır. Daha ileri yaşlarda kişinin beslenme tarzının ve yaşam koşullarının da flora üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Fakat genellikle florada önemli değişim görülmez, yani yaklaşık olarak sabittir (35). Ancak yararlı bakteriler düzenli olarak alınırsa kalın bağırsak florasında olumlu yönde değişiklik olabileceği gösterilmiştir (43, 44). Bu floradaki bireysel farklılıkların yanı sıra kişilerdeki genetik özelliklerin bazı kolon hastalıklarının patogeneğinde rolü olabileceği gündeme getirilmiştir. Bu nedenle kalın bağırsakta yararlı bakterilerin koloni oluşturmasıyla olası hastalıkların önlenileceği düşünülmektedir (3,44).

Çeşitli çalışmalarda elde edilen bulgular, kalın bağırsak mikroflorasının kanser etiyolojisinde rolü olduğu görüşünü desteklemektedir (10, 21, 45-48). Bu bulgular özetle aşağıda verilmiştir.

İnsan dışkısının mutajenik olduğu gösterilmiş ve bakteriyel orijinli genotoksik maddeler izole edilmiştir.

Bağırsak bakterileri, diyet bileşiminden genotoksik, karsinojenik ve tümör arttırıcı aktivitesi olan ikincil maddeler üretebilir.

Bağırsak bakterileri, prekarsinojenleri DNA reaktif maddelere dönüştürür.

Karsinojen 1,2-dimetilhidrazin uygulanan mikropsuz sıçanlar ile normal mikroflorası olan sıçanlar karşılaştırıldığında, kolon tümörleri normal mikroflorası olan sıçanlarda daha düşük orandadır.

Mikropsuz sıçanlar insan gıdaları ile beslendiğinde

geleneksel sıçanlara göre dokularda kansere yol açan kovalent bağlı kimyasalları içeren DNA miktarı (DNA adduct) daha azdır.

Kalın bağırsak florasının probiyotiklerle düzenlenmesi yoluyla kalın bağırsakta meydana gelen kolon kanserinin yanı sıra kolit, kısa bağırsak sendromu, karın ağrısı, ishal, kabızlık gibi hastalıkların önlenmesi üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Akut bulaşıcı diyare, antibiyotik ile ilişkili diyare, irritabl bağırsak sendromu, ülseratif kolit, nekrotizan enterokolit ve Crohn hastalıklarının azaltılmasında bazı probiyotik müdahalelerin etkinliğini destekleyecek iyi kanıtlar bulunmaktadır (10, 45-47). Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi inflamatuvar bağırsak hastalığı, KRK için bilinen risk faktörleridir (10).

Yapılan bir meta-analizde erken doğmuş 2.500 g altında doğan 1.425 bebeğe probiyotik verilmesi ile nekrotizan enterokolit gelişmesinin anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir. Ancak probiyotik verilmesi nozokomiyal sepsis oranını etkilememiş ve parenteral (sindirim yolu dışında) beslenme süresini de kısaltmamıştır (48).

Diğer bir bağırsak hastalığı olan kısa bağırsak sendromu üzerine probiyotiklerin etkisini belirlemek amacıyla yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, 9 ay-17,5 yaş arasındaki 21 kısa bağırsaklı çocuk yer almıştır. Çocukların dokuzuna günde 109 kob (koloni oluşturan ünite) içeren LGG kapsülü, diğer 12 çocuğa ise plasebo içeren kapsül dört hafta boyunca verilmiştir. Ancak çalışma sonucunda her iki gruptaki çocukların bağırsak geçirgenliği farklı bulunmamıştır (49). İkinci bir randomize çalışmada irritabl bağırsak sendromlu 32 çocuk ile 72 hasta olmayan çocuğa LGG 3X109 ya da plasebo 4 hafta boyunca verilmiş ve LGG grubunda %33, plasebo grubunda %3 olguda ağrının kaybolduğu anlamlı olarak gözlenmiştir. Ancak iki grupta da bulguların iyileşmesi, ağrı sıklığı ve ciddiyeti, ilaç kullanımı ve okula devamsızlık gibi değişkenler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (49). Çocuklarda çift kör plasebo kontrollü randomize bir çalışmada 50 çocuk iki gruba ayrılmış ve bir gruba

LGG 1010 kob, diğer gruba ise plasebo 6 hafta boyunca verilmiştir. Her iki grup arasında karın ağrısı, ishal ve kabızlık gibi yakınmalarda farklılık saptanmamıştır (50).

Goldin ve Gorbach (1977), DMH uygulaması yapılan sıçanlarda kalın bağırsak tümör insidansı üzerine *L. acidophilus* etkisini araştırmıştır. Bakteri enzimleri olan β -glukuronidaz, azoredüktaz ve nitroreduktaz sıçanların dışkı mikrofloralarında ölçülmüştür. Diyet, ileri yaş, *L. acidophilus* takviyeleri ve DMH'nin bu mikrobiyal enzim aktiviteleri üzerindeki etkileri belirlenmiştir. Tahıl diyetinden et diyetine geçiş, üç enzimin aktivitesinde 1,5-2,5 kat artma ile sonuçlanmıştır. Et diyeti tüketen 20 aydan büyük hayvanlar, dışkı β -glukuronidaz aktivitesinde daha fazla artış gösterirken, tahıl diyetiyle beslenen sıçanlarda üç mikrobiyal enzimin seviyesi de artmıştır. *L. acidophilus*'un ek besin olarak takviyesi, et yiyen hayvanlarda fekal nitroreduktaz ve azoredüktaz'ın aktivitesini önemli ölçüde düşürmüştü, ancak tahıl ile beslenen hayvanlarda nitroreduktaz aktivitesi üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. DMH, hem tahıllı hem de et ile beslenen hayvanlarda fekal β -glukuronidaz aktivitesini arttırmış, ancak nitroreduktaz veya azoredüktaz etkinliği üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Bu çalışmanın sonuçları, bağırsak mikroflorasının metabolik aktivitesinin çeşitli faktörlerden etkilendiğini göstermektedir. Bulgular, et diyetinin sıçanın mikroflorasında β -glukuronidaz, nitroreduktaz ve azoredüktaz aktivitesini arttırdığını göstermektedir (51). Goldin ve ark. (1984)'nın başka bir çalışmalarında ise *L. acidophilus*'un ağız yoluyla uygulanması sonucu, fekal bakteriyel enzim aktivitesi üzerindeki etkisini araştırılmıştır. β -glukuronidaz, nitroreduktaz ve azoredüktaz olmak üzere üç bakteriyel enzim denenmiştir. Bu dışkı enzimleri, prokarsinojenlerin karsinojene dönüştürülmesini katalize edebilir. Deney grubuna *L. acidophilus*, kontrol grubuna ise steril süt dört hafta süreyle verilmiştir. Deney grubunda üç dışkı enzim aktivitesinde de 2-4 kat azalma gözlenmiş. Bu çalışma, insan kökenli yaşayan *L. acidophilus*

oral yoldan verilmesinin sağlıklı bireylerde bağırsak mikroflorasının metabolik aktivitesinde bir değişikliğe neden olabileceğini göstermektedir. Laktobasil ile beslendikten dört hafta sonra dışkıda enzim seviyeleri tekrar normale dönmüştür. Yalnız süt ile beslenmek önemli bir değişikliğe neden olmamıştır. Bu sonuca göre, mikroflorada bu enzim etkilerinin muhafaza edilmesi için bu organizmaların sürekli olarak tüketilmesinin gerekli olduğu anlaşılmaktadır (52).

