

PROBİYOTİKLER, PREBİYOTİKLER VE SİNBİYOTİKLERİN KOLOREKTAL KANSER İLİŞKİSİ

Esin Kiray*, Ergin Kariptaş

Özet

Günümüzde sağlıklı yaşam için yararlı ve gerekli olan probiyotiklere duyulan ilgi hızla artmakta ve probiyotiklerin insan sağlığı üzerine olan yararlı etkileri ile ilgili çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir. Her geçen yıl artan oranda karşımıza çıkan kanser hastalığını önleme çalışmaları, probiyotiklere ve dolayısı ile sinbiyotiklere olan ilgiyi artırmıştır. Özellikle son yıllarda Türkiye’de kolorektal kanser hastalığı sayısında artış gözlenmekte ve görülme sıklığı bakımından tüm kanserler arasında kadınlarda üçüncü erkeklerde ise dördüncü sırada yer almaktadır. Dünyada her yıl yaklaşık 1 milyon yeni kolorektal kanser vakası tespit edilmekte ve 500.000 hasta kolorektal kanser nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Kolorektal kanserden korunma ve/veya tedavide probiyotikler insanlarda, prokarsinojenlerin aktif karsinojenlere dönüşümünü engellemeleri, mutajenik bileşikleri bağlayıp inaktive etmeleri, antimutajenik madde salgılamaları ve prokarsinojen bakterileri inhibe etmeleri gibi özellikleri sayesinde kolorektal kanser gelişimini önlemektedirler. Kalın barsakta kanser gelişmesinde genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerin ve kalın barsak florasına ait faktörlerin de rol aldığı düşünülmektedir. Herhangi bir sonuç çıkarmadan önce, genetik, epigenetik ve immünolojik faktörler, diyet ve yaşla birlikte mikrofloranın etkileşimlerini ortaya çıkarmak için daha fazla araştırma gereksinimi vardır. Gastrointestinal sistem (GI) kanserlerinde korunma ve tedavide probiyotiklerin etkinliğini gösteren (populasyon, yaş, ülke, beslenme, yaşam tarzı, farklı probiyotik ve prebiyotik kombinasyonları, dozu ve süresi) pek çok çalışma olmasına rağmen, etkinlik çalışmalarında daha fazla sayıda klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Probiyotik, prebiyotik, kolorektal kanser

GİRİŞ

İnsan barsak sisteminde var olan yararlı mikroflorayı oluşturan bakteriler probiyotik olarak bilinmektedirler. Bu mikroorganizmalardan yola çıkarak günümüzde yaygın kullanılan tanımları ile yeterli oranda tüketildiklerinde insanda sağlığa katkı sağlayan, canlı mikrobiyal gıda içerikleriprobiyotik olarak tanımlanmaktadır^{1,2}.

Kelime anlamalı olarak ise probiyotik, “yaşamsal, canlı için” anlamına gelmektedir. İlk kez 1965 yılında Lily ve Stillwell tarafından, protozoonlar tarafından üretilen ve ortamdaki diğer mikroorganizmaların gelişmesini teşvik eden maddeler dikkate

* Ahi Evran Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Kırşehir. Yazışmalardan sorumlu yazarın e-posta adresi: esin.kiray@ahievran.edu.tr

alınarak probiyotikler, “diğer mikroorganizmaların gelişmesini teşvik eden mikroorganizmalar” olarak belirtilmiştir³. Probiyotik kelimesi bugün kullanıldığı anlamı ile ilk kez 1974 yılında Parker tarafından, hayvan yemlerinde yer alan ve konakçının intestinalmikroflora dengesinin gelişmesini teşvik eden maddeleri ve organizmaları tanımlamak için kullanılmıştır⁴.

1989 yılında ise Fuller probiyotikleri “konakçının intestinal mikroflorasının gelişimini teşvik eden canlı mikrobiyal katkı maddeleri” olarak yeniden tanımlamıştır⁵. Huisin't Veld bu tanımlı genişletmiş ve probiyotik ürünlerin canlı mikroorganizma içermesi gerektiğini ve tüketimleri sonucu ağızda, gastrointestinal (GI) kanallarda, üst solunum kanallarında ya da ürogenital kanallarda yararlı etkiler yapmak yolu ile konakçının sağlığında iyileşmeye neden olduklarını ifade etmişlerdir. Bu araştırmacılar probiyotikleri insan ya da hayvan tarafından alınan canlı tek ya da karışık mikroorganizma kültürleri olarak tanımlamaktadır⁶.

Günümüzde, probiyotikler, prebiyotikler ve fonksiyonel gıdalara olan ilgi sürekli artmaktadır. Akademik düzeyde ise bu konular daha çok irdelenmekte ve özellikle probiyotiklerin insan sağlığına kazandırdığı faydaları ile ilgili bilimsel çalışmalara her geçen gün yenisi eklenmektedir^{7,8}.

Bu probiyotik bakteri grubunda laktobasiller, bifidobakteriler, enterokoklar ve streptokoklar yer almaktadır. Probiyotik olarak sıklıkla kullanılan bakteriler laktik asit bakterileri olup bu grupta yer alan bakteriler laktobasiller ve bifidobakteriler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Probiyotik bakteriler mide barsak ortamında zarar görmeden canlılıklarını sürdürebilmektedir. Probiyotikler gıdalar ile birlikte alındığında enzimatik bir ortamda ve 2.0 ve 3.0 arasında pH değerine sahip bir midede 1-4 saate kadar canlılığını koruyabilir. Probiyotiklerin mide ortamında canlı kalabilmeleri sindirim enzimlerine ve safra tuzuna dayanıklı olmalarından kaynaklanmaktadır⁹. Probiyotik bakteriler mukozadan salgılanan mukoz madde içerisinde çoğalabilmektedir. Bu salgı içerisindeki müsin maddesini enerji kaynağı olarak kullanabilmektedir¹⁰.

Probiyotik bakteriler GI sistemde, enteropatojen mikroorganizmaların konakçının GI sistemine kolonizasyonunu önlemek amacıyla barsak epitel yüzeyindeki tutunma bölgeleri için rekabet oluşturması ve ürettikleri laktik asit, asetik asit gibi organik asitler sayesinde barsak pH'sını düşürerek zararlı bakterilerin ortamda yaşamasına engel olmaları, hidrojen peroksit (H₂O₂), karbondioksit (CO₂), diasetil, asetaldehit, reuterin, bakteriyosin ve bakteriyosin benzeri maddeler gibi pek çok antimikrobiyal maddelerle, patojen bakterilerin çoğalmalarını kontrol altına almaları ve mikrofloranın dengede olmasını sağlamaları ile etki göstermektedirler^{11,12}.

Probiyotikler GI sistem fizyolojisinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Patojen olmayan ve sağlıklı yaşamı destekleyen bu canlı mikroorganizmalar, barsak sistemini düzenleyici etkisi başta olmak üzere bağışıklık sistemini desteklemek, gıdaların, vitamin ve minerallerin sindirimini ve emilimini sağlamak, patojenikbakteri ve virüsleri inhibe etmek, tümör oluşumunu engellemek, diyare oluşumunu engellemek, laktoz toleransını azaltmak, kalsiyum absorpsiyonunu geliştirmek, idrar yolu enfeksiyonlarını önlemek, alerji oluşumunu engellemek, vitamin ve B-galaktosidaz gibi sindirim enzimlerini üretmek, sinir sistemini rahatlatıcı etki göstermek, yaşlanmayı geciktirmek, serum kolesterol seviyesini düşürmek gibi pek çok önemli yararibulunmaktadır^{13,14}.

Probiyotikler, genellikle yoğurt ve diğer fermente ürünlere ilave edilmektedir. Fakat son yıllarda bu bakteriler içeceklere katılarak tablet şeklinde, kapsül olarak ve dondurarak kurutma yöntemiyle marketlerde satılmaktadır¹⁵. Günümüzde Dünya'da 70'den fazla *Bifidobacterium bifidus* ve *L. acidophilus* çeren; ekşi krema, yayıkaltı, yoğurt, süttozu ve dondurulmuş tatlılar gibi ürünler bulunmaktadır¹⁶.

Probiyotik bakterilerin sahip olması gereken bir takım özellikler vardır. Bu özelliklerin başında; insan kaynaklı olması, barsak epiteline tutunabilmesi, mukoza yüzeyindeki reseptörlere bağlanabilmesi, patojenlerin reseptörlere tutunmasına engel olması, immün modülasyonun sağlanması, patojenik ve karsinojenik olmaması, ağız yolu ile alındığında etkili olabilmesi, asit, pH ve safra tuzunu tolere edebilmesi, insan ve/veya hayvan sağlığı üzerinde olumlu katkıda bulunması, hasar görmüş mukozanın iyileştirilmesi, uygulanan gıda işleme sırasında ve barsaklara ulaşıncaya kadar geçen süreçte canlılığını koruması, barsaklarda çoğalabilme özelliğine sahip olması ve bunların yanında antibiyotiklere dayanıklı olması gelmektedir. Bu özellikler probiyotik kültür seçimi için uygun kriterler olarak da kullanılmaktadır^{2,17,18}.

