



Kanser Tedavisi İçin Bağırsak Mikrobiyotasının Nanoteknoloji Modülasyonu

Tuba DOLGUN¹, Semanur TEKPAK¹, Murat IHLAMUR^{2*}

¹Biruni Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, 34025, İstanbul

²Biruni Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, Elektronik ve Otomasyon Bölümü, 34025, İstanbul

Tüm yazarların orcid bilgileri: 0009-0009-3026-0931, 0009-0003-8737-2682, 0000-0002-0458-5638

*Sorumlu yazar e-mail: ihlamurmurat@gmail.com

Derleme

ÖZET

Makale Tarihi:

Geliş tarihi: 25.07.2024

Kabul tarihi: 29.10.2024

Online Yayınlanma:

31.12.2024

Anahtar Kelimeler:

Nanoteknoloji

Mikrobiyota

Kanser

Nanotıp

Mikrobiyota, bir insanın vücudunda veya belirli bir ortamda yaşayan mikroorganizmaların toplamını ifade etmektedir. Gastrointestinal sistem mikrobiyotası, insan vücudunun temel bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. Bağırsak mikrobiyotası, antikanser tedavilerinin etkinliğini artırabilmekte ve kanserin önlenmesinde rol oynamaktadır. Bağırsak mikrobiyotasındaki veya mikrobiyomdaki değişiklikler, hastalıklarında, özellikle kanserde önemli roller oynamaktadır. Geleneksel mikrobiyom tedavileri bazı durumlarda kanser tedavilerinde de etkili olmaktadır. Ancak, bu tedavilerin simbiyotik mikrobiyoma yan etkileri ve bu tedavilerin güvenilirliği gibi sorunlar, özellikle kanser mikrobiyotası ile kesilen yeni teknolojik gelişmelerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Nanoyapılar günümüzde kanser tedavilerinde kullanılmaya başlanmıştır. Nanomalzemelerin kanserin önlenmesindeki başarısı, nanomalzemelerin kansere neden olan mikrobiyotayı ve bunların metabolitlerini ve kanser mikroçevresini değiştirebildiği için gerçekleşmektedir. Bundan dolayı nanomalzemeler kanseri yok etmek için yeni stratejiler olarak kullanılabilir. Ancak, bu yeni araştırma alanı, nanomalzemeler aracılığıyla kanseri yok etme sürecindeki tam mekanizmaları belirlemek için daha fazla in vivo klinik deney gerektirmektedir. Nanomalzemelerin, mikrobiyotanın, mikrobiyal metabolitlerin, kanser ve kanserle ilişkili mikroçevrelerin bağlantısını hayvanlarda ve insanlarda araştırmalıdır. Bu derlemede, mikrobiyota ve nanomalzemelerin kanser tedavisindeki rollerine, mikrobiyotanın ve metabolik müdahalelerin nanomalzemeler aracılığıyla rolüne odaklanılacaktır.

Nanotechnology Modulation of Gut Microbiota for Cancer Treatment

Review

ABSTRACT

Article History:

Received: 25.07.2024

Accepted: 29.10.2024

Published online:

31.12.2024

Keywords:

Nanotechnology

Microbiota

Cancer

Nanomedicine

Microbiota refers to the totality of microorganisms living in a person's body or in a specific environment. The gastrointestinal microbiota is considered a fundamental component of the human body. Intestinal microbiota can increase the effectiveness of anticancer treatments and play a role in the prevention of cancer. Changes in the intestinal microbiota or microbiome play important roles in diseases, especially cancer. Traditional microbiome treatments are also effective in cancer treatments in some cases. However, problems such as the side effects of these treatments on the symbiotic microbiome and the reliability of these treatments necessitate the development of new technological developments that intersect with the cancer microbiota. Nanostructures have begun to be used in cancer treatments today. The success of nanomaterials in the prevention of cancer occurs because nanomaterials can change the cancer-causing microbiota and their metabolites and the cancer microenvironment. Therefore, nanomaterials can be used as new strategies to eliminate cancer. However, this new field of research requires further in vivo clinical trials to determine the exact mechanisms involved in the process of cancer eradication via nanomaterials. The link between nanomaterials, microbiota, microbial metabolites, cancer and cancer-associated microenvironments should be investigated in animals and humans. This review will focus on the roles of microbiota and nanomaterials in cancer treatment, the role of microbiota and metabolic interventions via nanomaterials.

E-ISSN: 2979-9198

To Cite: Dolgun, T., Tekpak, S., & Ihlamur, M. (2024). Kanser tedavisi için bağırsak mikrobiyotasının nanoteknoloji modülasyonu. *Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2(2), 90-104.



1. GİRİŞ

Kanser gelişmekte olan ülkelerde başlıca ölüm nedenidir. Kanser, bir organizmadaki hücrelerin kontrolsüz bölünmesi, çoğalması ve birikmesi ile oluşan genetik ve çevresel koşulların etkisi altında olan multifaktöriyel bir hastalıktır (Zengin ve ark., 2022). Kanser, hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve yayılması sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Dünya genelinde ve ülkemizde kalp hastalığından sonra ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Kanser, hücrelerin bölünmesi, çoğalması ve kontrolü genlerin etkisi altında olduğu için genlerle ilişkili bir hastalıktır. Genlerde meydana gelen bir hasardan dolayı DNA tamir sistemleri genin işlevlerini yeniden kazandırmaya çalışmaktadır. Ancak her zaman başarı sağlanamayabilmektedir (Ihlamur ve ark., 2024a; Ihlamur ve ark., 2024b). Kanser tedavisindeki terapötik ilerlemelere rağmen, kemoterapötik ajanlara karşı direnç, kanser tedavisinin ayırt edici özelliği olmaya devam etmektedir. Kemoterapötik direnç, kanser hastalarında kötüleşmenin, metastazın ve hayatta kalma oranlarının azalmasının ana nedenidir. Yakın zamanda yapılan bir araştırma, mikrobiyotanın kemoterapötik araçların toksisitesinde, metabolizmasında ve etkinliğinde önemli bir rol oynadığını vurgulamaktadır (Algrafi ve ark., 2023).

Konak mikrobiyotası, gastrointestinal sistem, cilt, akciğerler, idrar yolu ve vajina gibi çeşitli anatomik bölgelerde yaşayan çeşitli mikrobiyal varlıkları içermektedir. Bunlar arasında, yaklaşık olarak 3×10^{13} bakteri hücresinden oluşan bağırsak mikrobiyotası, konak ile kommensal bir ilişki sürdürmektedir. Ancak, gastrik ekosistemin düzensizleşmesi, patojenik bakteri suşlarının (örneğin, antibiyotiklere dirençli *Enterococcus* ve *Clostridium difficile*) çoğalmasına neden olabilmektedir. Değişkenlik göstermesine rağmen, bağırsak mikrobiyotasının bileşimi bir birey içinde genellikle stabil kalmakta ve yaşam tarzı, genetik ve çevresel faktörler gibi etkenlerden etkilenmektedir. Gelişen kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının kanser oluşumunda rol oynadığını ve antikanser tedavilerin etkinliğini, toksisitesini ve etkinliğini artırabileceğini göstermektedir (Kelleci ve ark., 2023).

Eş zamanlı olarak, nanoteknoloji alanı hızla gelişmektedir ve nanomalzemeler, çeşitli endüstriyel işlemlerde, nanomedikal alanda, aşı geliştirmede, görüntüleme yöntemlerinde ve tüketici ürünlerinde kullanılmaktadır (Hamurci ve ark., 2024). Küresel nanoteknoloji pazarı, 2016'da 39,2 milyar dolarlık bir değere sahiptir ve bu rakamın 2021'de 90,5 milyar doları aşması beklenmektedir. Ancak, nanopartiküllerin insan bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri konusunda giderek artan endişeler bulunmaktadır. Çünkü bu partiküller deri teması, yutma ve solunum yoluyla vücuda girebilmektedir. Çalışmalar, nanomalzeme maruziyetinin farelerin ileumunda Firmicutes'in bolluğunu azalttığını ve gen ifadesini değiştirdiğini göstermektedir. Ancak bu maddelerin insan sağlığına, bağırsak mikrobiyotasına ve kanser tedavisindeki rolüne ilişkin sonuçların belirlenmesi için daha fazla araştırma gereklidir (Williams ve ark., 2015).