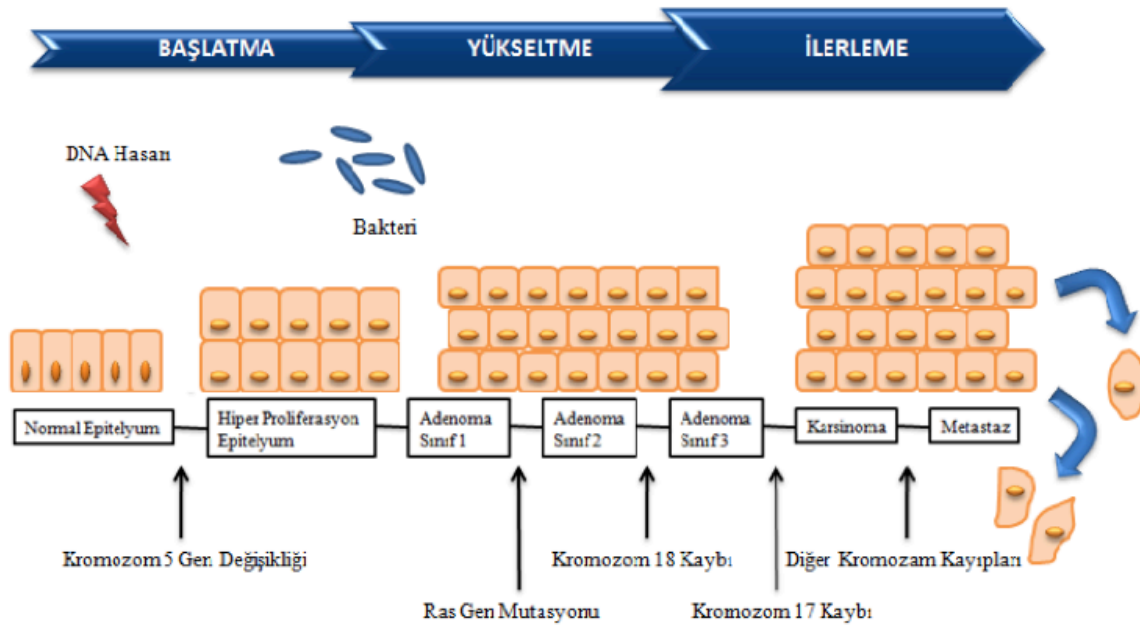
3.1.2 Kalın Bağırsak Kanseri ve Probiyotikler

2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı verilere göre, dünyada üçüncü önde gelen kanser sebebi ölümlerdedir (13). KT, RT ve cerrahi de dahil olmak üzere mevcut tedavilerin tümünde komplikasyon riski yüksektir ve bu tedavi türleri her zaman başarılı değildir. Bu nedenle yeni tedavi stratejileri geliştirmek ihtiyaç haline gelmiştir (25).

Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı'nın istatistik verilerine göre Türkiye'de de hem kadınlar hem de erkeklerde üçüncü en sık görülen kanser türü KRK olarak bildirilmiştir. Türkiye'de 2016 yılında kolon

kanser hızı erkeklerde yüz binde 246,8 kadınlarda ise yüz binde 173,6'dır (53).

Kalın bağırsak kanserinin genetik olarak farklı aşamaları çok iyi karakterize edilmiştir (Şekil 4). KRK'nin gelişimi, temelde üç ana aşamalı, sistematik bir süreç olarak görülebilir; Bunlar, başlatma, yükseltme ve ilerleme aşamalarıdır. Başlangıç sürecinde, ya kendiliğinden ya da karsinojen maddelere maruz kaldıktan sonra normal hücrelerin DNA diziliminde değişimler meydana gelir ve yapı, neoplastik hücrelere dönüşür. İlerleme fazında mutasyona uğramış hücreler tipik bir doku büyümesini ve tümör oluşumunu teşvik ederek klonal çoğalmaya maruz kalırlar. İlerleme evresinde, malign tümör dönüşümü ve çoğalmaya ek mutasyonlar, epigenetik değişiklikler ve genetik istikrarsızlıkla gerçekleşir. Dolayısıyla, KRK gelişimi, hücresel büyüme ve farklılaşma ile ilgili normal kontrol mekanizmalarının aşamalı olarak kaybından kaynaklanmaktadır (54, 55). Tüm aşamalar Şekil 4 üzerinde gösterilmiştir.



Şekil 4. Kalın bağırsak kanserinde genetik yapılanma

KRK vakalarının % 70'inin çevresel faktörler sebebiyle ortaya çıktığı bilindiğinden, bu kanser aşamaları üzerinde beslenme şeklinin önemli bir etkisinin olduğu düşünülmektedir. Gıdalar ve besin öğelerinin kanserle ilişkisinin araştırıldığı pek çok çalışma sonucunda kanser riskini arttıran ve azaltan besin öğeleri bulunmuş ve bunun üzerine çalışmalar yapılmıştır. Beslenme şeklinin yanı sıra bağırsak mikrobiyotasındaki değişiminde KRK'in başlamasından kısmen sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bifidobakterilerin azalması da dahil, bağırsak mikrobiyolojisinde değişiklik, KRK'in başlangıcından kısmen sorumlu tutulabilir (10). Gıda takviyesi olarak probiyotik kullanımıyla kanserin önlenmesinin ya da kanserden korunmanın mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen, probiyotiklerin deneysel hayvan modellerinde birçok yararlı etkisi gözlenmiştir (34-36).

Bazı diyet faktörleri (toplam yağ ve protein, et alımı, yüksek kalori alımı) kanser riskini arttırma ile ilişkili olabilir ve karsinogenez üzerindeki etkileri hakkında farklı hipotezler vardır. Etle ilgili bileşikler, özellikle heterosiklik aromatik aminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nitritler ve nitratlar KRK'de rol oynayan mutajenlerdir. Aşırı et, dolayısı ile hayvansal protein tüketilen ülkelerde kalın bağırsak-rektum kanseri, hayvansal protein az tüketilen ülkelerden daha fazla görülmektedir (54, 57). Bu diyet faktörleri başlatma fazında etki gösterebilir. Bu etki beslenme sırasında alınan genotoksik bileşikler (mutajenler) ile kalın bağırsak lümeninde meydana gelmektedir. Böylece mutajenler DNA hasarına yol açabilir ve onkogen aktivasyonuna sebep olabilir. Diyet risk faktörlerinin örneğin etle ilgili bileşiklerin diğer tipik bir örneği yağlardır. Yağ bağırsaklara giden birincil safra asitleri miktarını artırır ve bunlar da bağırsak mikroflorasında bulunan zararlı bakteriler tarafından ikincil safra asitlerine dönüştürülür. Böylece tümör arttırıcı yönde hareket edebilirler (54). KRK gelişimi, hücreSEL büyüme ve farklılaşma ile ilgili normal kontrol mekanizmalarının aşamalı olarak kaybından kaynaklanmaktadır (55). Öte

yandan, diyet lifleri, sebze, meyve, vitamin A, C, D ve E vitaminleri ve kalsiyum gibi bazı diyet faktörleri tümör riskini azaltma ile ilişkilendirilmiştir (54). A ve C vitamini vücuda alınan karsinojenleri etkisiz hale getirmektedir. D vitamini ve yeterli kalsiyum alımı KRK'nın yanı sıra kemik ve deri kanseri riskini de azaltır. E vitamini ise güçlü bir antioksidan olduğu için toksik maddelerin etkilerini azaltır ve yağların oksidasyonunu önler (57).