Dünya'da probiyotik ürünlerin üretiminde kullanılan, probiyotik olarak tanımlanan ve üzerinde en çok çalışılan probiyotikler; *Lactobacillus*'lar (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. buchneri*, *L. fermentum*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. johnsonii*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, *Lactobacillus crispatus*, *L. curvatus*), *Bifidobacterium*'lar (*B. bifidum*, *B. adolescentis*, *B. animalis*, *B. infantis*, *B. Longum* ve *B. breve*), *Enterococcus*'lar (*E. faecium* ve *E. faecalis*) ve *Streptococcus*'lar (*S. salivarius*, *S. intermedius* ve *S. diacetylactis*) dir¹⁹.

Prebiyotikler, ince barsakta sindirilmeden direkt olarak kalın bağırsağa geçen ve probiyotiklerin barsak sisteminde büyümesini ve aktivitelerinin artmasını sağlayan, dolayısıyla probiyotiklerin sağlık için yararlı etkilerini artıran besin öğeleridir. Laktosukroz, inülin, fruktooligosakkaritler, galaktooligosakkaritler, soya oligosakkaritleri ve izomaltooligosakkaritler prebiyotik olarak kullanılan ürünlerdendir²⁰. Kolorektal kanser çalışmalarında genellikle prebiyotik olarak oligofruktoz, laktuloz, dirençli nişasta ve buğday kepeği ± inulin kullanılmaktadır²¹.

Probiyotiklerin ve prebiyotiklerin birlikte kullanılması ile oluşturulan ürünlere sinbiyotik denilmektedir. Sinbiyotik uygulama ile probiyotik bakterilerin yaşam süreleri uzar ve kolonda daha iyi kolonize olurlar. Sinbiyotik ürünlerde ki amaç, hem ince barsak için, hem de kalın barsak için faydalı bir ajan elde etmektir. Yapılan in vitro çalışmalar sinbiyotik bir uygulamanın yalnız başına prebiyotik ya da probiyotiğe göre daha avantajlı olduğunu göstermektedir^{22,23}. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada *B. breve*, *L.lactis* ve prebiyotik olarak oligoalternan içeren bir sinbiyotik karışımın, yalnız başına kullanılan laktik asit bakterilerlerinden daha fazla etkili olduğu ve kolon kanser hücrelerinin gelişiminde inhibitör etkiye sahip olduğu belirtilmiştir²⁴.

BARSAK FLORASI VE KOLOREKTAL KANSER

Normal barsak mikroflorası genellikle GI sistemde yerleşik olarak bulunan kompleks, dinamik ve çeşitli mikroorganizma türlerinden oluşmaktadır. Bu mikroflorada bir gramında koloni oluşturan birim (colony-forming units) (CFU)/g¹² -10¹⁴ koloni formu bulunan geniş bir komüniteye sahiptir ve 2000'den fazla farklı aerobik, fakültatif ve anaerobik bakteri türü bulundurmaktadır. İnsan barsak mikroflorası genellikle

hastalıklara karşı koruyucu olarak etki gösterse de kolon kanseri gibi barsak hastalıklarının da sebebi olarak belirtilmektedir. Probiyotiklerin en büyük etki mekanizması barsaklarda olduğu için çalışmalarda genellikle diğer kanserlere nazaran kolorektal kanser üzerinde yoğunlaşmıştır²⁵. Bizde bu derleme çalışmamızda daha çok probiyotiklerin kolorektal kanser üzerine olan etkilerinden bahsedeceğiz.

Kanser, hücre büyüme ve çoğalmasını kontrol eden anormal bir gende mutasyon ya da aktivasyon oluşması ile başlamaktadır. Normalde, vücutta oluşan bu anormal hücrelerin çoğu normal hücreler tarafından (barsakta ve dolaşımda bulunan özellikle immün sistem hücreleri) yok edilir ve kanser gelişimi olmaz. Bu pozitif denge kanserojen ve mutajenlerle ne kadar maruz kalındığı ile orantılı olmaktadır. Hücrelerin genlerinde hataya (mutasyona) neden olan mutajenler ve kanser oluşumuna neden olan kanserojenler dışarıdan yiyecekler ile alınabilir ya da barsak sisteminde bulunan zararlı bakteriler tarafından üretilmektedir²⁶.

Kolorektal kanserler başta olmak üzere birçok kanser türünde bahsedilen diyet ve yaşam şeklinin, etkisi ve her geçen yıl artan oranda karşımıza çıkan kanser hastalığını önleme çalışmaları, probiyotiklere ve dolayısı ile sinbiyotiklere olan ilgiyi artırmıştır. Yapılan in vitro insan ve hayvan çalışmalarında bu bioteropatikler kullanılarak etkileri incelenmiştir^{21,26,27}. Sonuçta son zamanlarda bu kansere karşı tedavi ve /veya alternatif koruma çalışmalarında potansiyel probiyotik bakteriler kullanılmasının mümkün olabileceği açıklanmıştır^{28,29}. Aslında bu biyoterapötik etkiye sahip olan bu bakteriler genelde probiyotik olarak bilinen bakteriler değildirler ama belirli bir antikanser aktiviteye ve probiyotik bakteri kriterlerine daha fazla sahiptirler²⁵.

Yapılan çalışmalarda birçok yol tanımlanmış olsa da biyoterapötiklerin kolorektal kanseri önlenmesinde mekanizma tam olarak netleştirilememiştir. Ancak elde edilen verilere göre kanser oluşum sürecindeki bazı basamaklarda probiyotiklerin koruyucu etkisi açık bir şekilde gösterilebilmiştir²⁶.

İnsan sağlığı ve GI mikroflora arasındaki ilişkiler son yıllarda üzerinde çok durulan bir konudur. Fizyolojik ya da patolojik pek çok faktör (kötü beslenme, yaş, stres gibi) barsak mikroflorasını bozabilmektedir. Bu durumda zararlı bakterilerin sayısı ve oranı yükselmekte ve bu bakteriler tarafından barsakta salınan toksik maddeler artmaktadır. Dengeleyici unsur olan yararlı bakterilerin azlığı, hem zararlı bakterilerden artan oranda salgılanan hem de dışarıdan alınan toksik maddelere maruziyetin artmasına neden olacaktır. Barsakta ve vücutta toksik maddelere maruz kalan hücrelerde kanserle sonuçlanan morfolojik değişiklikler olabilecektir^{26,30,31}.

Barsak epitelyum hücreleri ve/veya mikrofloranın birbirini etkileyen birçok fonksiyonu vardır. Bunlar beslenme metabolizması, vitamin ve kısa zincirli yağ asit üretimi, patojenik enfeksiyon bölgeleri hastalıklara karşı koruma ve diğer GI deki patojenik enfeksiyonlar olabilir²⁵. Barsak florasının, konağın bağışıklık fonksiyonlarını ve epitel fonksiyonlarını modüle ederek kansere karşı savunmada etkili olduğu düşünülmektedir³². Probiyotiklerin de barsak mikroflorasını değiştirme ve dengede tutabilme kabiliyetleri kanserden korunmada önemli bir basamak olmaktadır.

Barsak florasında bulunan 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 ikincil safra asitleri

içeren kanserojen ve tümör arttırıcı maddeler üretirken diğer probiyotik gibi yararlı bakteriler ise kısa zincirli yağ asitleri ve equol gibi kanserden korunmada yararlı olan metabolitleri üretmektedir^{32,33}. Birçok araştırmada, probiyotik bakterilerin fazla miktarda ağızdan alımı sonucunda, istenmeyen barsak bakterilerinin oluşturduğu mutajen ve kanserojen etkiye sahip β -glukuronidaz, nitroredüktaz, azoredüktaz ve üreaz gibi fekal mikrobiyal enzimlerin miktarını azalttığı ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda da kolon kanser riskini azalttığı belirtilmiştir³⁴. Özellikle bakteriyel enzimlerden olan β -glukuronidaz enzimi kolonda kansere sebep olan ve polisiklik aromatik hidrokarbon içermesi ile kolorektal kanser için önemli bir risk faktörüdür³⁵. Bu enzimin fare modellerinde kullanıldığında, kolon kanserine sebep olduğu gösterilmiştir^{36,37}. Bir başka çalışmada kanserojen ve mutajen olan nitroredüktaz enzimi için dışkı örneklerinde yapılan biyokimyasal analizlerde kolon kanseri hastalarda nitroredüktaz aktivitesinin, sağlıklı insanlara oranla çok daha yüksek olduğu bulunmuştur³⁸. Et ile ilişkili bileşikler olan özellikle heterosiklik aromatik aminler, polisitik aromatik hidrokarbonlar, nitrit ve nitratlar kolorektal kansere neden olduğu bilinen mutajenlerdendir³⁹. Normal barsak florasında bulunan *Escherichia coli* gibi patojenik bakteriler özellikle sitotoksik nekrotizan faktör olarak adlandırılan zararlı bir toksin salgılar ki bu faktör kolon kanserinin başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir²⁵.