Bu derleme, bağırsak mikrobiyota nanomedikal tedavisi ve kanser tedavisi arasındaki etkileşimi, mikrobiyotanın nanomalzeme müdahalelerine metabolik yanıtlarını, mikrobiyal ilhamı inceleyen ve insanlar ve hayvanlar üzerinde nanomalzeme kullanımıyla ilişkili zorlukları belirleyen ve ayrıca kanser tedavisi ve kanserle ilişkili metabolik hastalıklarda bağırsak mikrobiyotası hedefli nanoteknolojinin mevcut durumunu ve gelecek perspektiflerini kapsamlı bir şekilde incelemektedir.

2. NANOTEKNOLOJİ

Nanoteknoloji, maddelerin nanometre (nm) ölçeğinde işlenmesi, düzenlenmesi ve kontrol edilmesini ifade etmektedir. Bir nanometre, metrenin milyarda biridir ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$). Bu teknoloji, genellikle 1-100 nanometre boyutlarındaki yapıların özelliklerini ve davranışlarını incelemek ve bu boyutlarda fonksiyonel malzemeler, cihazlar ve sistemler geliştirmekle ilgilenmekte, ticari kullanım dahil olmak üzere birçok alanda (sağlık, elektronik, gıda, enerji vb.) uygulanmaktadır. Bununla birlikte, nanoteknoloji, sadece yapıların düzenlenmesini değil, aynı zamanda bu yapıların fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerinin kontrol edilmesini ve kullanımını da kapsamaktadır. Nanoteknolojinin amaçları; nanometre ölçeğindeki yapıların detaylı analizi, nanometre boyutundaki yapıların fiziksel özelliklerinin kavranması, nanometre ölçeğindeki yapıların üretimi, nano hassasiyetli cihazların tasarlanması ve geliştirilmesi, nano ölçekli cihazların inşası ve iyileştirilmesi, nanoskopik ve makroskopik dünya arasındaki bağlantının kurulması için uygun yöntemlerin geliştirilmesidir (Silva, 2004).

Nanoyapıların çeşitli yüzey özellikleri, farklı uygulama alanlarında belirgin bir varlık göstermiştir. Bu özellikler arasında, mekanizmaların ve ekipmanların aşınmaya karşı korunmasına katkıda bulunan sertlik ve çizilmeye dayanıklılık gibi mekanik özellikler önemlidir. Ayrıca, anti-yapışkan, hidrofobik veya hidrofilik özellikler, kir tutmayan tekstil ürünleri ve kendini temizleyen seramik yüzeyler gibi ürünlerin geliştirilmesini mümkün kılmıştır. Nanoyapıların termal ve kimyasal özellikleri de önemli uygulamalar sunmaktadır. Isıya dayanıklılık ve yalıtkanlık gibi özellikler, paslanmaz mekanizmalar, türbinler, motorlar ve termal yalıtım malzemeleri gibi alanlarda kullanılmıştır. Sağlık sektöründe, biyoyumlu ve anti-infektif özellikler, biyoyumlu implantlar ve antibakteriyel tıbbi gereçler gibi ürünlerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır (Kelleci ve ark., 2024). Nanoyapıların manyetik, elektronik ve optik özellikleri de dikkate değerdir. Bu özellikler, transistorler, manyetik hassasiyetli sensörler, anti-yansıma camlar ve güneş pilleri gibi ürünlerin tasarımı ve üretiminde kullanılmıştır (Zdrojewicz ve ark., 2015).

3. BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

Mikrobiyota, bir insanın vücudunda veya belirli bir ortamda yaşayan mikroorganizmaların toplamını ifade etmektedir. Bu mikroorganizmalar arasında bakteriler, virüsler, mantarlar, protozoalar ve diğer mikroorganizmalar bulunabilmektedir. İnsan vücudu üzerinde özellikle dikkat çeken mikrobiyota bölgelerinden bir tanesi de bağırsak mikrobiyotasıdır. Bağırsak mikrobiyotası, bireyler arasında farklılık gösteren bir özelliğe sahiptir. Çünkü coğrafi köken, genetik yapı, doğum şekli, yaş, yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları, antibiyotik kullanımı ve geçirilen hastalıklar gibi bir dizi endojen ve ekzojen faktöre bağlı olarak değişim göstermektedir. Sindirim sisteminde bulunan trilyonlarca mikroorganizmayı kapsamakta ve bu mikroorganizmaların çeşitliliği büyük önem taşımaktadır. İnsanların sindirim sistemi mikrobiyotası, doğum anından itibaren gelişim göstermeye başlamaktadır (Thursby ve Juge, 2017).

Bağırsak, vücudumuzdaki ökaryotik hücrelerin sayısının 10-100 katı kadar olan, 100 milyondan fazla bakteriye ev sahipliği yapmaktadır. Bağırsaklarda 10^{14} (100 trilyon) mikroorganizma bulunmaktadır. Bu mikroorganizmalar insan genomundan 150 kat daha fazla gen içermektedir. Yıllar süren ortak gelişim sonucunda, insan vücudu ve bağırsak bakterileri arasında karşılıklı yarar sağlayan simbiyotik bir ilişki oluşturmaktadır. Bu simbiyotik ilişki, bağırsak mikrobiyotasının önemli bir bileşeni haline gelmektedir. Esas gastrointestinal mikrobiyotada 5 grup ve 1500'den fazla tür mikroorganizma bulunmaktadır. Bunlar; Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Cerrucomicrobia'dır. Bu bakteriler arasında, özellikle Bacteroidetes ve Firmicutes, bağırsak florasının baskın gruplarını oluşturmaktadır. Bu zengin mikrobiyotanın, insan sağlığı üzerinde önemli rolleri bulunmaktadır (Al Bander ve ark., 2020).

Mikrobiyotadaki bakteri sayısının ve içeriğinin değişmesi, dengesinin bozulmasına neden olmakta ve bu duruma disbiyoz adı verilmektedir. Bu durum sağlığı olumsuz yönde etkilemekte ve immün sistemin normal işleyişini engellemektedir. Disbiyoz ayrıca bağırsak geçirgenliğini değiştirerek hastalıklara yol açabilmektedir. Mikrobiyota, sağlık ve hastalık durumlarında önemli bir rol oynamaktadır. İntestinal mikrobiyotanın metabolik ve inflamatuvar hastalıklara yol açtığı 10 yıl önce bulunmuştur. İntestinal mikrobiyotanın, organ gelişimi, immün sistemin olgunlaşması ve enerji metabolizması gibi çeşitli biyolojik süreçleri etkilediği bilinmektedir. Önemli araştırmalar, bağırsak mikrobiyotasının metabolik fenotipleri modüle ettiğini, epitel gelişimini düzenlediğini ve doğuştan gelen bağırsaklığın üzerinde etkili olduğunu göstermiştir.

Bağırsak mikrobiyotası ile sinir sistemi arasındaki moleküler ilişki, sağlığı önemli ölçüde etkilemektedir. Hastalıklarla disbiyoz arasındaki ilişki ve bakteri kompozisyonundaki değişiklikler, mikrobiyotayı sağlığın geliştirilmesinde öncelikli bir hedef haline getirmektedir. Disbiyoz ve bağırsak geçirgenliğindeki bozulma, obezite, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom, kronik inflamasyon, anksiyete, depresyon, otizm, inflamatuvar bağırsak hastalığı, HIV, Hepatit B ve Hepatit C enfeksiyonu gibi bir dizi hastalığa yol açabilmektedir (Wang ve ark., 2017).



4. BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE KANSER

Bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin intestinal kanserle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. İnce bağırsaktaki mikrobiyota, intestinal epitel hücrelerin farklılaşması ve canlılığıyla ilişkili olduğundan, kanserin gelişmesine zemin hazırlayabilmektedir. Bu nedenle, bazı besinler ve kullanılan farmasötik ajanlar karsinogenezi başlatabilmektedir. Mikrobiyotası olmayan farelerde yapılan çalışmalar, kanserin gelişmediğini göstermiştir. Bağırsaktaki bakteriler tarafından üretilen bütirat, doğrudan makrofajları, T hücrelerini ve dentritik hücreleri uyarak kolonik inflamasyonu ve karsinogenezi baskılayan IL-10 üretimini artırmaktadır (Salman ve ark., 2015).