Kalın bağırsak kanserinin oluşumunda beslenme şeklinin rol oynadığı ilk kez Haenszel ve arkadaşları (1973) tarafından gösterilmiştir. Bu amaçla Japon geleneksel beslenmesi ve Hawaii batı tipi beslenme karşılaştırılmıştır. Deneme bağırsak kanseri olan 179 Japon hasta ve Hawaii'deki 357 hastane kontrolü üzerinde yapılmıştır. Japonya'dan Hawaii'ye göç eden bireylerde kalın bağırsak kanseri riskinin, yerli Hawaii nüfusu düzeyine ulaştığını bildirmişlerdir. Bu durumun Japon göçmenlerin giderek geleneksel yerel Japon diyetinden, batı tipi bir diyete kaymış olmalarından kaynaklandığı ileri sürülmüştür (58).

Benzer çalışmalar daha sonraki yıllarda da sürdürülmüştür. Epidemiyolojik çalışmalar, *Lactobacillus* veya *Bifidobacterium* içeren fermente süt ürünlerinin büyük miktarlarda tüketiminin kalın bağırsak kanseri yoğunluğunun düşmesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, konak florasındaki inflamatuvar yanıtta azalma, bağırsak bakterilerinin metabolik aktivitelerinde değişim, prokarsinojen veya mutajen durum oluşturan bakteri sayısında azalma ve anti-tümör etkili ve mutajen oluşumunu engelleyici madde üretimi de doğrulanmaktadır (47). Früktanlar gibi prebiyotiklerin, laktobasiller ve bifidobakteriler gibi probiyotiklerin ya da prebiyotik ve probiyotik karışımlarının (sinbiyotikler) kolon kanserine karşı koruyucu etki gösterdiği düşünülmektedir. Femia ve ark. (2002)'nin yaptığı çalışmada oligofruktazla zenginleştirilmiş inülin, *B. lactis* (Bb12) ve (LGG) ya da sinbiyotiklerin sıçanlarda azoksimetanla (AOM) teşvik edilmiş kolon kanserine karşı koruyucu etkisi incelenmiştir. Bu amaçla sıçanlar batı tipi

beslenmeye benzer şekilde yağ ve karbonhidrat içeriği yüksek, selüloz içeriği düşük bir diyetle beslenmiştir. Prebiyotik ve sinbiyotik verilen gruplar kontrole kıyasla tümör sayısında önemli düzeyde ($p<0,001$) azalma göstermiştir. Probiyotik verilen grupta ise malign tümörlerin sayısı daha az bir değişim göstermiştir. Sonuç olarak sıçanlarda prebiyotik içeren diyetle beslenmenin AOM'la teşvik edilmiş karsinogenezi azalttığı vurgulanmıştır (59). Çalışmada probiyotiklerin kolon kanserinin önlenmesi açısından etkisi prebiyotiklere ve sinbiyotiklere kıyasla daha az bulunmakla birlikte Gao ve ark. (2017)'nin yaptığı çalışmada *Lactobacillus reuteri*'nin luminal histamin üretimini sağlayarak, yangıya bağlı olarak oluşan kolon kanserini baskıladığı gösterilmiştir. Bu amaçla Hdc-/- (Histidin dekarboksilaz) farelerin bağırsaklarında hdc+ *L. reuteri*'nin verilmesiyle luminal hdc gen ekspresyonu ve histamin üretimi gerçekleştirilmiştir. Histamin üreten probiyotik, kolon tümörlerinin sayısını azaltmış ve tümörleri küçültmüştür (60). Yapılan çalışmalar gösteriyor ki, probiyotik bakterilerin KRK'in önlenmesi üzerine etkileri değişkenlik göstermekte, bu değişkenlik ise suşların farklılıklarından kaynaklanmaktadır.

3.1.3 Kalın Bağırsak Kanseri ve Probiyotikler

Dünya çapında en önemli kanser türlerinden biri olan mesane kanseri, kadınlara göre erkeklerde üç kez daha sık etkili olmaktadır. Buna ilaveten, mesane kanserleri sıklıkla malign olmakta ve tekrarlayabilmektedir. Bu nedenle, tümör tekrarının önlenmesi mesane kanseri için büyük önem taşımakta ve yardımcı tedaviye gereksinim duyulmaktadır (13). Bu gereksinim farklı yaklaşımları beraberinde getirmiştir.

Probiyotiklerin mesane kanseri üzerindeki baskılayıcı etkisi belirlenmiş, ancak spesifik mekanizma henüz anlaşılmamıştır. Daha önce de bahsedildiği gibi NK hücrelerin antitümör efektör hücrelerdir. Farelerde NK hücre aktivitesi antitümör etki göstermektedir (31).

Karsinojen heterosiklik aminler içeren pişmiş et sindiriminin insanlarda üriner mutajenitenin artmasına neden olduğu bilinmektedir. Hayatsu ve Hayatsu (1993), sigara içmeyen altı sağlıklı kişi ile üç hafta boyunca ağız yoluyla *L. casei* verilmesinin kızarmış kıymadan kaynaklanan üriner mutajenite üzerindeki etkisini araştırmışlardır. *L. casei* uygulamasından önce ve sonra bulunan üriner mutajenitenin karşılaştırılması, tedavinin mutajenitenin azalmasına (ortalama %47,5) neden olduğunu göstermiştir. Bu azalma etkisinin bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerle ilgili olduğu sonucuna varılmıştır. Burada sunulan veriler, insanların etten türetilmiş karsinojenlere maruziyetinde bağırsak mikrobiyotasının kalitesinin önemini ortaya koymaktadır. Diğer bir açıklama ise, pişmiş et mutajenlerinin bağırsak bakterilerinin metabolik fonksiyonu veya bifidobakteri ile zenginleştirilmiş mikroflora popülasyonu tarafından sindirim yolunda bozularak mutajen maruziyetinin azalmasına neden olmasıdır (61).