Kolorektal kanserden korunmada probiyotiklerin yeri irdelenirken önemli bir nokta da kanser hastalarında barsak florasının nasıl bir kompozisyona sahip olduğudur. Bu konuda yapılan bir çalışmada kanser tanısı olan hastalardan ve normal sağlıklı insanlardan alınan dışkı örnekleri ihtiva ettikleri mikroorganizmalar yönünden kıyaslanmış ve aralarında ciddi farklar gözlenmiştir. Bu çalışmaya göre kolorektal kanserli hastalarda ki dışkı örneklerinde *Bacteroides/Prevotella* grubu bakterilerin normal dışkı örneklerine göre daha fazla olduğu görülmüştür²⁶. Diğer bir popülasyon taramasında polipleri olan ve kolon kanseri gelişimi açısından yüksek riskli olarak kabul edilen insanlar ile normal insanların dışkı floraları incelenmiştir. Riskli gruplarda 15 farklı suşun (*Bacteroides*, *Eubacterium* ve *Bifidobacterium*) bulunduğu ve bu suşların yüksek kolon kanser riski ile ilişkili olduğu, normal popülasyonda ise 5 farklı bakteriyel suşun (örneğin *Laktobasiller*), bunların ise düşük kolon kanseri riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir²⁶. Kolorektal kanser hastalarının ve sağlıklı bireylerin dışkılarında ki bakteri kompozisyonunun karşılaştırıldığı bir başka çalışma sonucunda da kolorektal kanser hastalarında *Bifidobacterium* ve *Ruminococcus bromii* gibi bakterilerin sayısında önemli derecede azalma olduğu görülmüştür⁴⁰. *Bifidobakteri* sayısının azalması ile barsak mikroflorasının değişmesinin kısmen de olsa kolorektal kanserin başlamasına sebep olabileceği düşünülmektedir⁴¹.

Kolorektal kanser için bir diğer risk faktörü olan yaş ve barsak florasındaki değişikliklerin araştırıldığı çalışmaya 18-96 yaşlar arasında bulunan 35.292 yetişkin dahil edilmiş ve sonuç olarak yaşın artması ile *E. coli* ve enterokok sayısı artarken bifidobakteri sayısının önemli derecede azaldığı rapor edilmiştir⁴². Bu nedenle barsak florasının değişiminin kolorektal kanser ve yaş arasındaki bağlantının bir parçası olabileceği düşünülmektedir.

Probiyotik bakterilerin GI sistemde, enteropatojen mikroorganizmaların konakçının GI sistemine kolonizasyonunu önlemek amacıyla barsak epitel yüzeyindeki tutunma bölgeleri için rekabet oluşturduğundan daha önce bahsetmiştik. Probiyotiklerin patojenik bakterilere karşı bu rekabetçi özelliğinin kolorektal kanser riskini azaltabileceğine yönelik çalışmalar bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda laktobasillerin ve bifidobakterilerin tüketiminin patojen bakterilerin

sayısını azalttığı gösterilmiş ve *B. lactis*, *L. lactis*, *S. thermophilus* ve *L. bulgaricus* içeren fermente süt ürünlerinin kalın barsak enfeksiyonu olan fare modellerinde enfeksiyonu düzelttiği görülmüştür. Benzer bir çalışmada kolorektal kanser hastalarında *B. longum* ve *L. johnsonii* tüketiminin patojenik enterokokların ve enterobakterileri etkili bir şekilde azalttığı bulunmuştur⁴³.

Kolorektal kanserden korunmada önemli bir yeri olan kısa zincirli yağ asitleri, hücre gelişimini regüle eden ve insan kolon karsinoma hücrelerinde apoptozu teşvik eden önemli bir bütirik asit tuzudur. Laktik asit bakterilerinin barsak lümenine salgıladıkları enzimatik hidrolizler kısa zincirli yağ asidi sentezini artırmakla birlikte aynı zamanda serbest yağ asidi, laktik asit, propionik asit ve bütirik asit üretimini de arttırmaktadır^{21,30}. Kompleks karbonhidratların kolonda barsak bakterileri tarafından fermente edilmesi sonucunda da yine kısa zincirli yağ asitleri ile H₂, CO₂ ve CH₄ (metan) gazları oluşmaktadır⁴. Kısa zincirli yağ asitleri emildiğinde, konağın enerji gereksinimine yardımcı olmasının yanında, kolonik mukozayı patolojik değişikliklere karşı korumakta ve mukozal immun dengeyi sağlamaktadır. Böylece karsinogen metabolitlerin ve patojen bakterilerin üremesini baskılamaktadır³⁰.

Yapılan çalışmalar dışkıda kısa zincirli yağ asitleri konsantrasyonunun yüksek olduğu insanlarda kolon kanseri ve kolon kolorektal poliplerinin düşük insidanda bulunduğunu göstermektedir^{44,45}. Pek çok yapılan araştırma sonucunda da probiyotiklerin kısa zincirli yağ asitleri üretimini pek çok mekanizma ile düzenlediği kanıtlanmıştır. Probiyotik olarak *L. plantarum* ve *Butyrivibrio fibrisolvens*'in canlılarda fermantasyon süresince direkt olarak kısa zincirli yağ asidi ürettiği belirtilmiştir⁴⁶. *B. lactis*, *L. lactis*, *S. thermophilus* ve *L. bulgaricus* içeren süt ürünlerinin tüketiminde kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi artarken kalın barsak enfeksiyonu olan farede enfeksiyonun azalmasına sebep olmuştur⁴⁷.

Kısa zincirli yağ asitlerin antikarsinogenik etkisi özellikle kolorektal kanser ile ilişkili olduğu gösterilen bütirik asittir. Kısa zincirli yağ asitlerine karşı sekiz mutajenin, antimutajenik kapasitesinin araştırıldığı çalışmada bütirik asidin diğer bütün mutajenler üzerinde daha fazla etki gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca laktobasil ve bifidobakteriler tarafından üretilen (asetik asit, laktik asit ve pürivik asit) organik asitlerle kıyaslandığında bütiratin daha yüksek antimutajenik etkiye sahip olduğu görülmüştür. Kısa zincirli yağ asitleri arasından özellikle bütiratin kolon kanser hücrelerinde apoptozu başlattığı pek çok çalışmada gösterilmiştir⁴³. Sonuç olarak barsak florasındaki değişiklikler, kolorektal kanser ve beslenme biçimi, obezite, yaş ve enfeksiyon gibi tartışılan temel risk faktörlerinin arasında en azından birisiyle bağlantılıdır. Böylece probiyotik tüketimi barsak florasının düzenlenmesini sağlayacağı ve kolorektal kanser riskini azaltacağı için mantıklı bir strateji olabilmektedir⁴⁸.

GI KANSERLERDE PROBİYOTİK, PREBİYOTİK VE SİNBİYOTİKLER

GI sistem kanserleri, tedavide gelişmeler olmasına rağmen halen en önemli sağlık problemlerinden birini temsil etmektedir. Dünya'da bütün kanserlerin %25'ini ve kanserden meydana gelen ölümlerinin %9'unu GI sistem kanserleri oluşturmaktadır. 2005 yılında Dünya'da yemek borusu kanserlerinde dâhil olduğu 500.000 yeni kanser vakası olduğu tahmin edilmektedir. Mide kanseri dünya çapında dördüncü en yaygın kanser ve kanserle ilişkili ölümlerin ikinci sebebi olup yılda yaklaşık olarak 1

milyon yeni vaka görülmekte ve 850.000'nin üzerinde ölümlere sebebiyet vermektedir. Günümüzde de mide kanserinin insidansı sürekli artmaktadır. Dünyanın pek çok yerinde ince barsak kanser tümörleri nadir görülmektedir. İnce barsak kanserlerinin global insidans oranı 100.000'de 0.2-0.3 arasında değişmektedir²⁰. Kolorektal kanser ise dünya çapında her yıl yaklaşık olarak 1 milyon yeni vakanın görüldüğü üçüncü en yaygın kanser türüdür⁴⁹ ve yılda yaklaşık 500.000 hasta kolorektal kanser nedeni ile ölmektedir⁵⁰. Çeşitli ülkeler arasında 5 yıl içinde kolorektal kanserin görülme oranı %30- 63 arasında değişmektedir⁴³. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın 2007-2008 yıllarında on iki il'deki kanser kayıt merkezi verilerine göre, kolorektal kanser görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde % 7.8 ile kadınlarda üçüncü ve % 7.5 ile erkeklerde dördüncü sırada yer almaktadır⁵¹. GI kanserlerin multifaktöriyel hastalık olduğu düşünülmektedir ve genetik, epigenetik, bağışıklık sistemi, çevre (coğrafi bölge ve sosyo-ekonomik durumu da dahil), beslenme ve yaşam tarzı arasındaki karmaşık ilişkilerin sonucu olduğu düşünülmektedir²¹.

Kolorektal kanser açısından değerlendirildiğinde epidemiyolojik veriler sebze, meyve ve lif açısından zengin besinlerin tüketilmesinin koruyucu etkisinin olmasına rağmen ağırlıklı olarak kırmızı et ve alkol tüketiminin ise kolorektal kansere sebep olduğunu göstermektedir^{52,53}.