Tümörlerin ilerlemesi ve yayılması, inflamasyon ve antitümör immün yanıtlarla ilişkilidir. Kanser olgularının %15'inde, enfeksiyöz ajanlar veya enfeksiyon ilişkili inflamasyonla bir bağlantı vardır. Mikrobiyotanın disbiyozis ve intestinal bariyerin yıkımı, hematopoetik hücrelerle doğrudan temas ederek kanserojenizde inflamatuvar süreci başlatmaktadır. IL-18'in mukozal koruyucu etkisi vardır ve IL-18 üretimi olmayan farelerde disbiyoz sonucunda kimyasal uyarıcılarla kolon kanseri gelişebilmektedir. Bütirat, bir kısa zincirli yağ asidi (KZYA) olarak, intestinal sistemde diyet liflerinden bakteriler tarafından üretilmekte ve intestinal hücrelerdeki GPR109a ile IL-18 üretimini sağlamaktadır. Ayrıca, bütirat doğrudan makrofajları, T hücrelerini ve dentritik hücreleri uyarmaktadır. KZYA'lar, Treg hücrelerini uyarak kolonik inflamasyonu ve karsinogenezi baskılayan IL-10 üretimini artırmaktadır. IL-22, STAT3 aracılığıyla lamina propiada üretilmekte ve intestinal bariyeri bakteriyel etmenlere karşı korur ve antikarsinogeniktir. IL-18 ve IL-22 ekspresyonu engellenen hayvan modellerinde, bakteriyel endotoksinler karsinogenezi tetikleyebilmektedir (Hassan ve ark., 2014).

Kanser tedavisinin sonuçları, bağırsak mikrobiyotası ve mikrobiyom kompozisyonuyla yakından ilişkilidir. Kemoterapötik ilaçlar, bağırsak mikrobiyal dengesini bozarak çeşitli metabolik süreçleri etkileyebilmektedir. Aynı zamanda kemoterapiye eşlik eden antibiyotik kullanımı, mikrobiyotayı etkileyerek kanser immünoterapisinin etkinliğini azaltabilmektedir. Ek olarak, antibiyotikler ve bağırsak preparatları da mikrobiyomu etkileyerek cerrahi komplikasyon riskini artırabilmektedir. Mikrobiyotanın bozulması, aşırı inflamatuvar sitokin üretimiyle bağışıklık tepkisini etkileyebilmektedir. Son araştırmalar, TNF- α ve INF- β gibi sitokinlerin, sistemik bağışıklık sistemi ile mikroorganizmalara özgü metabolik yollar arasında önemli bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Prebiyotikler, probiyotikler, diyet değişiklikleri ve dışkı mikrobiyotası nakli gibi yaklaşımlar, mikrobiyotanın modülasyonuna yönelik güncel stratejilerdir. Ancak, bu yöntemler tümöre özgü değildir, tümör mikro ortamında etkili olmayabilir ve tümörle ilişkili bakterilerin tedavisinde kullanılamazlar. Bu nedenle, kanser tedavisini geliştirmek için mikrobiyota modülasyonuna yönelik yeni yöntemlerin, karmaşık bir mikro ortamda etkin olabilmesi için spesifik moleküler sinyal yollarına müdahale edebilme ve birincil tümörle etkili bir şekilde etkileşime girebilme yeteneğine sahip olması gerekmektedir. Bu ihtiyaçları karşılayabilmek için, küçük moleküller, bakteriler ve tümör organları arasındaki etkileşimi sağlayarak nanomateryaller ve moleküler ölçekte çalışan stratejiler geliştirilmelidir (Chuaypen ve ark., 2024).

5. KANSERİN TEŞHİS VE TEDAVİSİNDE NANOTEKNOLOJİ YAKLAŞIMLARI

5.1. Kanser Teşhisi ve Nanoteknoloji

Kanser, uzun bir süreç boyunca gelişen bir hastalıktır ve erken aşamalarda teşhis edilmesi tedavi sürecinde önemli avantajlar sağlamaktadır. Erken evrelerde müdahale edilebilirse, hücrelerin mutasyonlarının önlenmesi veya durdurulması, kanser gelişiminin engellenmesine yardımcı olabilmektedir (Hassan ve ark., 2014).

Geleneksel kanser teşhis yöntemlerinde, X-ışınları ve/veya bilgisayarlı tomografi (CT) taramalarıyla organlardaki büyümeler ve değişiklikler tespit edilmektedir. Şüpheli durumlarda ise biyopsi yapılmakta ve kanser teşhisi kesinleştirilmektedir. Ancak, bu yöntemler genellikle erken teşhisi sağlamakta yetersiz kalmaktadır. Çoğu durumda, tümörler yaklaşık 1 cm çapına veya yaklaşık 1 gram ağırlığa ulaştığında görüntülenebilmektedir. Bu durumda, kanserli hücre sayısı yaklaşık olarak 10^8 'dir. Kanser vakalarının üçte ikisi, vakalar ölümcül hale geldiğinde teşhis edilmiş olmaktadır (Wang, 2004).

Geleneksel teşhis yöntemlerinde karşılaşılan çeşitli sorunlar, bu yöntemlerin etkinliğini kısıtlamaktadır. Başlıca problemler arasında spektrum aralığının sınırlı olması, penetrasyon derinliğinin yetersiz olması,

hedef hücrelerin tam olarak odaklanamaması ve sinyal-gürültü oranının düşük olması bulunmaktadır (Ehdaie, 2007).

Nanoteknolojinin yardımıyla, tümörlerin erken dönemde teşhis edilmesi mümkün hale gelmektedir. Nanoyapıların tek bir tümör hücrelerine girebilme kabiliyeti, bu alandaki görüntüleme tekniklerinin sınırlarını artırmaktadır. Örneğin, mamografi ile meme kanserinin klinik teşhisinin konabilmesi için yaklaşık olarak 1.000.000 tümör hücrelerinin varlığı gerekmektedir. Ancak, nanoteknoloji kullanılarak, sadece 100'den az tümör hücrelerinin varlığında bile meme kanserinin teşhisi mümkün olabilmektedir (Singh, 2005).

Yapılan bir araştırmada, silis küreler içine kuantum noktalar ve demir oksit nanokristalleri yerleştirilerek, bu yapılar görüntülemede kullanılmıştır. Bu yapılar, içerdikleri demir oksit nanokristalleri sayesinde belirli hücrelere odaklanmayı sağlamış, kuantum noktaları ise yüksek görüntü kalitesi sunmuştur. Bu çalışma, demir oksit nanokristalleri ve kuantum noktalardan oluşan bir bileşimin en iyi görüntüleme kalitesini elde etmede kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Erken kanser teşhisi için, kansere özgü biyomoleküllerle biyokonjugasyon oluşturabilen nanoyapılar da kullanılmaktadır. Bu nanoyapılar, biyomoleküllerle birleştiklerinde çeşitli fiziksel özelliklerde değişiklikler göstermektedir. Bu değişiklikler, optik, mekanik ve elektriksel yöntemlerle tespit edilerek ilgili biyomolekülün varlığı veya miktarı hakkında bilgi sağlanabilmektedir (Sathe ve ark., 2006).

5.2. Kanser Tedavisi ve Nanoteknoloji

Nanoteknoloji, hedefe odaklı ilaç dağıtımı konusunda önemli ilerlemeler sağlamıştır. Bu sayede, ilaçların kanser hücrelerindeki hücre içi konsantrasyonları artırılabilen ve sağlıklı hücrelere olan toksik etkileri en aza indirilebilmektedir.