Aso ve ark. (1995), 138 hastada trans-üretral rezeksiyon sonrası mesane yüzeysel transizyonel hücreli kanser tekrarı üzerine *L. casei*'nin etkisini incelemişlerdir. Birincil çoklu tümörler ya da tekrarlayan tümör olan hastalarda, tekrar etmeme oranı plasebo grubunda %54,9 'den *L. casei* grubunda %79'a yükselmiştir. Ayrıca bu uygulamanın ileri düzeyde prognozu veya tekrarlayan çoklu tümörü olan hastalarda anlamlı bir etkisi olduğu gözlenmiştir. Farklı araştırmacıların tespiti ise laktobasiller tarafından bağırsaklığ sisteminin uyarılmasının hastaların üzerindeki etkisinin önemli bir faktör olduğu yönündedir (62).

1976 yılında yüzeysel mesane kanseri tedavisi için canlı mikroorganizma kullanımı önerilmiş ve Bacillus-Calmette-Guerin (BCG)'nin kullanımı başlamıştır. BCG hala yüzeysel mesane kanseri için bir ön basamak tedavi olarak kullanılmaktadır (63). Yüzeysel mesane kanseri tedavisinde BCG ile bölgesel bir bağırsaklık tepkisi yaratılmaktadır (31). 1986 yılında bir Japon

ürolog olan Dr Michio Asano, ilk olarak laktik asit bakterilerinin mesane kanserini önlemek için önermiştir. Deneysel bir fare mesane tümörü modeli kullanarak Asano ve ark. (1986) *Lactobacillus casei* (LC 9018) tüketimi sonucunda tümör büyümesinin engelleneceğini ve mesane kanserinin tekrarının önlenileceğini bulmuşlardır (64). Lim ve ark. (2002) ise LGG'nin de bir mesane tümör kitlesi içine uygulandığında gelişmekte olan mesane kanser hücrelerini engelleyebildiğini göstermişlerdir (65). Bu çalışmalara ilaveten Seow ve ark. (2010), mürin mesane kanseri modelinde LGG'nin, BCG kadar etkili olabileceğini belirlemek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. İnsan MB49 mesane kanseri hücreleri dışı C57BL/6 farelerine ortotopik olarak yerleştirilmiştir. Fareler intravezikal instilasyon yoluyla verilen canlı ya da liyofilize LGG ile veya haftada bir kez oral ve intravezikal LGG ile tedavi edilmiş, LGG ve BCG immünoterapi karşılaştırması yapılmıştır. Sonuç olarak, LGG'nin çok sayıda nötrofil ve makrofajı tümör bölgesine yönlendirdiği gözlenmiştir. LGG ve BCG immünoterapi ile tedavi edilmemiş farelerde % 20 iken, immünoterapi uygulananlarda iyileşme oranları sırasıyla % 89 ve % 77 olarak belirlenmiştir. Bu nedenle "LGG, mesane kanseri tedavisinde BCG immünoterapinin yerini alma potansiyeline sahiptir" sonucuna varılmıştır (66).

3.1.4 Karaciğer Kanseri ve Probiyotikler

Karaciğer kanserlerine tüm kanserler içinde daha az rastlanır. Batı toplumlarında daha nadir rastlanan bir tümördür ve özellikle hepatit B enfeksiyonunun yaygın olduğu Güneydoğu Asya ve Güney Afrika'da görülür. Karaciğer kanserleri çoğunlukla hepatosit adı verilen karaciğer hücrelerinden köken alırlar. Bu nedenle, karaciğer kanserlerinin %85-90'ına hepatosellüler kanser adı verilir (53).

Bu konuda sınırlı sayıda çalışma yapılmış ve probiyotiklerin karaciğerde hepatosit hasarını, inflamasyonu ve proinflamatuvar sitokinleri azalttığı ve antioksidan aktiviteyi arttırdığı böylece kanser

oluşumunu engellediği saptanmıştır. Örneğin *B. longum* diyetinin (% 0,5 liyofilizasyonlu *B. longum*, 1x10¹⁰ canlı bakteriyel hücre / gün) erkek sıçanların, karaciğer tümörlerini oluşumunu ve çoğalmalarını baskıladığı gözlenmiştir. Tümör sıklığında karaciğerde %80 azalma olduğu görülmüştür. Dişi sıçanlarda, *Bifidobacterium* kültürlerle diyet takviyesi yapıldığında, karaciğer karsinogenezi %27 oranda azalmıştır. Fakat kontrol diyeti alan grup ile anlamlı fark görülmemiştir (67). Benzer bir şekilde Li ve ark. (2016)'nın yaptıkları çalışmada, hepatosellüler karsinoma üzerine probiyotiklerin etkisini incelemişlerdir. Oluşturdukları hayvan denemesinde bir probiyotik karışımı (Prohep) ile bir fare modelini bir hafta önce beslemiş, daha sonra kontrol ile karşılaştırdığında tümör ağırlığının ve boyutunun %40 oranında azaldığını gözlemlemişlerdir. Bulguları ile probiyotiklerin faydalı etkisinin, antiinflamatuvar metabolitleri üreten bazı yararlı bakterilerin bolluğu ile yakından ilişkili olduğunu, böylece bağırsak ve tümör arasındaki etkileşimin proinflamatuvar immün hücre popülasyonu düzenlediğini göstermişlerdir (68).

Japonya'da yapılan araştırmada karaciğer kanseri ve probiyotikler arasındaki ilişkiye bakıldığında, hastalarda *L. acidophilus* takviyesi sayesinde %65 oranında, bağırsaklarda bulunan *E. coli*, *Streptococcus faecalis* ve *Clostridium paraputrificum*'un neden olduğu karaciğer tümörlerinin bastırıldığı gözlenmiştir (69).

Bağırsak bakterilerinin veya metabolitlerin portal ven yoluyla karaciğere girmesinden ötürü, bağırsak mikroorganizmalarının değişiminden karaciğer büyük ölçüde etkilenmektedir. Probiyotiklerin karaciğer kanseri üzerine etkilerini inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu yararlı bakteriler, karaciğer kanseri için risk faktörlerini azaltarak ve karaciğer DNA mutasyonuna sebep olan toksinleri bağlayarak etkili olmaktadır. Çalışmalarda probiyotik ile beslenmenin hayvan denemelerinde karaciğer kanseri ve karaciğer kanserine sebep olan mutajenik maddeler üzerine etkileri deneysel olarak gösterilmiştir. Örneğin,

daha önce bahsedildiği gibi aflatoksinler, Hepatit B enfeksiyonunu daha sonra da karaciğer kanserini teşvik eden DNA mutasyonuna sebep olmaktadır. Aflatoksin ile yapılan bir çalışmada, wistar sıçanlarda AFB1'in neden olduğu deneysel karaciğer hasarında probiyotik fermente süt ürününün klorofin ile kombine olarak hepatoprotektif etkisi araştırılmıştır. Tek tek veya birlikte klorofilin ile probiyotik fermente süt ürünü uygulanan sıçanlarda, AFB1 ile artan hepatokarsinogeneze karşı güçlü bir koruyucu etki saptanmıştır (20).