Kemoprevensiyon, kanser gelişimini önlemek ve kanser oluşum basamaklarını erken dönemde baskılamak için spesifik ajanların kullanılması olarak tanımlanır. Kemoprevensiyonun ana hedefi kanser hücreleri ile savaşmaktır. Bu savaşın stratejisi; mevcut kanser oluşumunu azaltmak veya onu tamamen geri çevirmek amacıyla doğal veya farmakolojik maddeleri kullanarak hastayı tedavi etmektir. Probiyotiklerin en çok yaşadığı ve fonksiyon gösterdiği yer insan barsak sistemi olduğu için probiyotiklerin kanser kemoprevensiyon çalışmaları en çok kolorektal kanserlerde yapılmış ve pozitif veriler de en çok bu kanser türünde olmuştur. Kolorektal kanserler dışında kadınlarda en çok görülen kanser türü olan meme kanserinde de probiyotikler irdelenmiş, yoğurt ve kefir gibi fermente süt ürünlerinin kullanılmasının meme kanseri riskini azaltabildiği gösterilmiştir²⁶.

Probiyotikler, kanser gelişim sürecinde ilk olarak barsakta karsinojen ve mutajenlere maruziyeti azaltmaktadır. Bu sayede, karsinojen ve mutajenmaruziyeti sonrası görülebilen anormal hücrelerin oluşumu ve çoğalmasını önemli oranda engelleyebilmektedirler. Burada probiyotiklerin ana mekanizması toksik etkileri olan karsinojen ve mutajenlerin etkilerini antagonize etmek yani antikarsinojen ve antimutajen etki göstermektedir. Probiyotikler antikarsinojen ve antimutajen etkilerini pek çok farklı yolla gösterebilmektedir. Genel olarak dışarıdan alınan karsinojenleri toksifiye etmek, barsak mikroflorasını dengede tutarak karsinojen madde üretebilen zararlı bakterileri azaltmak, bütirat gibi maddeler üreterek programlı hücre ölümünü aktive etmek ve dolayısı ile anormal hücrelerin yok edilmesini sağlamak yine bağışıklık sistemini aktive ederek anormal hücrelerin eliminasyonunu hızlandırmak probiyotiklerin kanser gelişimini engelleyen önemli etki mekanizmalarındandır²⁶.

Probiyotiklerin kolorektal kanserini önlemedeki yeri ile ilgili literatür verilerinin büyük bir kısmını in vitro çalışmalar ve hayvan çalışmaları oluşturmaktadır. Bu çalışmalara kıyasla insanlar üzerinde yapılan çalışmalar oldukça kısıtlı durumdadır^{21,33}.

HAYVAN ÇALIŞMALARI

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda prebiyotiklerin kolorektal kanserin azaltılmasında önemli özelliklere sahip olduğu görülmüştür⁵⁴. Prebiyotik olarak inülin ve oligofruktozun ratlarda kolorektal kanserin şiddetini azalttığı ve ratlarda her bir kript de apopitoz hücrelerinin sayısını artırdığı gösterilmiştir⁵⁵. Farelerde de kalın barsakta anormal kript odaklarının sayısını önemli derecede azalttığı belirtilmiştir⁵⁶. İnülin ve oligofruktozun, *L. rhamnosus* ve *B. lactis* ile birlikte kullanıldığı, tavşanlar da azoksimetan ile indüklenen kolon karsinogenezinin, incelendiği çalışmada, prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotikler üç ayrı kolda incelenmiş ve simbiyotiklerin tümör sayısını azaltmada probiyotik ve prebiyotiklere göre daha etkili olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuca göre inülin- oligofruktoz ve *B. lactis*, *L. rhamnosus* kombinasyonu en iyi sinbiyotik kombinasyondur⁵⁷. Fermente süt karışımı olan kefir ile yapılan hayvan çalışmalarında immün sistemin önemli bir parçası olan T hücrelerinin oral kefir alımı ile aktive edilebildiği ve savunma mekanizmalarında görev alan sitokinlerin salınımının artırılabilirdiği gösterilmiştir²⁶. Kanser oluşum riskinin ve sistemik yayılımının incelendiği uzun dönem takibi olan bir başka hayvan çalışmasında, kolon kanseri ve meme kanseri gelişiminin ve akciğer metastazının oluşmasının inülin ve oligofruktoz diyetinin %5 ile %15 arasında azaltılabildiği gösterilmiştir⁵⁸. Fermente süt ürünlerinden elde edilen *L. casei* CRL 431 suşunun farelerde meme tümörüne karşı immünmodülatör etkisinin araştırıldığı bir başka hayvan modeli çalışmada, farelere tümör enjekte etmeden öncesinde ve sonrasında fermente *L. casei* ya da fermente edilmemiş süt verilmiştir. Çalışmada tümör gelişiminin oranı ve tümör enjekte edildikten sonra probiyotik tüketiminin etkisi değerlendirildiğinde, probiyotik uygulamanın tümörün gelişimini engellediği ya da geciktirdiği ve probiyotik *L. casei* CRL431 suşunun meme tümörüne karşı immün sistemi uyardığı belirtilmiştir⁵⁹.

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Kolorektal kanserden korunmada hayvan çalışmalarında olduğu gibi insanlar üzerindeki klinik çalışmalarda da en iyi sonuç veren simbiyotik kombinasyon inülin ve oligofruktoz ile *L. rhamnosus* ve *B. lactis* suşlarından oluşmaktadır^{60,61}. İnsanlar üzerinde kolon kanser riskini azaltmaya yönelik yapılan çalışmada 37 kolon kanseri olan ve öncesinde kolon kanseri tanısı ile cerrahi geçirmiş 43 hasta üzerinde sinbiyotiklerin etkisi araştırılmış ve çalışmada sinbiyotik olarak oligofruktoz, inülin+*L. rhamnosus* GG ve *B. lactis* kullanılmıştır. On iki hafta sonunda barsak florasında laktobasil ve bifidobakteri sayısında artış gözlenirken *Clostridium perfringens* sayısında azalma belirlenmiştir. Ayrıca sinbiyotiklerin kanser hücre gelişimini önemli oranda azalttığı ve interferon γ 'nin üretimini artırdığı cerrahi geçirmiş hastalarda ise sinbiyotik tüketiminin epitelyal bariyer fonksiyonunu düzelttiği ve periferik mononükleer kan hücrelerinde (IFN)- γ 'nin üretimini artırdığı gösterilmiştir⁶¹. Yine prebiyotiklerin ve sinbiyotiklerin immün sistem üzerine etkilerinin araştırıldığı benzer bir çalışmada randomize, çift körlü, plasebo kontrollü denemelerde 34 kolon kanseri ve kolon kanseri tanısı ile cerrahi geçirmiş 40 hasta değerlendirilmeye alınmıştır. Sonuç olarak sinbiyotiklerin sistemik immün sistem üzerinde küçükte olsa uyarıcı etkisinin olduğu belirtilmiştir⁶⁰.

Kolon kanser hücreleri üzerinde probiyotiklerin bağlanma yeteneklerinin araştırıldığı bir çalışmada ise, sağlıklı bebeklerin dışkılarından elde edilen probiyotik özellik

gösteren 15 suş arasından dört tanesinin (*P. pentosaceus* FP3, *L. salivarius* FP35, *L. salivarius* FP25 ve *E. faecium* FP51) hem kültür ortamında hem de canlı hücre koşullarında kolon kanser hücrelerinin çoğalmasını etkili bir şekilde engelleme yeteneğine sahip olduğu ve suşların uygun ortamda kolon kanser hücrelerinin apoptozunu indüklediği ve yaşayabilirliğini azalttığı bulunmuştur⁶². Yine benzer bir çalışmada fermente süt ürünlerinden elde edilen *E. faecium* RM11 ve *L. fermentum* RM28 probiyotik suşlarının yüksek oranda kolon kanser hücrelerine bağlanma ve kolon kanser hücrelerinin gelişimini inhibe etme yönünden antikarsinojenik aktivite gösterdikleri belirtilmiştir⁶³. Bu bulgular kolon kanser hücrelerine probiyotik bakterilerin bağlanması, bu hücrelerin ölümünün artmasında direkt olarak etkili olan önemli bir mekanizma olabildiği ve /veya kolon kanser hücrelerinin apoptozunu uyaran kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi gibi diğer sinerjik mekanizmalarında etkili olabildiğini göstermektedir. Çalışmada ayrıca probiyotik bakterilerin açık bir şekilde apoptozun belirlenmesinde kullanılan bir yöntem olan kaspaz 3 aktivasyonu yoluyla apoptozun başlamasına sebep olması ile kolon kanser hücre ölümünü başlattığı ve çeşitli boyamalar ve sonrasında florasan mikroskop altında morfolojik değişikliklerin olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak probiyotik suşların kolon kanseri koruma ve/veya tedavisinde uygulanabilir olduğunu göstermektedir²⁴.