Aptamerler, belirli hedef moleküllere bağlanabilen DNA veya RNA oligonükleotidleridir. Özellikleri bakımından hedefe yönelik tedavide kullanılmaları mümkündür. İmmünojenik olmamaları, dolaşım sisteminde uzun süre stabil kalmaları ve boyutlarının hedef molekülün tüm yüzeyiyle çarpışmaması gibi avantajlara sahiptirler (Jin ve ark., 2020). 2006 yılında yapılan bir çalışmada, farelerde LNCaP prostat epitel hücreleri kullanılarak prostat kanseri hücreleri indüklenmiş ve kanser gelişimi 21 gün boyunca izlenmiştir. Nanoparçacık-aptamer kapsüllü docetaxel kullanımının tümör hacmini 300 mm³'ten 120 mm³'e düşürdüğü gözlemlenmiştir. Hedefe yönelik tedavi uygulanmayan docetaxel nanoparçacık tedavisi, tümör kütlelerinin azalmasında hedefe yönelik tedavi uygulanmış gruba kıyasla başarılı olamamıştır. Ayrıca, hedefe yönelik tedavi uygulanarak, sağlıklı hücreler üzerindeki yan etkiler en aza indirilmiştir (Farokhzad ve ark., 2006).

P-glikoprotein, birçok ilacın taşınmasını gerçekleştiren ATP bağımlı transmembran proteindir. Kanser hücrelerinde ekspres olması ve çoklu ilaç direnci (MDR) durumuna yol açması yanı sıra, normal dokularda da bulunmaktadır. Kanser tedavisinde kullanılan immüno-supresanlar, günlük alınan gıda bileşenleri ve çevresel olarak maruz kalınan kimyasal maddeler P-glikoprotein substratı, aktivatörü veya inhibitörü olabilmektedir. Nanoteknolojik yöntemlerle hedefe yönelik tedavi uygulandığında P-glikoprotein salınımı devre dışı bırakılabilmekte ve bu da kemoterapide karşılaşılan MDR sorununu kısıtlamaktadır. Belirli bir dalga boyundaki radyasyonu absorbe edip ısınacak nanoyapılar üretilebilmektedir. Bu nanoyapılar kanserli hücrelere girdiğinde uygun dalga boyundaki radyasyona maruz bırakılırsa içinde bulunduğu kanser hücrelerini hedef olarak etkili bir şekilde yakabilmektedir. Bu yöntem, radyoterapinin alternatifi olarak uygulanabilmektedir (Jin ve ark., 2020).

5.3. Kanser Teşhis ve Tedavisinde Kullanılan Nanoteknolojik Araçlar

Kanser teşhis ve tedavisinde kullanılan nanoteknoloji ile üretilen araçları beş ana grupta incelenmektedir.

Nano-cantilever, litografik yöntemler kullanılarak yarı iletken malzemeler ile üretilen nanoyapıdır. NanoShell (NS), kanser teşhis ve tedavisi için geliştirilmiş nano yapılarıdır. NS'ler, merkezinde silisyum çekirdek bulunan ve üzeri altın tabaka ile kaplı küreciklerdir. Quantum Dot (QD), Cadmium Selenide, Cadmium Telluride veya Indium Phosphide gibi yarı iletkenlerden yapılan 2-10 nm çapında



nanokristallerdir. Tanıda, görüntüleme ve tedavide floresan prob olarak kullanılmakta ve organik floresan proteinlere göre eşsiz optik ve elektrik özelliklere sahiptir olmaktadır. Nanowire (NW), elektriksel olarak moleküler birleşmelerin algılanmasına olanak tanınmaktadır. Metal, yarı iletken veya polimer yapılarında oluşturulabilmektedir. Antikor veya oligonükleotidler ile işlevselleştirilerek tümör biomarker proteinlerinin tespitinde kullanılabilir. Dendrimer, molekül taşımak için geliştirilen küresel nano yapılarıdır. İlaç taşıyıcısı olarak kullanılan dendrimerler genellikle 10-100 nm çapındadır. Yüzeylerindeki çoklu fonksiyonel gruplar, dendrimerleri hedefe yönelik ilaç taşıma işlemlerinde ideal kılmaktadır. Dendrimerlerin yüzeylerine uygun ligandlar (bağlayıcılar) yerleştirilerek, kanserli hücrelerle birleşmeleri sağlanabilmektedir. İç boşluklarına anti- kanser ilaçlar yerleştirilerek, sağlıklı hücreler zarar görmeden kanserli hücrelerin yok edilmesi mümkün olabilmektedir. Ayrıca, dendrimerlere kanser hücreleri öldüğünde tepki veren moleküller eklenerek tedavinin etkinliği hakkında bilgi elde edilebilmektedir (Williams ve ark., 2015).

6. NANOTEKNOLOJİNİN BAĞIRSAK MİKROBİYOTASINI MODÜLE ETMEDEKİ ROLÜ

İlk nesil nanoteknolojiler, damar sistemi içinde gezinme, opsonizasyonu önleme, tümör birikimi ve kapsüllenmiş ilaç salınımını kontrol etme yetenekleriyle klinik kullanım için onaylanmıştır. İkinci nesil nanomateryaller, önceki teknolojilerin avantajlarını geliştirerek doku hedefleme, kombinasyon dağıtımı ve uyarılara yanıt verme gibi özellikler ekleyerek klinik araştırmalarda incelenmektedir. Bu gelişmelerle birlikte, üçüncü nesil nanomateryaller artık bağışıklık sistemini modüle edebilme, biyolojik engelleri aşabilme ve hatta "kendini tanıma" yeteneğine sahip olabilmektedir. Bu nanomateryallerin belirli mikroorganizmaları hedefleyebilen, enflamasyona yol açabilen, mukus yoluyla nüfuz edebilen ve sistemik dolaşıma taşınabilen örnekleri mevcuttur. Bu nedenle, mevcut nanomateryal tabanlı stratejilerin farklı türde tedaviler geliştirmek için kullanılabilmesine inanılmaktadır. Nanopartiküller, bağirsak mikrobiyomu-tümör mikroçevresine müdahale etmenin yanı sıra, distal tümörlerde kalan göç eden hücreler ve bunların metabolitlerini hedefleme yeteneğine sahiptir (Al-Attabi ve ark., 2023; Chuaypen ve ark., 2024).

6.1. Nanomalzemeler Kullanılarak Mikrobiyom Metabolitlerinin Manipülasyonu

Kanser tedavisi, mikrobiyota, metabolitleri ve bağirsak-konakçı arayüzündeki veya metastatik tümörlerdeki bağışıklık tepkisi arasındaki etkileşimlerden etkilenebilmektedir. Örneğin, anaerobik bakterilerin ürettiği kısa zincirli yağ asitleri (örneğin bütirat), p21 genini düzenleyerek tümör baskılayıcı etkilere sahip olabilirken, bazı toksinler doğrudan DNA hasarına neden olarak tümör yanıtlarını etkileyebilmektedir. Lipopolisakkarit gibi bazı moleküller ise sonradan inflamasyonu artırabilmekte, immün yanıtları değiştirebilmekte ve sistemik immünoterapilerin etkinliğini azaltabilmektedir (Ramos ve ark., 2022). Bu bakteriyel metabolitlerin kansere katkıda bulunduğu mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Bu nanomateryaller, sindirim sistemi, dolaşım sistemi ve primer ve metastatik tümörlerde bulunan bakteriler tarafından üretilen toksinler, kanserojenler ve immünosüpresif bileşikler gibi maddelerle etkileşime girebilmektedir. Bu bakteriyel metabolitleri doğrudan inhibe eden, bağlayan veya etkisiz hale getiren nanomateryaller, mikrobiyal ürünlerin manipülasyonu için ilgi çekici adaylar olarak kabul edilebilmektedir. Yerleşik deaktivasyon ajanlarına sahip nanomateryaller başka bir seçenek olabilmektedir. Bu deaktive edici kimyasalların nanoteknolojiler aracılığıyla memeli hücrelerine dâhil edildiği yöntemler araştırılmıştır. Tümör mikroçevresinde veya mikrobiyomda salgılanan bakteriyel ürünlerle etkileşime girdiğinde nanoteknolojiler, bakteriyel metabolitleri etkisiz hale getirmenin yanı sıra kemoterapötik ilaçları da serbest bırakacak şekilde tasarlanabilmektedir (Krieghoff-Henning ve ark., 2017; Al-Attabi ve ark., 2023).