Karaciğer kanserinin en önemli nedenini Hepatit B ve C enfeksiyonları oluşturmaktadır. Probiyotiklerin steatohepatitin engellenmesinde etkileri de incelenmiştir. Metiyonin ve kolinden fakir diyet ile oluşturulan non-alkolik steatohepatitte, iki probiyotik karışımının koruyucu etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada, altmış adet erkek Wistar sıçan kullanılarak 2 ve 6 haftalık olmak üzere iki farklı sürede deneme gerçekleştirilmiştir. İki haftalık çalışmada altı gruptan oluşturulmuştur. Sıçanlar metiyonin ve kolinden fakir diyet veya kontrol diyetle beslenmiş ve orogastrik sonda ile plasebo ya da iki probiyotik karışımı (Pro-1, Pro-2) verilmiştir. Altı haftalık çalışmada ise sıçanlar dört gruba bölünerek metiyonin ve kolinden fakir diyet ya da kontrol diyet ile beslenmişler ve plasebo ya da Pro-2 verilmişlerdir. Serum alanin aminotransferazları saptanan hayvanlarda steatozis, inflamasyon, tümör nekroz faktörü- α ekspresyonu ve apoptozisin saptanması için histolojik ve immünohistokimyasal inceleme yapılmıştır. Her iki çalışmada da metiyonin ve kolinden fakir diyet tüm sıçan karaciğerlerinde, TNF- α , proapoptotik Bax, caspase 3, caspase 8 ve anti-apoptotik Bcl-2 ekspresyonuna neden olduğu görülmüştür. Sonuç olarak Pro-1 ve Pro-2, sıçanlarda metiyonin ve kolinden fakir diyet ile oluşturulan steatohepatiti azaltmaktadır. Probiyotiklerin koruyucu etkisi kısmen apoptoz modülasyonu ve antiinflamatuvar etkilerine bağlı olabilir şeklinde yorumlanmıştır (70).

3.1.4 Meme Kanseri ve Probiyotikler

Meme kanseri kadınlarda görülen kanser tipleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Hayat boyu her sekiz kadından birinin kansere yakalanma riski vardır. Genel olarak, meme kanseri tüm kanser tipleri arasında sağ kalım oranları en yüksek olanıdır ve bu sebeple ölümlerin sayısı azalmaktadır. Meme kanseri tanısı konulan kadınların yaklaşık %89'u tedavi sonrası en az beş yıl boyunca yaşayabilmektedir (53).

Kanser gelişimi üzerinde probiyotiklerin önemli etkinliği olarak, bağışıklık sistemi hücre aktivasyonunda artış ve prokarsinojenlerin bastırılması da dahil birkaç çeşit bilimsel kanıt ve hipotez önerilmektedir. Çoğu veri kalın bağırsak (55) ve meme kanseri vakalarından elde edilmiştir. Meme kanseri vakalarında probiyotiklerin yararlı etkilerinin, tümör önleyici bağışıklık sistemi aktivitesinin artışıyla meydana geldiği düşünülmektedir (34,71).

Maroof ve ark.'nın 2012'de yaptıkları çalışmada meme kanseri fare modeline ağız yoluyla *L. acidophilus* ve siklofosamid verilmiş, tümör gelişimi ve bağışıklık sistemi üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda IFN- γ , IL-4, TGF- β ve lenfosit miktarlarında artış, tümör büyüklüklerinde ise azalma gözlenmiştir. Hollanda'da bir vaka-kontrol çalışmasında bazı fermente süt ürünlerinin meme kanserine karşı koruyucu bir etki sağlayabileceği ileri sürülmüştür. Sonuçlar göstermiştir ki; %50 oranında bir azalma için fermente süt ürünleri günde > 225 g (yoğurt, ayran, lor ve kefir) miktarında tüketilmelidir. Yoğurt gibi kültür ile üretilen süt ürünlerince zengin bir diyetin meme kanseri hücrelerinin gelişimini engellediği bildirilmiştir (34). Chang ve ark. (2002)'nin farelerde MCF-7 insan göğüs kanseri modeli oluşturarak bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *Streptococcus lactis* veya bifidobakterileri içeren fermente edilmiş soya sütü içeceğinin farelerde meme kanserinin büyümesini engellediğini bildirmişlerdir (71). MCF-7 hücre hattı ile yapılan bir başka çalışmaya göre ise, *Bacillus subtilis* CSY191 (CSY191) suşunun ürettiği

surfakin, meme kanseri hücrelerine karşı anti kanser aktivite sergilemiştir. CSY191 fermente edilmiş soya yaprağından elde edilmiş ve fermantasyon sırasında surfakin içeriği 48 saatte 0,3'den 48,2 mg / kg'a yükselirken, anti kanser aktivitesi 2,6'dan 5,1 katına yükselmiştir (72).

Tüm bu bilgilere ilaveten, meme kanseri üzerinde probiyotik içeren fermente edilmiş soya sütü kullanılarak yapılan klinik olmayan insan çalışmaları da mevcuttur. Örneğin, Toi ve ark. (2013), 40-55 yaşları arasında 306 meme kanseri hastası ve 662 sağlıklı kadın kontrolleri içine alan bir anket çalışması yapmışlardır. Diyet, yaşam tarzı, diğer risk faktörleri ve soya sütü tüketimi gibi soruların yer aldığı anketin sonucuna göre, "soya sütü tüketimi ne kadar fazla olursa göğüs kanseri olasılığı düşük olur" kanısına varılmıştır (73).

4. KANSER HASTALARINDA PROBİYOTİK KULLANIMI

KT ve RT en temel anti kanser tedavilerindedir. Sitotoksik tedaviler olan KT ve RT'nin getirdiği anlamlı sağ kalım katkısının yanında neden oldukları olumsuz etkiler hastalar için oldukça rahatsız edici olabilmektedir. Bu olumsuz etkiler hematolojik, GI ve organ toksisitesi, saç dökülmesi, KT ile ilişkili yorgunluk, anti kanser tedavisi sonucunda görülen bazı belirtiler ve bazen de hayatı tehdit edebilen yan etkileri olabilmektedir. RT'de bağırsak florasının değişimi, diyare, GI toksisite, mide bulantısı, iştah kaybı, mukozal hasar ile ilişkili iyonize radyasyonun sebep olduğu bazı yan etkilere sebebiyet vermektedir (21). Ayrıca KT ve RT, hastalarda immün sistemin zayıflamasına ve hastaların enfeksiyonlara açık hale gelmesine yol açmaktadır. Tedaviye bağlı olarak gelişen bu yan etkiler ile mücadele etmek, kanser tedavisinde hastaların hayat kalitesini artırma yönünde önemli bir yere sahiptir (74).

Yan etkiler ile mücadelede farklı ilaçlar, beslenme destek ürünleri ya da yöntemler kullanılabilir. Son dönemde, probiyotiklerin GI ve immün sistemde

sağladığı yararlı etkilerini gösteren çalışmalar ve pozitif veriler artmıştır. Böylece araştırmacıları kanser tedavisinin yan etki kontrolünde de probiyotiklerin koruyucu özelliklerinin hastalarda normal şartların devamlılığına yardımcı olabileceği ve kanser tedavisinin getirdiği yan etkileri azaltabileceği görüşüne yöneltmiştir. Bu konuda yeni çalışmalar oluşturulmaya başlanmıştır. Örneğin Marschalek ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışmada oral olarak uygulanan *Lactobacillus* preparatının, meme kanseri için KT gören kadınlarda vajinal mikrobiyotik gelişme potansiyeline sahip olduğunu göstermişlerdir (75). Benzer şekilde KRK hastalarında KT yan etkilerini hafifletmek için tamamlayıcı terapilerin ek olarak kullanılması, en sık uygulanan yardımcı ilaç olan diyet takviyeleri ile ön plana çıkmaktadır. KRK hastaları için sıklıkla kullanılan diyet takviyeleri arasında probiyotikler, omega-3 yağ asidi ve glutamin yer almaktadır (76).