Sağlıklı kadınların vajinasından izole edilen *L. acidophilus* 36YL suşunun potansiyel probiyotik özelliklerinin ve insan kanser hücreleri üzerindeki sekresyon biyoaktivitesinin araştırıldığı çalışmada ise izolatin tümör hücreleri üzerindeki antikanser etkisini belirlemek amacı ile 4 farklı insan kanser hücresi kullanılmış [AGS (insan mide kanser hücresi), HeLa (insan servikal kanser hücresi), MCF-7 (insan meme kanser hücresi), HT-29 (insan kolorektal kanser hücresi), ve bir normal hücre HUVEC (insan göbek bağı damar endotel hücresi)] ve çalışma sonunda *L. acidophilus* 36YL suşunun metabolit sekresyonunun antikanser etkisinin kanser hücrelerinde apoptozun başlamasına bağlı olduğu gösterilmiştir. Çalışmada ayrıca *L. acidophilus* 36 YL suşundan sekrete edilen metabolitlerin en kuvvetli sitotoksik etkisinin insan kolorektal kanser hücresi (HT-29) ve insan servikal kanser hücresi (HeLa) üzerinde olduğu belirtilmiştir⁶⁴.

Son zamanlarda 45.241 gönüllü üzerinde 12 yıl izlenen bir çalışmada yoğurt (canlı *S.thermophilus* ve *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* türlerinin her ikisi ile birlikte gramında $>10^7$ organizma) verildiğinde kolorektal kanser riskinde önemli bir azalma olduğu belirtilmiştir. Bu epidemiyolojik çalışmada 12 yıl süren takibin ardından yalnızca 289 kişide kolorektal kanser tanısı konulmuştur. Bu çalışma probiyotiklerin uzun süre düzenli olarak tüketilmesinin kolorektal kanser insidansının azalmasında etkili olabileceğini göstermiştir⁴⁸.

GI KANSERLERİNİN KORUMA VE TEDAVİSİNDE PROBİYOTİK VE PREBİYOTİKLERİN MEKANİZMASI

GI kanserlerinin koruma ve tedavisinin mekanizması (özellikle kolorektal kanser) henüz tam olarak belirlenememiştir. Hayvan modellerinde in vitro yapılan çalışmalardan elde edilen veriler yeterli düzeydedir ancak insanlar üzerinde yapılan çalışmalar henüz yeterli düzeyde değildir. İnsanda ve hayvanda hem kolorektal kanser hem de gastrik kanserin olduğu in vitro gerçekleştirilen çalışmalar ile probiyotik ve prebiyotiklerin olası antikarsinojenetik mekanizmaları aşağıda sıralanmıştır.

(a) Mikroflorada niteliksel veya niceliksel farklılık oluşturmak (patojenik bakterilere karşı rekabet etmek, patojenlerin işgal ettiği resöptör bölgelerini ve bağlanacakları bölgeleri çıkarmak, patojen bakteriler ve diğer büyüme faktörleri için gerekli olan besinler için rekabet etmek)^{61,65,66}.

(b) Barsak mikroflorasının metabolik aktivitesinde değişiklik sağlamak (zararlı bakteriyel enzimlerin inhibisyonu sağlamak)⁶⁷.

(c) Bazı enzim aktivitelerini azaltma ya da artırma ve barsak lümeninden mutajenik bileşiklerin emilimini azaltma yoluyla insan fizyolojisi üzerinde etki göstermek⁶⁸.

(d) Kolonda fizikokimyasal şartların değiştirilmesini sağlamak⁶⁹, (özellikle barsak pH'ını düşürme⁷⁰ ve zararlı bakterilerin gelişiminin engellenme, fekal safra asidinin seviyesini azaltma ve kolonik kriptlerde çoğalmayı önemli derecede azaltma)⁷¹.

(e) Mutajenik / kanserojen / genotoksik bileşiklerin bağlanmasının inaktivasyonu sağlamak. (Laktobasillus ve Bifidobakterium türlerinin mutajenlere bağlanmasını engellemek)²¹.

(f) Tümör hücreleri ile doğrudan etkileşim halinde olan ve bunların gelişimini inhibe eden anti-kanser ya da anti-mutajenik bileşikler üretmek^{67,72}.

(g) Dendrit hücrelerin ve düzenleyici T hücrelerin immunomodülatör kapasitesinin ve anti-inflamatuvar sistemin harekete geçirilmesini sağlamak³¹. Ayrıca tümörün oluşmasını ve gelişmesini kontrol eden doğal öldürücü hücreler ve B hücrelerin uyarılmasını sağlamak⁷³.

(h) Barsak inflamasyonunu azaltmak²¹.

(i) Kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminde bütirik asit tuzunun yararlı etkilerinin tanımlanmasının ardından bütirat kinaz geni L.casei' de tespit edilmiştir⁷⁴. Apoptozun artışı sonucunda bütirat ve probiyotiklerin immun sistemi düzenleyici özelliklerinin birbiri ile etkileşimi olarak kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini artırmada sinbiyotiklerin, probiyotiklerden daha etkili olduğu belirtilmiştir^{75,76}.

(k) Bileşik linoleik asit üretiminin kemirgenlerde antikanserojen ve antiinflamatuvar etki göstermesi^{77,78}.

KANSER HASTALARINDA PROBİYOTİK KULLANIMI

Kemoterapi (KT) ve Radyoterapi (RT) en temel anti kanser tedavilerindedir. Sitotoksik tedaviler olan KT ve RT'nin getirdiği anlamlı sağkalım katkısının yanında neden oldukları toksisiteler hastalar için oldukça rahatsız edici olabilmektedir. Bu toksisite hematolojik toksisite, GI toksisite, organ toksisitesi, saç dökülmesi ve bunun yanında KT ile ilişkili yorgunluk anti kanser tedavisi sonucunda görülen bazı belirtiler ve bazen de hayatı tehdit edebilen yan etkileri olabilmektedir. RT'de barsak florasının değişimi, diyare, GI toksisite, mide bulantısı, iştah kaybı, mukozal hasar ile ilişkili iyonize radyasyonun sebep olduğu bazı yan etkilere sebebiyet vermektedir³³. Ayrıca KT ve RT, hastalarda immün sistemin zayıflamasına ve hastaların enfeksiyonlara açık hale gelmesine yol açmaktadır²⁶. Tedaviye bağlı olarak gelişen bu yan etkiler ile mücadele etmek, kanser tedavisinde hastaların hayat kalitesini artırma yönünde önemli bir yere sahiptir.

Yan etkiler ile mücadelede farklı farmasötik ilaçlar, beslenme destek ürünleri ya da yöntemler kullanılabilir. Son dönemde, probiyotiklerin GI ve immün sistemde sağladığı yararlı etkilerini gösteren çalışmaların ve pozitif verilerin artması, araştırmacıları kanser tedavisinin yan etki kontrolünde de probiyotiklerin koruyucu probiyotik özelliklerinin organizmada normal şartların devamlılığına yardımcı olabileceği ve böylece kanser tedavisinin getirdiği yan etkileri azaltabileceği görüşüne yöneltmiş ve bu konuda çalışmalar oluşturulmaya başlanmıştır³³.

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 bu konuda yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır.

Deneysel hayvan modelleri radyasyonun barsak florasında değişikliklere etki ettiği ve barsak hasarlarının gelişiminde önemli rol oynadığını göstermektedir. Radyasyonun barsak hareketini azaltması ve dışkıının yavaş transfer olması özellikle Gram negatif bakteri sayısını artırmaktadır. Bu durum radyasyon sonrası diyareli hastaların %45'inden fazlasında görülmektedir⁷⁹. Barsaklardaki flora değişimi, KT'nin sonrasında ve özellikle geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sonucunda olabilmektedir⁸⁰.

KT ve/veya RT'nin yan etkilerinin azaltılmasına yönelik yapılan ilk çalışmalar L. delbrueckii suşlarının radyasyon sonrası barsak hasarını korumada ve bunun yanında GI toksisitenin korunmasında da etkili olduğunu desteklemektedir³³. Hayvanlar üzerinde yapılan diğer çalışmalarda ratlarda L. acidophilus, L. helveticus ve Bifidobacterium sp suşlarını içeren probiyotik karışım kullanıldığında istatistiksel olarak önemli derecede toksin seviyesinde azalma ve bakteriyel yer değişim görülmüştür. Plasebo ile beslenen ratların kan kültürlerinde gram negatif bakteriler baskın iken probiyotik ile beslenen gruptan alınan kan örneklerinde gram pozitif bakteriler daha yaygın olarak belirlenmiştir⁸¹.

Probiyotikler en çok KT ve RT ile ilişkili diyare ve KT'nin enfeksiyon komplikasyonlarından korunmada değerlendirilmiştir. Pek çok kanser hasta grubunda diyarenin insidansı oldukça yüksektir. Bu hastalar antikanser ilaçlar ile tedavi olan hastalar ya da KT sonrası gelişen nötropeni ile hematolojik tümörü olan hastaları içerir. Probiyotiklerin KT ile ilişkili diyarenin tedavisinde ve korunmada yapılan çalışmalar yeterli değildir. Bu konu ile ilgili daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır⁸².

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 gösterilmiştir²⁶.