6.2. Nanomalzemeler Kullanılarak Mikrobiyom Manipülasyonu

Bazı bakteriler ve mikrobiyom elemanları, kanserin başlangıcında ve ilerlemesinde kritik roller oynayabilmektedir. Kansere karşı korunma veya tedavi amacıyla mikrobiyom kompozisyonunu değiştirmek için yaygın stratejiler, yararlı bakteri türlerinin eklenmesi, kansere neden olan bakteri türlerinin ortadan kaldırılması veya yararlı anti-kanser bakteri türlerinin çoğalmasının teşvik edilmesidir (Yang ve ark., 2024).

Antibiyotikler yaygın olarak mikroorganizmaları öldürmek ve mikrobiyomu değiştirmek için kullanılsa da bu ilaçların aşırı kullanımı antimikrobiyal direnç yol açabilmekte, komensal mikrobiyomda önemli değişikliklere ve disbiyozun başlamasına neden olabilmektedir. Bu da immünoterapinin etkinliğini azaltabilir ve iltihaplanmaya yol açabilmektedir. Antibiyotikler, kanser tedavisinde kullanıldığı gibi nanomateryallerin kullanımına da yön verebilmekte ve bu nanomateryaller genellikle doğal antimikrobiyal aktiviteye sahip inorganik nanopartiküllerdir. Bu nanopartiküller, özellikle reaktif oksijen türlerinin oluşumu yoluyla kansere neden olan bakterileri yok etmek için kullanılmaktadır. Ancak, çoğu antimikrobiyal nanoteknoloji geniş spektrumlu olduğundan, spesifik bir bakteri türünü hedefleme konusunda sınırlıdır (Al-Attabi ve ark., 2023).

6.3. Mikroorganizma Bazlı Biyomimetik Nanomalzemeler

Bakteriler, karmaşık ortamlarda hareket edebilme ve biyolojik bariyerlerle etkileşime girebilme yeteneğine sahiptirler. Bu da birçok sentetik nano/mikro ölçekli sistemden farklıdır. Örneğin, bazı bakteriler aktif olarak kimyasallara doğru hareket edebilmekte veya biyolojik bariyerleri aşabilmektedir (Zegadło ve ark., 2023). Tümörlerin hipoksik bölgelerine intravenöz olarak enjekte edilen bakterilerin toplanması ve daha sonra bu bakterilerin tümör bölgesinde kolonizasyonu, iyi tanımlanmış bir olgudur. Nanopartiküllerin tümörlere ve diğer dokulara taşınmasını artırmak için bakterilere yapışma veya birleşme yolları çeşitli şekillerde tarif edilmiştir. Bilim insanları, ilaçların ağız yoluyla daha iyi dağıtılmasını sağlamak için bakterilerin doğal fizyolojilerini kullanarak yeni stratejiler geliştirmişlerdir (Ye ve ark., 2021). Örnek olarak, sağlığa faydalı bir bakteri olan *Bacillus coagulans*, kanser hücrelerini öldürebilecekleri kolona yönlendirilmek üzere nanopartiküller üretmek için kullanılmıştır. *B. coagulans* sporları, zorlu koşullarda hayatta kalabilmelerini sağlayan hidrofobik bir protein kaplamayla korunmaktadır. Sporların, mide asitleri gibi zorlu koşullarda hayatta kalmasına olanak tanıyan bu hidrofobik kaplama, hidrofilik hale getirilebilirse sporların kendiliğinden birleşerek kendi nanoparçacıklarını oluşturabileceği düşünülmektedir. *B. coagulans* sporlarının yüzeyi, epitelyal taşınmayı artırmak için deoksikolik asit veya mukoadezyonu kolaylaştırmak için hyaluronik asit gibi maddelerle modifiye edilmiştir. Daha sonra, doksorubisin ve sorafenib gibi ilaçlar, spor- deoksikolik asit veya spor-hyaluronik asit komplekslerine pasif olarak adsorbe edilmiştir (Suzuki ve ark., 2023). Başka bir örnek olarak, araştırmacılar *Salmonella typhimurium*'u genetik olarak değiştirerek biyotin ekspresyonu sağlamış ve streptavidin konjuge yapıları için bağlanma bölgeleri olarak görev yapacak şekilde düzenlemişlerdir. Bu yaklaşımın, göğüs tümör hücrelerine biyolojik ve kemotaktik hedefleme sağlayabileceği bildirilmiştir (Al-Attabi ve ark., 2023).

6.4. Mikrobiyota Hedefli Nanomalzemeler

Son yıllarda nanomalzemeler kanser tedavilerinde kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. İlk nesil nanomalzemeler tıbbi uygulamalar için onaylanmıştır ve vaskülere girebilmekte hidrofilik kaplamaları sayesinde opsonizasyondan kaçabilmektedir. Tümör yerine toplanarak penetrasyon ve tutulum süresini artırabilmekte ve kapsüllenmiş ilaç salınımını kontrol edebilmektedir. İkinci nesil nanomalzemeler halihazırda devam eden klinik deneylerde incelenmektedir ve ileri işlevlerini artırmak için geliştirilmektedir. Mevcut nanomalzemelerin daha da iyileştirilmesi, kendini tanıma, biyolojik engel penetrasyonu ve bağışıklık sistemi modülasyonu gibi gelişmiş işlevlere sahip üçüncü nesil nanomalzemelerin geliştirilmesine yol açmıştır. Yüzey modifikasyonları, kapsülleme/kontrollü salınım yaklaşımları ve fiziksel özellik modifikasyonları gibi mevcut nanomalzeme araçları, nanomalzemelerin gelişmiş geliştirilmesini mümkün kılmıştır. Var olan nanomalzeme araç seti, sıklıkla bilinmeyen bir alan olan mikrobiyota temelli kanser müdahaleleri için önerilen nanomalzeme tabanlı bir sistem geliştirmiştir (Chehelgerdi ve ark., 2023). Örneğin, bakır nanopartikülleri (CuNPs), *Euodynerus crypticus* (*E. crypticus*) vücut dokusunda önemli ölçüde biriktiğini ve bağırsak mikrobiyota bileşimini ve çeşitliliğini değiştirdiğini, özellikle bakteri türleri üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. CuNPs ayrıca, *E. crypticus* bağırsaklarında antibiyotik direnci genlerinin çeşitliliğini ve zenginleşmesini önemli ölçüde azaltmıştır (Ma ve ark., 2019). Nanomalzemeler son zamanlarda gıda işleme süreçlerinde raf ömrünü uzatmak ve gıda görünümünü iyileştirmek için yaygın bileşenler haline gelmiştir (Singh ve ark., 2023). Deniz istiridyeleri *Mytilus galloprovincialis* (*M. galloprovincialis*) oldukça çeşitli bir mikrobiyotaya sahiptir ve zorlu koşullar altında mikrobiyota çeşitliliğinin değiştirilmesi, olumsuz bir sağlık durumu ve çeşitli hastalıklara duyarlılığa bağlanmıştır. Örneğin, *M. galloprovincialis*'i titanyum nanopartiküllere (TiO₂NPs) maruz bırakmak, azaltılmış *Shewanella*, *Vibrio* ve *Kistimonas* çeşitlilikleri ve artırılmış

Stenotrophomonas çeşitlilikleri de dahil olmak üzere çeşitli mikrobiyal cinslerin bolluğunu etkilemektedir (Riaz Rajoka ve ark., 2021).