Kanser tedavisinde yan etkiler ile mücadelede, probiyotiklerin in vitro ve hayvan çalışmalarında immün sistemi aktive edebilmesi ve antimikrobiyal etki ile fırsatçı enfeksiyonları engelleyebilmesi, bu konudaki klinik çalışmalara yol gösterici olmuştur. Ancak hala yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır (21).

Probiyotikler en çok KT ve RT ile ilişkili diyare ve KT'nin enfeksiyon komplikasyonlarından korunmada değerlendirilmiştir. Pek çok kanser hasta grubunda diyarenin sıklığı oldukça yüksektir. İnsanlarda yapılmış çalışmalar özellikle pelvik bölgede kanseri olan KT ve/veya RT alan hastalarda diyare gelişimi üzerindeki etkisi üzerine olmuştur. Bu konu ile ilgili yayınlamış bine yakın hasta sayılı üç randomize plasebo kontrollü çalışmayı da içeren on klinik çalışma bulunmaktadır. Bütün çalışmalarda KT ya da RT öncesinde veya beraberinde probiyotik kullanımı ile tedaviye bağlı görülen diyarenin anlamlı ölçüde azaldığı ve probiyotik kullanan hastaların tedavilerini ara vermeden tamamladıkları gösterilmiştir (21).

Kanser hastalarında probiyotiklerin araştırıldığı

diğer bir konu da KRK hastalarında cerrahi sonrası gelişebilecek komplikasyonların engellenmesidir. Bu konuda yapılmış 714 hasta içeren toplam 8 çalışmanın sadece üçünde ameliyat sonrası komplikasyonların pre-/pro-/sinbiyotik kullanımı ile azaldığı gösterilmiştir. Dört çalışmada plasebo ile fark görülmemiştir. Pozitif çalışma sonuçlarına göre probiyotik kullanımı ile bağırsak mukoza bütünlüğünün korunabildiği ve immün sistemin desteklenmesi ile komplikasyonların daha az oranda görülebileceği belirtilmiştir (77).

SONUÇ

Bakterilerin, vücudumuza zararlı ve hastalıklara neden olduğu kanısı uzun yıllar kabul görmüştür. Oysa günümüzde sayıları giderek artan bilimsel araştırma sonuçlarına göre canlı mikroorganizmaların bazı hastalıkların önlenmesinde, hatta tedavisinde kullanılabilmesine işaret edilmektedir. Bu bağlamda probiyotiklerin önemi de gün geçtikçe artmaktadır.

Probiyotiklerle gastrointestinal enfeksiyonların tedavisi ve kanserin önlenmesi ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, kullanılan probiyotik mikroorganizma türü, doz, çalışmada kullanılan insan popülasyonları, veya çalışmanın in-vitro, in-vivo olması ve hastalığın durumu gibi bir çok faktördeki farklılıklar nedeniyle bu çalışmaların sonuçlarının birbirleriyle karşılaştırılması söz konusu olamamaktadır. Yapılan birçok çalışmada probiyotiklerin intestinal sağlık üzerine yararlı etkilerinin mikroorganizma türü ve suşuna göre

farklılıklar gösterdiği bildirilmektedir. Probiyotiklerin sağlık üzerine etkilerinin kesinleştirilebilmesi için daha fazla kontrollü çalışmaların yapılması yararlı olabilir.

Her geçen yıl artan oranda karşımıza çıkan kanser hastalığının riskini artırıcı birçok faktör sayılabilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda beslenmenin kanser riski oluşturmada en büyük paya sahip olduğu görülmektedir. Bu nedenle beslenme ile ilgili basit önlemler alarak, iyi ve bilinçli yapılan beslenme hem kanser oluşumunu engellemekte, hem de kanserle mücadelede önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle fonksiyonel gıda bileşenleri olarak değerlendirilen probiyotiklerin bu açıdan önemli etkileri bulunmaktadır.

Probiyotik bakterilerin suşlara özgü özellikleri doğrultusunda, kanser oluşumu ve mekanizması üzerine etkileri belirlenmeli, böylece olumlu etki gösteren suşlar tespit edilmelidir. Ayrıca probiyotiklerin, prebiyotikler ile veya birbirleriyle kombinasyonları denenerek, kanser üzerine etkileri belirlenmelidir.

Sonuç olarak; probiyotiklerin kanser mekanizması üzerine etkileri ile ilgili bilinmeyenlerin çözümü üzerinde yeni, kapsamlı ve çok disiplinli (multi disiplinler) çalışmaların yapılması gerekmektedir. Tüm bu çalışmalar sonrasında yakın bir gelecekte hastalıkların teşhisinde de mikrobiyotadan belirteç olarak yararlanılacak ve probiyotikler bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Dünya Sağlık Örgütü (FAO/WHO), 2002; Working Group Report on Drafting Guidelines for the valuation of Probiotics in Food London, Ontario, Canada, April 30 and May 1.
2. Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, Kim HY. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health, J Appl Microbiol, 2006; 100(6):1171-85.
3. Yılmaz K, Altındış M. Sindirim Sistemi Mikrobiyotası ve Fekal Transplantasyon, Nobel Med, 2017; 13(1): 9-15.
4. Lerner A, Neidhöfer S, Matthias T. The gut microbiome feelings of the brain: A perspective for non-microbiologists, microorganisms, 2017; 5, 66.