Derleme yapılan çalışmalarda probiyotiklerin RT alan hastalarda diyareyi azaltma yönündeki faydaları belirtilmiş olup, insanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen veriler umut vericidir. Yalnızca birkaç çalışma bu sonucu doğrulamamaktadır. Çift körlü, plasebo kontrollün yapıldığı ameliyat sonrası adjuvan

radyasyon terapisi alan servikal veya rektal kanser olan 490 hastanın katıldığı çalışmada probiyotiklerin radyasyona bağlı diyareye karşı önemli derecede koruma sağladığı gösterilmiştir⁸³.

İrinotekan kolorektal kanserin tedavisinde kullanılan önemli bir ilaçtır. İrinotekan kaynaklı diyare sıklığında, %60-90 arasında değişmektedir. Diyarenin asıl sebebi ise irinotekan metabolitlerinden biridir. Bir metabolit olan SN-38 barsaklara geçtiğinde bakteriyel enzim olan beta D glukoronidaz enziminden dolayı barsak lümeninde konjuge edilmez. Bu tip diyarenin gelişmesi ve emilimin olmaması barsak mukozasında direkt olarak hasara sebebiyet vermektedir. Probiyotik bakterilerin barsak beta D- glukoronidaz aktivitesini azalttığı ve böylece probiyotik tüketen hastaların diyareden korunduğu bilinmektedir⁸⁴.

İnsanlarda yapılan tüm klinik çalışmalarda probiyotiklerin kanser tedavisi nedeniyle gelişen diyareyi anlamı ölçüde azalttığını ve bunu yaparken herhangi bir toksisite oluşturmadığını göstermektedir. Oldukça ucuz ve kullanımı kolay olan probiyotiklerin kanser tedavisine bağlı diyare prevensiyonunda kullanılması önerilmektedir. Nadir olmakla birlikte nötropenik hastalarda gösterilmiş bakteriyemi nedeniyle, bu hastalarda kullanımda dikkat edilmesi gerekmektedir²⁶.

Febril nötropeni, yoğun KT alan lösemi hastaları başta olmak üzere tüm kanser hastalarında hayatı tehdit edebilen bir durumdur. KT çoğunlukla nötropenin gelişmesi ile ilişkilendirilirken radyasyon terapisi genellikle ciddi hematolojik toksisite ve buna bağlı olarak gelişen diğer enfeksiyonlara sebep olabilmektedir. Kanser hastalarına görülen enfeksiyonlar genellikle önce patojenik bakterilerin barsak kolonizasyonunu sarması ardından barsak mukozasına geçişi ve sistemik yayılım şeklinde olmaktadır³³. KT ile bozulan barsak mikroflorasında patojen bakterilerin kolonize olması ve bakteriyemi oluşması febril nötropenin en önemli mekanizmalarından biridir. Enfeksiyonun riski nötropenin süresi ve şiddeti ile artmaktadır. Laktik asit bakterileri daha önce de belirttiğimiz gibi fermantasyon boyunca bütirik asit gibi kısa zincirli yağ asitleri üretmekte ve böylece kolonilerin beslenmesini sağlamakta ve özellikle KT'den sonra kolonilerin eski durumuna dönmesini sağlamaktadır⁸⁵.

Laktik asit bakterilerinin kolonizasyon direncinin artırılmasında ve granülositopenik hastalarda enfeksiyondan korunmak için ucuz ve etkili bir yol olabileceğine yönelik bazı hayvan modeli çalışmalar ve sınırlı sayıda klinik çalışma mevcuttur⁸⁶. Bu konuda erişkinlerde yapılmış faz II çalışmalarda laktik asit bakterilerinin patojen bakterilerin barsakta kolonize olmasını engelleyebildiği gösterilmiştir. Kullanılan hastalarda yoğun KT'lere rağmen febril ataklar gözlenmemiştir^{85,86}. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmaların çok daha geniş hasta popülasyonlarında araştırılması gerekmektedir.

Kanser hastalarında probiyotiklerin araştırıldığı diğer bir konu da kolorektal kanser hastalarında cerrahi sonrası gelişebilecek komplikasyonların engellenmesidir. Bu konuda yapılmış 714 hasta içeren toplam 8 çalışmanın sadece üç tanesinde ameliyat sonrası komplikasyonların pre-/pro-/sinbiyotik kullanımı ile azaldığı gösterilmiştir. Dört çalışmada plasebo ile fark görülmemiştir. Pozitif çalışma sonuçlarına göre probiyotik kullanımı ile barsak mukoza bütünlüğünün korunabildiği ve immün sistemin desteklenmesi ile komplikasyonların daha az oranda görülebileceği belirtilmiştir^{26,87}.

SONUÇ

Probiyotiklerin GI sistem başta olmak üzere, organizmada pek çok yararlı etkisinin olduğu yapılan insan ve hayvan modelli çalışmalar sonucunda kanıtlanmıştır. Bu nedenle öncelikle sağlıklı bir yaşam ve hastalıkların tedavisinde probiyotik bakterilerin yeri tartışılmaz bir konuma gelmiştir. Özellikle Bifidobacterium ve Lactobacillus cinslerine ait probiyotik karakterli türler, prebiyotik olan inülin ve oligofruktoz ve sinbiyotikler önemli antikarsinojenik etki göstermektedirler. Klinik olarak ta kanserin önlenmesinde, kanser tedavisine bağlı yan etkilerin ve komplikasyonların kontrolünde pozitif sonuçlar içeren çalışmalar bulunmaktadır. Kolorektal kanserden korunma ve/veya tedavisinde yalnızca belirli probiyotik bakterilerin potansiyel aktivite gösterdiği belirtilmiştir. GI kanser tedavisi/korunmada bu biyoterapötiklerin kullanımını güçlü bir şekilde destekleyen insan çalışmaları yeterli değildir. Hangi probiyotik mikroorganizmanın, hangi dozda, hangi sıklıkla ve ne kadar süre kullanılması ile ilgili çalışmalarda net veri bulunmamaktadır. Bu nedenle GI sistem kanserlerinde korunma ve tedavide probiyotiklerin kullanma talimatını formüle etmek için iyi dizayn edilmiş, randomize, çift körlü, probiyotik ya da prebiyotik kullanılarak yapılan plasebo kontrollü insan çalışmaları ile yeterli izlem yapılan çalışmalar gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Shah, N.P. 1997. Improving Viability of Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium spp. in yoghurt. *International Dairy Journal* 7:349-356.
2. Oh, S., Kim, S.H. 2000. Characterization and Putrifaction of a Bacteriocin Produced by Potential Probiotic Culture, Lactobacillus acidophilus 30SC. *Journal of Dairy Science* 83:2747-2752.
3. Gursoy, O., Kınık, O., Gonen, İ. 2005. Probiyotikler ve Gastrointestinal Sağlığa Etkileri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 35:136-148.
4. Onal, D., Beyatlı, Y., Aslım, B. 2005. Probiyotik Bakterilerin Epitel Yüzeyle Yapışması. *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi* 03:1-10.
5. Fuller, R. 1989. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 66: 365-372.
6. Huis in 't Veld, J.H. 1991. Gastrointestinal flora and health in man and animal. *Tijdschr Diergeneeskd* Mar 116(5):232-239.
7. Parvez, S., Malik, K.A., Ah Kang, H.Y. 2006. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health, *J Appl Microbiol* 100:1171-1185.
8. Gültekin, M. 2004. Probiyotikler. *ANKEM Derg* 18:287-289.
9. Özer, D., Akın, M.S. 2000. Probiyotik Fermente Süt Ürünleri ve Prebiyotikler. (M. DEMİRCİ editör) VI. Süt ve Süt Ürünleri Sempozyumu Tebliğler Kitabı, Tekirdağ, 273-278.
10. Doğan, M. 2012. Probiyotik Bakterilerin Gastrointestinal Sistemdeki Etki Mekanizması. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi* 7(1)20-27.
11. Kuleaşan, H., Cakmakçı, M.L. 2002. Effect of reuterin produced by Lactobacillus reuteri on the surface of sausages to inhibit the growth of Listeria monocytogenes and Salmonella spp. *Nahrung* 46(6)408-410.
12. Serdaroğlu, M., Turp, G.Y. 2004. Probiyotikler: Mekanizmaları ve Etkileri. *Bilimsel Gıda* 2:30-34.