6.5. Mikrobiyotayı Modüle Eden Nanomateryaller

Belirli bir anatomik bölgedeki bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu, sağlıklı bireylerde genellikle filogenetik olarak korunmuştur. İnsan Mikrobiyom Projesi'nden (2012) gelen kapsamlı kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının ve bireysel bakteri türlerinin kanserin başlamasında oynadığı hayati rolleri vurgulamaktadır. Dolayısıyla, dengeli bir mikrobiyotanın korunmasının kanser yönetimine önemli ölçüde katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (Bhatt ve ark., 2017). Antibiyotikler sıklıkla patojen mikroorganizmaları ortadan kaldırmak ve bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu modüle etmek için kullanılmaktadır. Ancak, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı, antibiyotik direncinin ortaya çıkması, mikrobiyota kompozisyonunda derin değişiklikler, artmış mikrobiyota disbiyozu ve immunoterapötik müdahalelerin azalan etkinliği ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum, kanser gelişimi için doğrudan sonuçlar doğurmaktadır (Shah ve ark., 2021). Konak bağırsak mikroorganizmaları, diyet lifleriyle birlikte, koloni inflamasyonu ve kolon kanseri gelişimini henüz tam olarak açıklanmamış mekanizmalar aracılığıyla hafifletmektedir. Özellikle, kolonda bakteri metabolizmasının bir fermantasyon ürünü olan bütirat, bu süreçlerde rol oynamaktadır. Kolonda bulunan Niacr1 geni tarafından kodlanan GPR109A, bütirat için bir reseptör olarak hizmet etmekte ve kanser tedavisinde rol oynamaktadır (Thangaraju ve ark., 2009). Konakçıyı kansere karşı korumak için mikrobiyota kompozisyonunu değiştirmek için çeşitli yenilikçi stratejiler keşfedilmiştir. Bu stratejiler, kommensal bakterilerin modülasyonunu, onkogenik bakteri suşlarının eradikasyonunu ve özellikle bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri üretebilen anti-kanser bakteri türlerinin proliferasyonunu kolaylaştırmayı içermektedir (Zhao ve ark., 2023).

Kanser oluşumuna neden olan bakteri türlerinin kapsülleme ve yok edilmesinde birçok nanomateryal kullanılmıştır. Ayrıca, optimize edilmiş nanomateryallerin dikkatli uygulanması, belirsiz mikrobiyal türlerin rollerini ve yararlı bakteriyel metabolitlerin üretimini aydınlatmada umut vaat etmektedir. Örneğin, güçlü antimikrobiyal aktivite sergileyen nanomateryaller, reaktif oksijen türlerinin oluşumu aracılığıyla kanserle ilişkili bakterilerin yok edilmesinde kullanılmıştır. Bununla birlikte, bu antimikrobiyal nanomateryaller belirli bakteri türlerini hedeflemek üzere özel olarak tasarlanmamıştır. Bunun yerine, geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlar olarak işlev görmektedir. Dolayısıyla, geniş spektrumlu antibiyotikler tarafından yok edilen faydalı mikrobiyal türlerin artırılması için, antimikrobiyal nanomateryallerin belirli bakteri suşlarına hedefli teslimatı gerekebilir, özellikle de *H. pylori* gibi gastrointestinal kanserlerle ilişkilendirilenlerdir. Ayrıca, nanomateryaller, belirli bakteri gruplarının aktivitesini uyarması yeteneğine sahip prebiyotiklerin taşıyıcısı olarak görev yapabilmektedir. Örneğin, curcumin ve inulin içeren nanopartiküller, duodenumda çift fonksiyon sergileyebilmekte curcuminin önemli bir kısmının salınmasının ardından, inulin prebiyotik özellikleri gelecekteki kanser tedavisinde önemli bir rol oynayabilmektedir. Ayrıca, nanomateryaller, nanomateryal ve prebiyotikleri içeren komplekslerin teslimatını kolaylaştırarak, tanınmış antikanser özelliklere sahip yararlı bakterilerin metabolizmasını düzenleyebilmektedir. Bu tür kompleksler, gastrointestinal sistemde belirli mikrobiyal türlere hedeflenmiş prebiyotik taşıma için yenilikçi bir strateji sunmakta ve uyarıcıya duyarlı mekanizmaları veya belirli mikrobiyal türleri hedefleyen tasarlanmıştır (Riaz Rajoka ve ark., 2021).

6.6. Mikrobiyota Metabolit Hedefli Nanomateryaller

Kısa zincirli yağ asitleri, asetat, propionat ve laktik asit gibi, gastrointestinal sistemdeki liflerin fermantasyonu sonucunda ortaya çıkan önemli metabolitlerdir. Kitin bazlı nanomateryallerin oral uygulaması, bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda değişikliklere neden olmuş ve asil-karnitinlerin ve yağ asitlerinin metabolizmasını etkileyerek, özellikle *Bacteroides* gibi bağırsak mikrobiyota türlerinin popülasyon dinamiklerini etkilemiştir. Bu da bağırsak mikrobiyotasının işlevsel yönlerini değiştirmiştir. Bir çalışmanın bulguları, grafen oksit nanomateryallerinin takviyesinin hidrojenaz aktivitesini artırdığını ve *Proteobacteria*, *Bacilli*, *Clostridia* ve *Firmicutes* gibi çeşitli bakteri taksonlarının popülasyonlarını kontrol grubuna kıyasla değiştirdiğini göstermiştir.

Tavuklarda selenyum bazlı nanomateryallerin takviyesi, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium* ve bütirik asit gibi kısa zincirli yağ asitlerinin bolluğunu artırarak çeşitli fizyolojik fonksiyonların geliştirilmesi ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, fare modellerinde çinko bazlı nanomateryallerin uygulanması, tedavi grubunun dışkı örneklerinde *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Clostridia* ve kısa zincirli yağ asitlerinin popülasyonunu artırdığını kontrol grubuna kıyasla göstermiştir. Ayrıca, artan kısa zincirli yağ asitleri düzeylerinin, kontrol grubuna kıyasla artmış anti-enflamatuar aktiviteyle ilişkilendirildiği belirlenmiştir. TiO_2 NPs'nin Sprague-Dawley sıçanlarına oral uygulanması, N-asetylhistamin, kaprolaktam ve gliserofosfokolin gibi bileşiklerin yanı sıra 4-metil-5-tiyazoletanol, L-histidin ve L-ornitin seviyelerinde azalmalar dahil olmak üzere yaklaşık 25 metabolitin konsantrasyonlarında dikkate değer değişikliklere neden olmuştur. Ayrıca, kontrol grubuna kıyasla aminoasil tRNA biosentezi yollarını zayıflatmıştır. Dahası, sıçanlara TiO_2 NPs'nin oral uygulanması, kontrol grubuna kıyasla 29 metabolit ve iki metabolik yolakta önemli değişikliklere yol açmıştır. Dolayısıyla, nanomateryaller bağırsak mikrobiyotasını ve metabolit profillerini modüle etme kapasitesine sahiptir. Mikrobiyal metabolit seviyelerindeki değişiklikler çeşitli fizyolojik durumlarla ilişkilidir. Bu da nanomateryallerin kanserle ilişkili bakteri ve metabolitlerin bolluğunu manipüle etme potansiyelini vurgulamakta ve bu da çeşitli kanser türleri için terapötik olanaklar sunmaktadır (Riaz Rajoka ve ark., 2021).

6.6.1. Probiyotik ve prebiyotik nanopartiküller

Nanoteknoloji, probiyotik ve prebiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasında daha etkili bir şekilde kullanılmasına olanak tanımaktadır. Bu, mikrobiyal dengenin yeniden sağlanmasını ve kanser gelişimini engellemeye yardımcı olabilmektedir. Probiyotikler, tüketildiğinde sağlık açısından faydalı olabilecek canlı bakterilerdir. Geleneksel kullanımlarının yanı sıra, probiyotiklerin kanser önlemedeki potansiyelleri üzerine araştırmalar yapılmaktadır. İn-vivo ve moleküler çalışmalar, probiyotiklerin özellikle kanserojen üreten mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkilere, antimutagenik özelliklere ve tümör farklılaşma süreçlerindeki değişikliklere sahip olduğunu göstermektedir. Prebiyotikler ise sindirilmeyen gıda bileşenleri olup, özellikle faydalı bakterilerin büyümesini teşvik etmektedir. Yapılan araştırmalar, prebiyotiklerin bağırsak mikrobiyotası tarafından fermentasyonu sonucu kısa zincirli yağ asitlerinin üretimine ve tümör hücrelerinde gen ekspresyonlarının değişmesine bağlı olarak karsinogeneze karşı koruyucu etkilere sahip olduğunu öne sürmektedir. Ayrıca, sinbiyotik adı verilen probiyotik ve prebiyotik kombinasyonunun, tek başına kullanıldıklarında gösterdikleri etkiden daha fazla karsinogenezi önlemede sinerjistik bir etki gösterdiği bulunmuştur (Liong, 2008).