5. Avetisyan M, Schill EM, Heuckeroth RO. Building a second brain in the bowel, *The Journal of Clinical Investigation*, 2015; 125, 3.
6. Jayasinghe R. 2017; A look at the Second Brain: The Brain in the Gut, Researchgate, <https://www.researchgate.net/publication/315726781>.
7. Fuller R. Probiotics in human medicine. *Gut*, 1991; 32, 439-42.
8. Tamime AY, Marshall VME. *Microbiology and Biochemistry of Cheese and Fermented Milk*, editör Law B.A. Microbiology and Technology of Fermented Milk, 2. Baskı, Blackie Academic & Professional Publ. London, 1997; 153-192.
9. Aragón F, Perdigón G, LeBlanc A.M. Modification in the diet can induce beneficial effects against breast cancer, *World J Clin Oncol*, 2014; 5(3): 455-64.
10. Chong ESL. A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention: review of possible mechanisms of action, *World J Microbiol Biotechnol*, 2014; 30: 351-74.
11. Gao C, Ganesh B.P, Shi Z, Shah R.R, Fultz R, Major A, Venable S, Lugo M, et al. Gut microbe mediated suppression of inflammation-associated colon carcinogenesis by luminal histamine production. *The American Journal of Pathology*, 2017; Vol. 187, No. 10.
12. Ölgen S, Bıçak I, Nebioğlu D. Angiogenesis ve kanser tedavisinde yeni yaklaşımlar Ankara Ecz, Fak, Derg. 2002; 31 (3)193-214.
13. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2016; Uluslararası Kanser Araştırma Bürosu, Kanser Raporu.
14. Türkiye İstatistik Kurumu, 2017; 2009-2016 Yılları Türkiye Kanser İnsidansı, www.tuik.gov.tr.
15. Dönmez M, Cankurtaran M, Diken F, Günendi P. Gıda beslenmesi ve kanser ilişkisi, Ulusal Meslek Yüksekokulları Öğrenci Sempozyumu (MYO-OS), 21-22 Ekim, Düzce. 2010.
16. Aliustaoglu M, Temel kanser fizyopatolojisi, Klinik Gelişim, 2014; 46-495.
17. Bolognani F, Rumney CJ, Rowland IR. Influence of Carcinogen binding by lactic acid producing bacteria on tissue distribution and in vivo mutagenicity of dietary carcinogens, *Food and Chem. Toxicol.* 1997; 35: 535-45.
18. Barnum KJ, O'Connell MJ. Cell cycle regulation by checkpoints, *Methods Mol Biol.* 2014; 1170: 29-40.
19. Nezami H, Mykkanen H, Kankaanpaa P, Salminen S, Ahokas J. Ability of *Lactobacillus* and *Propionibacterium* strains to remove aflatoxin B, from the chicken duodenum. *J Food Prot*, 2000; 63: 549-52.
20. Kumar M, Verma V, Nagpal R, Kumar, A, Behare PV, Singh B, et al. Anticarcinogenic effect of probiotic fermented milk and chlorophyllin on aflatoxin-B1-induced liver carcinogenesis in rats, *British Journal of Nutrition*, 2012; 107, 1006-16.
21. Kıray E, Kariptaş E. Probiyotikler, prebiyotikler ve sinbiyotiklerin kolorektal kanser ilişkisi, *Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi TR*, 2015; Cilt: 13(1): 28-46.
22. Alagözlü H. Karsinogeneziste diyet ve mikrobiyotanın yeri. 5. Ulusal Gastroenteroloji Cerrahi Kongresi. 1st Euroasian Gastroenterological Association Symposium. 5 - 8 Nisan, Antalya, 2017.
23. Perdigon G, Locascio M, Medici M, Pesce A, Holgado R, Oliver G. Interaction of bifidobacteria with the gut and their influence in the immune function *BIOCELL*, 2003; 27(1): 1-9 ISSN 0327 - 9545.
24. Coşkun T. Pro-, pre- ve sinbiyotikler, çocuk sağlığı ve hastalıkları Dergisi, 2006; 49: 128-148.
25. Geier MS, Butler RN, Howarth GS. Probiotics, prebiotics and synbiotics, A Role in chemoprevention for colorectal cancer? *Cancer Biology & Therapy*, 2006; 5: 10, 1265-9.
26. Lidbeck A, Geltner U, Allingert K, Orrhage M, Ottovat L, Brismars B, et al. Impact of *Lactobacillus acidophilus* supplements on the faecal microflora and soluble faecal bile acids in colon cancer patients. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 1991; 4: 81-8.
27. Schiffrin E, Rochat F, Link-Amster H, Aeschlimann J, Donnet-Hughes A. Immunomodulation of human blood cells following ingestion of lactic acid bacteria. *J, Dairy Sci*, 1996; 78, 491-7.
28. Marteau P, Minekus M, Havenaar R, Huis in't Veld JH. Survival of lactic acid bacteria in a dynamic model of the stomach and small intestine: validation and the effects of bile. *J Dairy Sci.* 1997; 80(6):1031-7.
29. Herich R, Levkut M. Lactic acid bacteria, probiotics and immune system, *Vet, Med, Czech*, 2002; 47 (6):169-80.
30. Bhakdi S, Jensen J,T. Alpha-Toxin of *Staphylococcus aureus*, *Microbiological Reviews*, 1991; 55 (4), 733-51.
31. Feyisetan O, Tracey C, Hellawell G.O. Probiotics, dendritic cells and bladder cancer, *BJU International*, 2011; 109: 1594 - 7.
32. Takeda K, Suzuki T, Shimada SI, Shida K, Nanno M, Okumura K. Interleukin-12 is involved in the enhancement of human natural killer cell activity by *Lactobacillus casei* Shirota, *Clinical and Experimental Immunology*, 2006; 1365-2249.

33. Pertigon G, deMakfas ME, Alvarez S. Systemic Augmentation of the immun response in mice by feeding fermented milks with *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus GG*- derived enzymes. Immunol. 1998; 63: 17-23.
34. Maroof H, Mohammad HZ, Mobarez AM, Mohamadabadi MA, *Lactobacillus acidophilus* Could Modulate the Immune Response Against Breast Cancer in Murine Model, Clin. Immunol. 2012; 32: 1353-59.
35. Lee A, Lee YJ, Yoo HJ, Kim M, Chang Y, Lee DS, Lee JH. Consumption of Dairy Yogurt Containing *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei*, *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* and Heat-Treated *Lactobacillus plantarum* Improves Immune Function Including Natural Killer Cell Activity, nutrients, 2017; 9, 558.
36. Steidler L, Hans W, Schotte L, Neiryck S, Obermeier F, Falk W, et al. Treatment of Murine Colitis by *Lactococcus lactis* Secreting Interleukin-10. Science, 2000; 289, 1352-5.
37. Pool -Zobel BL, Neudecker C, Domizlaff I, Ji S, Schillinger U, Rumney C, et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* mediated antigenotoxicity in the colon of the rat, Nutrition and Cancer, 1996; 26, 365-80.
38. Zsivkovits M, Fekadu K, Sontag G, Nabinger U, Huber W.W, Kundi M, et al. Prevention of heterocyclic amine-induced DNA damage in colon and liver of rats by different *Lactobacillus* strains, Carcinogenesis, 2003; 24 (12) :1913-8.
39. Koller VJ, Marian B, Stidl R, Nersesyan A, Winter H, Simic T, et al. Impact of lactic acid bacteria on oxidative DNA damage in human derived colon cells. Food and Chemical Toxicology, 2008; 46, 1221-9.
40. Göçer ÇEM, Ergin F, Küçükçetin A. Sindirim Sistemi Modellerinde Probiyotik Mikroorganizmaların Canlılığı, Akademik Gıda, 2016;14(2) 158-65.
41. Karahan A.G, Çakmakçı ML. Probiyotikler. Gıda, 1996; 21(4):297-302.
42. Gawronska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* for abdominal pain disorders in children. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25(2): 177-84.
43. Saad N, Delattre C, Urdaci M, Schmitter JM, Bressollier, P. An overview of the last advances in probiotic and prebiotic field, Food Science and Technology 50, 2013; 1-16.
44. Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, Holt P.R, Quigley E.M.M, Sartor R.B, et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. Gut, 2013; 62(5): 787-96.
45. Verna EC, Lucak S. Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend? Therap Adv Gastroenterol, 2010; 3:307-19.
46. Lauranne AAP, Levinus AD, Hoentjen F. Probiotics and prebiotics in ulcerative colitis. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2016; 30, 55e71.
47. Burns AJ, Rowland IR. Anti-Carcinogenicity of Probiotics and Prebiotics. Curr, Issues Intest, Microbiol, 2000; 1(1): 13-24.
48. AlFaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants, The Cochrane Library, 2011; 3: 1-46.
49. Sentongo T. A, Cohran V, Korff S, Sullivan C, Iyer K, Zheng X. Intestinal Permeability and Effects of *Lactobacillus rhamnosus* Therapy in Children With Short Bowel Syndrome. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2008; 46: 41-7.
50. Bausserman M, Michail S. The use of *Lactobacillus GG* in irritable bowel syndrome in children: a double-blinded randomized control trial. J Pediatr, 2005; 147:197-201.
51. Goldin BR, Gorbach SL. Alterations in fecal microflora enzymes related to diet, age, *Lactobacillus* supplements, and dimethylhydrazine. Cancer, 1977; 40(5 Suppl):2421-6.
52. Goldin BR, Gorbach SL. The Effect of Milk and *Lactobacillus* Feeding on Human Intestinal Bacterial Enzyme Activity. The American Journal of Clinical Nutrition, 1984; 39: 756-61.
53. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2017; Kanser Daire Başkanlığı istatistik verileri.
54. Denariáz G, Dugas B, Kasper H, Schmucker D, Schrezenmeir J. Immunity And Probiotics, Nutrition and Health Collection, 1999; 7-49.
55. Coleman O.I, Nunes T. Role of the Microbiota in Colorectal Cancer: Updates on Microbial Associations and Therapeutic Implications. BioResearch, 2016; 5 (1).
56. Minemura M, Shimizu Y. Gut microbiota and liver diseases. World J Gastroenterol, 2015; 14; 21(6): 1691-702.
57. Yıldız E. Kanser ve Beslenme, Sağlık Bakanlığı, 2008; Yayın No: 728
58. Haenszel W, Berg J.W, Segi M, Kurihara M, Locke F.B. Large-bowel cancer in Hawaiian Japanese. J Natl Cancer Inst. 1973; 51(6):1765-79.