13. Tamime, A.Y., Marshall, V.M.E. 1997. Microbiology and Technology of Fermented Milk, (editör B.A. LAW). Microbiology and Biochemistry of Cheese and Fermented Milk, Blackie Academic & Professional Publ. London 153-192.
14. Vinderola, C.G., Prosello, W., Ghiberto, D., Reinheimer, J.A. 2000. Viability of Probiotic (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei*) and Nonprobiotic Microflora in Argentinian Fresco Cheese. *Journal of Dairy Science* 83:1905-1911.
15. Vaughan, E.E., Mollet, B. 1999. Probiotics in the new millennium. *Nahrung* 43(3)148-53.
16. Shah, N. 2001. Functional foods from probiotics and prebiotics. *Food Technology* 55(11)46-53.
17. Taş, E. 2008. Probiyotik laktik asit bakterileri ve baharatların bazı gıda patojenleri üzerine inhibisyon etkisi. Çukurova üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü yüksek lisans tezi, 6.
18. Reid, G., Friendship, R. 2002. Alternatives to antibiotic use: probiotics for the gut. *Anim Biotechnol* 13(1)97-112.
19. Duwat, P., Cesselin, B., Sourice, S., Gruss. A. 2000. *Lactococcus lactis*, a bacterial model for stress responses and survival. *Int J Food Microbiol* 55:83-86.
20. Ceyhan, N., Alıç, H. 2012. Barsak Mikroflorası ve Probiyotikler, *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi* 5(1)107-113.
21. Serban, D.E. 2014. Gastrointestinal cancers: influence of gut microbiota, probiotics and prebiotics. *Cancer* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23981580> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23981580> 345(2)258-270.
22. Bruzzese, E., Volpicelli, M., Squaglia, M., Tartaglione, A., Guarino, A. 2006. Impact of prebiotics on human health. *DigLiverDis*, 38(2)283-287.
23. Ewaschuk, J.B., Dieleman, L.A. 2006. Probiotics and prebiotic sinchronic inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 12(37)5941-5950.
24. Grimoud, J., Durand, H., De Souza, S., Monsan, P., Ouarné, F., Theodorou, V., Roques, C. 2010. In vitro screening of probiotics and synbiotics according to anti-inflammatory and anti-proliferative effects. *Int J Food Microbiol* 144(1)42-50.
25. Thirabunyanon, M., Hongwittayakorn, P. 2013. Potential probiotic lactic acid bacteria of human origin induce antiproliferation of colon cancer cells via synergic actions in adhesion to cancer cells and short-chain fatty acid bioproduction. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Potential+Probiotic+Lactic+Acid+Bacteria+of+Human+Origin+Induce+Antiproliferation+of+Colon> [Appl](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Potential+Probiotic+Lactic+Acid+Bacteria+of+Human+Origin+Induce+Antiproliferation+of+Colon) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Potential+Probiotic+Lactic+Acid+Bacteria+of+Human+Origin+Induce+Antiproliferation+of+Colon> [Biochem](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Potential+Probiotic+Lactic+Acid+Bacteria+of+Human+Origin+Induce+Antiproliferation+of+Colon) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Potential+Probiotic+Lactic+Acid+Bacteria+of+Human+Origin+Induce+Antiproliferation+of+Colon> [Biotechnol](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Potential+Probiotic+Lactic+Acid+Bacteria+of+Human+Origin+Induce+Antiproliferation+of+Colon) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Potential+Probiotic+Lactic+Acid+Bacteria+of+Human+Origin+Induce+Antiproliferation+of+Colon> 169(2)511-525.
26. Ülger, Ş. 2013. Kanser ve Probiyotikler. *Klinik Tıp Pediatri Derg* 5(2)11-16.
27. Orlando, A., Russo, F. 2013. Intestinal microbiota, probiotics and human gastrointestinal cancers. *J. Gastrointest. Cancer* 44:121–131.
28. Ohkawara, S., Furuya, H., Nagashima, K., Asanuma, N., & Hino, T. 2005. Oral administration of *butyrivibrio fibrisolvens*, a butyrate-producing bacterium, decreases the formation of aberrant crypt foci in the colon and rectum of mice. *The Journal of Nutrition* 135:2878–2883.
29. Ma, E.L., Choi, Y.J., Choi, J., Pothoulakis, C., Rhee, S.H., Im, E. 2010. The anticancer effect of probiotic *Bacillus polyfermenticus* on human colon cancer cells is

mediated through ErbB2 and ErbB3 inhibition. *International Journal of Cancer* 127:780–790.

30. Kaleli, İ. 2007. Probiyotiklerin etki mekanizması. *ANKEM* 2:1238-1242.
31. Azcárate-Peril, M.A., Sikes, M., Bruno-Bárcena, J.M. 2011. The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 301(3):401-424.
32. Shida, K., Nomoto, K. 2013. Probiotics as efficient immunopotentiators: translational role in cancer prevention. *Indian J Med Res* 138(5)808-814.
33. Mego, M., Holec, V., Drgona, L., Hainova, K., Ciernikova, S., Zajac, V. 2013. Probiotic bacteria in cancer patients undergoing chemotherapy and radiation therapy. *Complement* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24280481> *Ther* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24280481> *Med* 21(6)712-723.
34. Roberfroid, M.B. 2000. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? *Am. J. Clin. Nutr* 71:16825-16875.
35. Rafter, J. 2003. Probiotics and colon cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 17(5)849-859.
36. Verma, A., Shukla, G. 2013a. Administration of prebiotic inulin suppresses 1,2 dimethylhydrazine dihydrochloride induced procarcinogenic biomarkers fecal enzymes and preneoplastic lesions in early colon carcinogenesis in sprague dawley rats. *J Funct Foods* 5:991–996.
37. Verma, A., Shukla, G. 2013b. Probiotics *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus* suppresses DMH-induced procarcinogenic fecal enzymes and preneoplastic aberrant crypt foci in early colon carcinogenesis in sprague dawley rats. *Nutr Cancer* 65:84–91.
38. Nakamura, J., Kubota, Y., Miyaoka, M., Toshihiko Saitoh, T., Mizuno, F., Benno, Y. 2002. Comparison of four microbial enzymes in clostridia and bacteroides isolated from human feces. *Microbiol Immunol* 46:487–490.
39. Miller, P.E., Lazarus, P., Lesko, S.M., Cross, A.J., Sinha, R., Laio, J., Zhu, J., Harper, G., Muscat, J.E., Hartman, T.J. 2013. Meat-related compounds and colorectal cancer risk by anatomical subsite. *Nutr Cancer* 65:202–226.
40. Sobhani, I., Amiot, A., Le Baleur, Y., Levy, M., Auriault, M.L., Van Nhieu, J.T., Delchier, J.C. 2013. Microbial dysbiosis and colon carcinogenesis: could colon cancer be considered a bacteria-related disease? *Therap Adv Gastroenterol* 6:215–229.
41. Ohigashi, S., Sudo, K., Kobayashi, D., Takahashi, O., Takahashi, T., Asahara, T., Nomoto, K., Onodera, H. 2013. Changes of the intestinal microbiota, short chain fatty acids, and fecal pH in patients with colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 58(6)1717-1726.
42. Enck, P., Zimmermann, K., Rusch, K., Schwartz, A., Klosterhalfen, S., Frick, J.S. 2009. The effects of ageing on the colonic bacterial microflora in adults. *Z Gastroenterol* 47:653–658.
43. Chong, E.S. 2014. A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention: review of possible mechanisms of action. *World J Microbiol Biotechnol* 30(2):351-374.
44. Ou, J., DeLany, J.P., Zhang, M., Sharma, S., O’Keefe, S.J.D. 2012. Association between low colonic short-chain fatty acids and high bile acids in high colon cancer risk populations. *Nutr Cancer* 64:34–40.
45. Ou, J., Carbonero, F., Zoetendal, E.G., DeLany, J.P., Wang, M., Newton, K., Gaskins, H.R., O’Keefe, S.J.D. 2013. Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. *Am J Clin Nutr* 98:111–12.

46. Ohkawara, S., Furuya, H., Nagashima, K., Asanuma, N., Hino, T. 2005. Oral administration of butyrovibrio fibrisolvens, a butyrateproducing bacterium, decreases the formation of aberrant crpty foci in the colon and rectum of mice. *J Nutr* 135:2878–2883.
47. Veiga, P., Gallini, C.A., Beal, C., Michaud, M., Delaney, M.L., DuBois, A., Khlebnikov, A., Van Hylckama Vlieg, J.E.T., Punit, S., Glickman, J.N., Onderdonk, A., Glimcher, L.H., Garrett, W.S. 2010. Bifidobacterium animalis subsp. Lactis fermented milk product reduces inflammation by altering a niche for colitogenic microbes. *Proc Natl Acad Sci* 107:18132–18137.
48. Pala, V., Sieri, S., Berrino, F., Vineis, P., Sacerdote, C., Palli, D., Masala, G., Panic, S., Mattiello, A., Tumino, R., Giurdanella, M.C., Agnoli, C., Krogh, V. 2011. Yogurt consumption and risk of colorectal cancer in the Italian European prospective investigation into cancer and nutrition cohort, *Int J Cancer* 129(11)2712-2719.
49. Bray, F., Ren, J.S., Masuyer, E., Ferlay, J. 2012. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 132:1133–1145.
50. Winawer, S.J., Sherlock, P. 2007. Best practice and research clinical gastroenterology. Colorectal cancer screening 6:103.
51. Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Dairesi Başkanlığı 2006-2008 yılları Türkiye Kanseri İnsidansı. http://kanser.gov.tr/Dosya/tarama/kolorektal_kanser_tarama_programi.pdf.
52. Huxley, R., Woodward, M., Clifton, P. 2013. The epidemiologic evidence and potential biological mechanisms for a protective effect of dietary fiber on the risk of colorectal cancer. *Curr Nutr Rep* 2:63–70.
53. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research WA (2007) Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. AICR, Washington DC.
54. Roberfroid, M., Gibson, G.R., Hoyles, L., McCartney, A.L., Rastall, R., Rowland, I., Wolvers, D., Watzl, B., Szajewska, H., Stahl, B., Guarner, F., Respondek, F., Whelan, K., Coxam, V., Davicco, M.J., Léotoing, L., Wittrant, Y., Delzenne, N.M., Cani, P.D., Neyrinck, A.M., Meheust, A. 2010. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 104 (2):S1-63.
55. Hughes, R., Rowland, I.R. 2001. Stimulation of apoptosis by two prebiotic chicory fructans in the rat colon. *Carcinogenesis* 22(1):43-47.
56. Buddington, K.K., Donahoo, J.B., Buddington, R.K. 2002. Dietary oligofructose and inulin protect mice from enteric and systemic pathogens and tumor inducers. *J Nutr* 132(3):472-477.
57. Roller, M., Pietro http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Pietro%20Femia%20A%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=15613255 Femia, A., Caderni, G., Rechkemmer, G., Watzl, B. 2004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613255> Intestinal immunity of rats with colon cancer is modulated by oligofructose-enriched inulin combined with Lactobacillus rhamnosus and Bifidobacterium lactis. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613255> *Br J Nutr* 92(6)931-938.
58. Taper, H.S., Roberfroid, M.B. 2002. Inulin/oligofructose and anticancer therapy, *Br J Nutr* 87(2)283-286.
59. Aragón, F., Carino, S., Perdigón, G., de Moreno de LeBlanc, A. 2014. The administration of milk fermented by the probiotic Lactobacillus casei CRL 431 exerts an immunomodulatory effect against a breast tumour in a mouse model. *Immunobiology* 219(6)457-464.
60. Roller, M., Clune, Y., Collins, K., Rechkemmer, G., Watzl, B. 2007. Consumption of prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the

probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* has minor effects on selected immune parameters in polypectomised and colon cancer patients. 97(4):676-684.

61. Rafter, J., Bennett, M., Caderni, G., Clune, Y., Hughes, R., Karlsson, P.C., Klinder, A., O'Riordan, M., O'Sullivan, G.C., Pool-Zobel, B., Rechkemmer, G., Roller, M., Rowland, I., Salvadori, M., Thijs, H., Van Loo, J., Watzl, B., Collins, J.K. 2007. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patient. *Am J Clin Nutr* 85(2):488-496.

62. Ewaschuk, J. B., Walker, J. W., Diaz, H., Madsen, K. L. 2006. Bioproduction of conjugated linoleic acid by probiotic bacteria occurs in vitro and in vivo in mice. *Journal of Nutrition*, 136: 1483–1487.

63. Thirabunyanon, M., Boonprasom, P., Niamsup, P. 2009. Probiotic potential of lactic acid bacteria isolated from fermented dairy milks on antiproliferation of colon cancer cells. *Biotechnology Letters* 31:571–576.

64. Nami, Y., Abdullah, N., Haghshenas, B., Radiah, D., Rosli, R., Khosroushahi, A.Y. 2014. Probiotic potential and biotherapeutic effects of newly isolated vaginal *Lactobacillus acidophilus* 36YL strain on cancer cells. *Anaerobe* 28:29-36.

65. Ohara, T., Yoshino, K., Kitajima, M. 2010. Possibility of preventing colorectal carcinogenesis with probiotics. *Hepato gastroenterology* 57(104):1411-1415.

66. O'Mahony, L., Feeney, M., O'Halloran, S., Murphy, L., Kiely, B., Fitzgibbon, J., Lee, G., O'Sullivan, G., Shanahan, F., Collins, J.K. 2001. Probiotic impact on microbial flora, inflammation and tumour development in IL-10 knockout mice. *Aliment Pharmacol Ther.* 15(8):1219-1225.

67. Kim, Y., Lee, D., Kim, D., Cho, J., Yang, J., Chung, M., Kim, K., Ha, N. 2008. Inhibition of proliferation in colon cancer cell lines and harmful enzyme activity of colon bacteria by *Bifidobacterium adolescentis* SPM0212. *Arch Pharm Res* 31(4):468-473.

68. Challa, A., Rao, D.R., Chawan, C.B., Shackelford, L. 1997. *Bifidobacterium longum* and lactulose suppress azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis* 18:517–521.

69. Fotiadis, C.I., Stoidis, C.N., Spyropoulos, B.G., Zografos, E.D. 2008. Role of probiotics, prebiotics and synbiotics in chemoprevention for colorectal cancer. *World J. Gastroenterol* 14: 6453–6457.

70. Rowland, I.R., Rumney, C.J., Coutts, J.T., Lievense, L.C. 1998. Effect of *Bifidobacterium longum* and inulin on gut bacterial metabolism and carcinogen-induced aberrant crypt foci in rats *Carcinogenesis* 19:281–285.

71. Lidbeck, A., Geltner-Allinger, U., Orrhage, K.M., Ottova, L., Brismar, B. Gustafson, J., Rafter, J.J., Nord, C.E. 1991. Impact of *Lactobacillus acidophilus* supplements on the fecal microflora and soluble fecal bile acids in colon cancer patients. *Microb. Ecol. Health Dis* 4: 81–88.

72. Carroll, I.M., Andrus, J.M., Bruno-Barcena, J.M., Klaenhammer, T.R., Hassan, H.M., Threadgill, D.S. 2007. Anti-inflammatory properties of *Lactobacillus gasseri* expressing manganese superoxide dismutase using the interleukin 10- deficient mouse model of colitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol* 293:729–738.

73. Uccello, M., Malaguarnera, G., Basile, F., Agata, V. D, Malaguarnera, M., Bertino, G., Vacante, M., Drago, F., Biondi, A. 2012. Potential role of probiotics on colorectal cancer prevention. *BMC Surg* 12:35.

74. Mazé, A., Boël, G., Zúñiga, M., Bourand, A., Loux, V., Yebra, M.J., Monedero, V., Correia, K., Jacques, N., Beaufils, S., Poncet, S., Joyet, P., Milohanic, E., Casarégola, S., Auffray, Y., Pérez-Martínez, G., Gibrat, J.F., Zagorec, M., Francke, C., Hartke, A., Deutscher, J. 2010. Complete genome sequence of the probiotic

Lactobacillus casei strain BL23. *J Bacteriol* 192(10):2647-2648.

75. Le Leu R, K., Brown, I.L., Hu, Y., Bird, A.R, Jackson, M., Esterman, A., Young, G.P. 2005. A synbiotic combination of resistant starch and *Bifidobacterium lactis* facilitates apoptotic deletion of carcinogen-damaged cells in rat colon. *J. Nutr* 135:996–1001.
76. Perdigon, G., Maldonado, Galdeano, C., Valdez, J.C., Medici, M. 2002. Interaction of lactic acid bacteria with the gut immune system. *Eur. J. Clin. Nutr.* 56(4)21–26.
77. Bassaganya-Riera, J., Viladomiu, M., Pedragosa, M., De Simone, C., Hontecillas, R. 2012. Immunoregulatory mechanisms underlying prevention of colitis-associated colorectal cancer by probiotic bacteria. *PLoS One* 7:34676.
78. Kim, K.H., Park, H.S. 2003. Dietary supplementation of conjugated linoleic acid reduces colon tumor incidence in DMH-treated rats by increasing apoptosis with modulation of biomarkers. *Nutrition* 19:772–777.
79. Danielsson, A., Nyhlin, H., Persson, H., et al. 1991. Chronic diarrhea after radiotherapy for gynaecological cancer: occurrence and aetiology. *Gut* 32:1180-1187.
80. Marin, M.L., Tejada-Simon, M.V., Lee, J.H., Murtha, J., Ustunol, Z., Pestka, J.J. 1998. Stimulation of cytokine production in clonal macrophage and T-cell models by *Streptococcus thermophilus*: comparison with *Bifidobacterium* sp. and *Lactobacillus bulgaricus*. *J Food Prot* 61:859-864.
81. Seal, M., Naito, Y., Barreto, R., et al. 2007. Experimental radio therapy induced enteritis: a probiotic interventional study. *J Dig Dis* 8:143-147.
82. Camera, A., Andretta, C., Villa, M.R., et al. 2003. Intestinal toxicity during induction chemotherapy with cytarabine-based regimens in adult acute myeloid leukemia. *Hematol J* 4:346-350.
83. Stubbe, C.E., Valero, M. 2013. Complementary strategies for the management of radiation therapy side effects. *J Adv Pract Oncol* 4(4):219-231.
84. Michael, M., Brittain, M.A., Nagai, J., et al. 2004. Phase II study of activated charcoal to prevent irinotecan-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 22:4410-4417.
85. Mego, M., Koncekova, R., Mikuskova, E., et al. 2006. Prevention of febrile neutropenia in cancer patients by probiotic strain *Enterococcus faecium* M-74. Phase II study. *Support Care Cancer* 14:285-290.
86. Mego, M., Ebringer, L., Koza, I., et al. 2005. Prevention of febrile neutropenia in cancer patients by probiotic strain *Enterococcus faecium* M-74. Pilot study phase I. *Neoplasma* 52:159-164.
87. Liu, Z., Qin, H., Yang, Z., Xia, Y., Liu, W., Yang, J., Jiang, Y., Zhang, H., Yang, Z., Wang, Y., Zheng, Q. 2011. 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* 33(1):50-63.