Probiyotiklerin ve prebiyotiklerin sağlık üzerinde bir dizi olumlu etkisi bildirilmiştir. Probiyotikler arasında anti-inflamatuar, anti-alerjik, antimikrobiyal, immünomodülatör, anti-obezite, anti-diyabetik ve antikanser aktiviteleri gözlemlenmiştir. Prebiyotiklerin ise immünomodülatör, anti-kolesteremik, anti-obezite, kabızlık ve anti-diyabetik, antikanser ve antioksidan potansiyelleri rapor edilmiştir. Ayrıca, prebiyotikler probiyotik büyümeyi desteklemekte, diyabetik olmayan kronik hastalık riskini azaltmakta ve bakteriyosin üretimi yoluyla bağırsak sağlığını iyileştirmektedir. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, probiyotiklerin ve prebiyotiklerin nanoteknoloji biçimlerinin potansiyelini incelemiştir. Bu çalışmalar, probiyotiklerin ve prebiyotiklerin mikrobiyal ilaçlar olarak kabul edilebileceğini ve ağızdan alındığında bağırsakta işlevsel olmanın yanı sıra ilaç bazlı formülasyonlarda da terapötik etkiler sağlayabileceğini göstermektedir (Ashaolu, 2021).

Nanoprobiyotik ve nanoprebiyotik formülasyonları, etkili ilaç taşıyıcı sistemleri olarak işlev gören önemli araştırma alanlarıdır. Bu formülasyonlar, anti-kanser, anti-mikrobiyal, antioksidan ve fotokoruyucu özellikler sunmaktadır. Ancak, probiyotikler ve prebiyotiklerin nanoteknolojiyle ilişkili bilimsel araştırmaları sınırlıdır. Bu nedenle, gıda ve çevre güvenliği gibi önemli konular da göz önünde bulundurularak, yüklü aktif bileşenlerin biyoyararlanımını ve etkili ilaç dağıtım sistemlerini değerlendiren dinamik araştırmalar gereklidir (Dangi ve ark., 2023).

Günümüzde, gastrointestinal hedefleme alanında, nanoprobiyotiklerin ishal gibi gastrointestinal bozuklukların tedavisinde kullanılabileceği gözlemlenmektedir. Örneğin, ticari çikolatalardaki nanoparçacıkların miktarının belirlenmesi ve bebeklerin ishalini tedavi etmeye yönelik bir probiyotik formülasyonu üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi gibi çalışmalar, nanoprobiyotiklerin biyofilm oluşumu gibi yaygın probiyotik aktivitelerini sergilediğini ortaya koymuştur. Ayrıca, çikolatalardan

izole edilen titanyum dioksit nanopartiküllerinin, probiyotik formülasyonun büyümesini ve aktivitesini inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu çalışma, nanoprobiyotiklerin potansiyelini ve gastrointestinal kanalda titanyum dioksitin varlığındaki sınırlamalarını vurgulamaktadır.

Nanotıp teknolojisi, probiyotik ve prebiyotiklerin kullanımını içeren gastrointestinal sistem üzerinde çeşitli etkilere sahiptir. Bu nedenle, probiyotiklerin nanoprobiyotiklere dönüştürülmesi ve verilmesi için çeşitli teknikler sürekli olarak araştırılmaktadır. Örneğin, altın ve selenyum parçacıkları, nano katmanlar, nano boncuklar, nanoemülsiyonlar ve nanofiberler gibi çeşitli nanopartikül sistemleri, probiyotiklerin kapsülleme yöntemleri olarak incelenmektedir (Ashaolu, 2021).

Nanoprobiyotikler ve nanoprebiyotikler, ilaç ve gıda endüstrilerinde büyük umut vaat eden uygulamalara sahiptir ve bu da bilim camiasında önemli bir ilgi odağı olmalarını sağlamaktadır. Ancak, tasarlanmış herhangi bir nanopartikül veya malzemenin, mekanizmalarının ve sağlık sonuçlarının tam olarak anlaşılabilmesi, nanoteknolojinin gıda endüstrisinde daha fazla uygulanmasını geciktiren önemli bir faktördür. Bu nedenle, nanoprobiyotiklerin ve nanoprebiyotiklerin etkilerini ve güvenilirliğini daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Thursby ve Juge, 2017)

6.6.2. Nanopartikül tabanlı ilaç salım sistemleri

6.6.2.1. Gastrointestinal ilaç dağıtımı için antimikrobiyal nanosistemler –mikrobiyota üzerindeki etki

Nanoteknoloji, kanser tedavisinde kullanılan ilaçların bağırsak mikrobiyotasına hedeflenmiş bir şekilde teslim edilmesini sağlayabilmektedir. Bu, kanser hücrelerine doğrudan etki ederek tedavi etkinliğini artırabilmekte ve yan etkileri azaltabilmektedir. Nanopartiküller, ilaçların hedeflenmiş ve kontrollü bir şekilde salınımına olanak tanıyarak ilaç dağıtım sistemlerinin gelişiminde büyük umut vaat etmektedir. Bu, ilaç tedavilerinin etkinliğini artırma ve yan etkilerini azaltma potansiyeline sahiptir. İlaçların nanopartiküller içerisinde kapsüllemesi, onları bozulmadan korumakta, doğrudan hedef bölgeye ulaştırmakta ve kontrollü bir şekilde serbest bırakarak terapötik etkileri maksimum seviyeye çıkarmaktadır. Bu nanoteknolojik ilerlemeler, ilaç dağıtımında devrim yaratmış ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için büyük bir potansiyele sahip olmuştur. Sağlık profesyonelleri, nanopartiküllere dayalı ilaç dağıtım sistemlerini kullanarak artık ilaç salınımının dozajını ve zamanlamasını hassas bir şekilde kontrol edebilmekte, bu da daha kişiselleştirilmiş ve etkili tedavi planlarının oluşturulmasına olanak tanımaktadır (Elumalai ve ark., 2024).

İlaç hedeflemesi, bir ilacın farmakolojik etkilerinin, belirli fizyolojik bölgelere, organlara, dokulara veya hücrelere seçici bir şekilde iletilmesi olarak tanımlanır. Bu amaçla nanopartiküller, zayıf çözünen ilaçların çözünürlüğünü artırmak, ilaçların belirli bir bölgeye hedeflenmesini sağlamak ve ilaç biyoyararlanımını artırmak için hastalığın bulunduğu bölgeye doğrudan ilaç iletimi için kullanılabilir (Zdrojewicz ve ark., 2015).

İlaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılan nanoparçacıkların en az bir boyutu 100 nm'den küçük olmalıdır. Bu nanoparçacıklar, doğal veya sentetik polimerler, lipitler, metaller gibi farklı biyolojik olarak parçalanabilen malzemelerden oluşmaktadır. Nanoparçacıklar, büyük mikromoleküllere kıyasla daha etkili bir şekilde hücre içine alınabilmekte ve bu özellikleri sayesinde etkili taşıma ve dağıtım sistemleri olarak kullanılabilir. Terapötik uygulamalar için, ilaçlar ya parçacık matrisine entegre edilebilmekte ya da parçacık yüzeyine tutunabilmektedir. Bir ilaç hedefleme sistemi, biyolojik ortama giren bir ilacın kaderini kontrol edebilmelidir. Farklı bileşimlere ve biyolojik özelliklere sahip nanosistemler, ilaç ve gen taşıyıcı sistemlerdeki uygulamaları kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (Zdrojewicz ve ark., 2015).

Kontrollü ilaç dağıtım sistemleri (DDS), geleneksel DDS'nin karşılaştığı birçok dezavantajın üstesinden gelebilmektedir. Özellikle kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlar gibi spesifik olmayan şekilde dağıtılan ilaçlar hem sağlıklı hücrelere hem de kanser hücrelerine zarar verebilmekte bu da düşük etkililiğe ve yüksek toksisiteye yol açabilmektedir. Kontrollü DDS'ler, kemoterapötik ajanları tümör bölgesine yönlendirerek kanser hücrelerinde ilaç konsantrasyonunu artırabilmekte ve normal hücrelerde toksisiteyi azaltabilmektedir. Ayrıca, kontrollü DDS'ler ilaçları bozunmaya ve temizlenmeye karşı

korumaktadır. Yeni terapötik ajanların verilmesine yardımcı olmakta ve toksisitenin azaltılmasına yardımcı olabilmektedir (Dang ve Guan, 2020).