59. Femia AP, Luceri C. Antitumorigenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis*, 2002; 23 (11) : 1953-60
60. Gao C, Ganesh B.P, Shi Z, Shah R.R, Fultz R, Major A, et al. Gut MicrobeeMediated Suppression of Inflammation-Associated Colon Carcinogenesis by Luminal Histamine Production *The American Journal of Pathology*, 2017; 187 (10).
61. Hayatsu H, Hayatsu T. Suppressing effect of *Lactobacillus casei* administration on the urinary mutagenicity arising from ingestion of fried ground beef in the human, *Cancer Letters*, 1993; 73:173-9
62. Aso Y, Akaza H, Kotake T, Tsukamoto T, Imai K, Naito S. Preventive effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double blind clinical trial. *Eur, Urol*, 1995; 27, 104-9
63. Dwivedi A, Nomikou N, Nigama PS, McHalea AP. The effects of microencapsulated *Lactobacillus casei* on tumour cell growth: In vitro and in vivo studies, *International Journal of Medical Microbiology*, 2012; 302: 293-9
64. Asano M, Karasawa E, Takayama T. Antitumor activity of *Lactobacillus casei* (LC 9018) against experimental mouse bladder tumor (MBT-2). *J. Urol.*, 1986; 136, 719-21
65. Lim BK, Mahendran R, Lee YK, Bay BH, Chemopreventive Effect of *Lactobacillus rhamnosus* on Growth of a Subcutaneously Implanted Bladder Cancer Cell Line in the Mouse, *Jpn. J. Cancer Res*, 2002; 93, 36-41
66. Seow SW, Cai S, Rahmat JN, Bay BH, Lee YK, Chan YH, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG induces tumor regression in mice bearing orthotopic bladder tumors. *Japanese Cancer Association*, 2010; 101 (3): 751-8
67. Reddy BS, Rivenston A. Inhibitory Effect of *Bifidobacterium longum* on Colon, Mammary, and Liver Carcinogenesis Induced by 2-Amino-3-methylimidazo [4,5] quinoline, a Food Mutagen, *Cancer Res*. 1993; 53: 3914-18
68. Li J, Sung CYJ, Lee N, Ni Y, Pihlajamäki J, Panagiotou G, El-Nezami H. Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice. E1306-E1315/ *Proceedings National Academy of Sciences*, 2016; 16, 1306-15
69. Cargill M. Probiotics Are Here to Stay. *Holistic Medicine for People and Pets*, 2009; (617) 247-1446
70. Karahan N, İşler M, Koyu A, Karahan AG, Kılıç GB, Çiriş İM, Set al. Effects of probiotics on methionine choline deficient diet-induced steatohepatitis in rats, *Türk J Gastroenterol*, 2012; 23 (2): 110-21
71. Chang W.H, Liu J.J, Chen C.H, Huang T.S, Lu F.J. Growth inhibition and induction of apoptosis in MCF-7 breast cancer cells by fermented soy milk. *Nutr. Cancer*, 2002; 43, 214-226
72. Lee JH, Nam SH, Seo VT, Yun HD, Hong SY, et al. The production of surfactin during the fermentation of cheonggukjang by potential probiotic *Bacillus subtilis* CSY191 and the resultant growth suppression of MCF-7 human breast cancer cells, *Food Chemistry*, 2012; 131, 1347-54
73. Toi M, Hirota S, Tomotaki A, Sato N, Nozumi Y, Anan K, Nagashima T, Tokuda Y, Masuda N, Ohsumi N. Probiotic beverage with soy isoflavone consumption for breast cancer prevention: A case-control study. *Curr. Nutr. Food Sci.* 2013; 9, 194-200
74. Mego M, Holec V, Drgona L, Hainova K, Ciernikova S, Zajac V. Probiotic bacteria in cancer patients undergoing chemotherapy and radiation therapy, *Complementary Therapies in Medicine*, 2013; 21, 712–723
75. Marschalek J, Farr A, Marschalek ML, Domig KJ, Kneifel W, Singer CF, Kiss et al. Influence of Orally Administered Probiotic *Lactobacillus* Strains on Vaginal Microbiota in Women with Breast Cancer during Chemotherapy: A Randomized Placebo-Controlled Double-Blinded Pilot Study. *Breast Care*, 2017;12:335-9
76. Golkhalkhali B, Paliany AS, Chin KF, Rajandram R. The Roles of Adjuvant Supplements in Colorectal Cancer Patients on Chemotherapy - Reaping Benefits from Metabolic Crosstalk. *Nutrition and Cancer*. 2018; 70 (2): 1-8
77. Liu Z, Qin H, Yang Z, Xia Y, Liu W, Yang J, Jet al. Randomised clinical trial: the effects of perioperative probiotic treatment on barrier function and post-operative infectious complications in colorectal cancer surgery - a double-blind study, *Aliment Pharmacol Ther*, 2011; 33(1):50-63