İnsülin ve belirli kemoterapi ajanları da dahil olmak üzere çeşitli ilaçların enjeksiyon yoluyla verilmesi sıklıkla gerekli olabilmektedir. Ancak, bu teslimat yöntemi, hastalar için artan karmaşıklık, yüksek maliyetler ve uzman tıbbi personel ve tesisler gerektirir gibi bir dizi dezavantajı beraberinde getirmektedir. Enfeksiyon yönetimi alanında, antibiyotikler enjeksiyon yoluyla veya oral olarak uygulanabilmektedir. Seçim, enfeksiyonun türü, yeri ve şiddeti ile ilacın kendisinin özellikleri gibi faktörlerden etkilenmektedir. Ancak ilerlemelere rağmen, dar emilim pencereleli ilaçlar da dahil olmak üzere, oral ilaç uygulaması hala çok arzulanmaktadır. Buna rağmen, antimikrobiyal ajanların oral uygulanması çeşitli yan etkilerle ilişkilidir ve hassas hedefleme eksikliği nedeniyle hem patojenik hem de yararlı mikrobiyotayı yok etmektedir. Nanoteknoloji, antimikrobiyal ajanların hassas hedefleme, kontrollü salınım ve stabilizasyonunu sağlayarak oral ilaç tedavisini geliştirmek için umut verici olanaklar sunmaktadır. Ayrıca, nanosistemler ilaç emilimini ve bulunurluğunu artırabilirken gastroretansiyonu da olumlu yönde etkileyebilmektedir.

Antimikrobiyal ajanların oral uygulamasını geliştirmek için çeşitli stratejiler kullanılabilir. Bunlar arasında nanopartiküller, lipid esaslı ilaç salım sistemleri, polimerik miseller, nano-ilac salım sistemleri, mikro-ilac salım sistemleri, hidrojeller, emülsiyonlar, katı dağılımlar ve gastroretentif ilaç salım sistemleri yer almaktadır. Çok sayıda nanosistem antimikrobiyal etkinlik göstermiş olmasına rağmen, belirli bakteriler için özel hedefleme mekanizmalarının geliştirilmesi halen devam eden bir zorluktur.

Gastrointestinal sistem, birçok nanomateryalin kasıtlı olarak yutulması, yiyecek kaplarından çözünme veya solunan partiküller aracılığıyla ikincil yutulma gibi yollarla birçok nanomateryalin girme açısından önemli bir yol olarak hizmet etmektedir. Bu nedenle, etkili tedavi için bu nanomateryallerin işleyiş mekanizmalarının, avantajlarının ve dezavantajlarının kapsamlı bir şekilde anlaşılması gerekmektedir. Ayrıca, sitotoksikite ve biyodistribüsyon değerlendirmeleri ile, nanoparçacıkların oral alınma ile ilişkili çeşitli yönler de şu anda incelenmektedir. Nanoparçacıkların, gastrointestinal sistem içindeki anaerobik mikrobiyot üzerindeki etkisi, terapötik müdahalelerin sonuçlarını önemli ölçüde etkilediği genel bir inanıştır. Kanıtlar, nanoparçacıkların mikrobiyot üzerinde tercihli zararlı etkiler sergilediğini göstermektedir. Ancak, normal mikrobiyotayı oluşturan mikroorganizmaların, nanoparçacık toksisitesini ve etkileşimlerini hedef bölgedeki konak hücrelerle modüle edebileceği öne sürülmektedir. Fonksiyonel nanoparçacıkların oral uygulaması rutin olmamakla birlikte, insan mikrobiyotasının nanoparçacıklara sıkça maruz kalması, katı yiyecek, su, kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinin yutulması yoluyla gerçekleşmektedir. Nanoparçacıklar, birçok kozmetik ve günlük bakım ürününde aktif bileşenler olarak sıkça kullanılmakta ve insan mikrobiyotası ile etkileşime girmektedir. Özellikle Ag, SiO₂, TiO₂ ve ZnO gibi nanoparçacıklar, gıda ürünlerinde ve birçok sağlık ürününde içerik olarak kullanıldıkları için oral alım için özellikle önemlidir. Fizikokimyasal özellikler, parçacık boyutu, yüzey alanı, parçacık sayısı, agregasyon/aglomerasyon durumu, yük ve yüzey kaplamaları gibi çeşitli faktörler, oral yolla verilen nanoparçacıkların biyolojik etkilerini ve işleyiş mekanizmalarını etkileyebileceği düşünülmektedir. Ayrıca, oksidan üretimi ve çözünme hızlarının, gastrointestinal sistem içinde nanoparçacık emilimini etkilediği gösterilmiştir. Bu nedenle bu mekanizmalar, gastrointestinal ilaç teslimi nanoparçacıklarının araştırılması sırasında dikkate alınmalıdır. Kesin olarak kanıtlanmamış olmasına rağmen, araştırmacılar, nanoparçacıkların gastrointestinal sistem bileşenleri üzerindeki etkilerinin ve işleyiş mekanizmalarının, yerleşik mikrobiyal türler, suşlar, diyet faktörleri, konaklama koşulları, dozlama zamanı, sirkadiyen ritim dalgalanmaları ve endojen mikrobiyotanın bileşimi gibi değişkenler nedeniyle farklılık gösterebileceğini ileri sürmektedir. Bu değişkenlerin, gastrointestinal hastalıkların, enfeksiyonlar dahil, tedavisinde fonksiyonel nanoparçacıkların etkinliğini etkilemesi beklenmektedir (Karavolos ve Holban, 2016).

7. SONUÇLAR

Kanser tedavisi için nanoteknoloji üzerinde çalışılmaktadır. Ancak dolaylı olarak antikanser hedeflerine ulaşmak için bağırsak mikrobiyotasının nanoteknoloji ile nasıl modüle edileceğine dair çok az araştırma mevcuttur. Son zamanlarda bazı araştırmacılar, patojen yapışmasını engellemek için *H. pylori* ile



rekabet edebilecek bakteriyel bir dış membran kaplı nanoparçacık üretmek için *H. pylori* membranı kullanılmıştır. Her ne kadar çalışma bu tür nanopartiküller tarafından patojen yapılmasının engellenmesinin kanser tedavisiyle ilgili olduğunu kesin olarak göstermese de bize hedef bakterilerin yapışmasını engellemek için hedef bakterilerle rekabet edebilecek spesifik nanopartiküller hazırlamak için hedef bakterilerin zarını kullanma fikri sağlamıştır ve bunların bolluğunu azaltarak anti kanser etkinliğini arttırmıştır. Mikroorganizmaların belirli bileşenleriyle antikanser, nanoformülasyonlarının hazırlanması da kanser tedavisi için umut verici bir araştırma yönüdür. Maya hücre duvarları, tümörlerdeki ve tümörü boşaltan lenf düğümlerindeki bağışıklık mikro ortamını yeniden şekillendirebilen ve böylece tümör büyümesini bastırabilen farklı boyutta nanoformülasyon oluşturmak için kullanılmıştır. Özellikle tümör boşaltan lenf düğümünde birikmenin üstünlüğü nedeniyle, nanoformülasyon küçük boyutunun neden olduğu T hücresi aracılı antikanser bağışıklık tepkisi büyük boyuttan daha güçlüdür.

Mikrobiyom araştırmalarındaki hızlı genişleme ve disbiyozu önlemeyi amaçlayan yenilikçi antimikrobiyal tedavilerin geliştirilmesi zorunluluğu, umut vadeden çeşitli girişimlerin ortaya çıkmasını hızlandırmıştır. Bu derleme, nanoteknoloji çerçevesinde biyoteknolojideki son gelişmeleri ve mikrobiyotayla etkileşimlerini vurgulamaktadır. Nano yapıdaki malzemeler, endüstriden tıbbaya kadar çeşitli alanlarda devrim yaratmaktadır. Ancak insan sağlığı üzerindeki etkileri tam olarak anlaşılmamış durumdadır. Gastrointestinal sistemdeki nanopartiküllerin ilgili mekanizmalarını ve etkilerini, gastrointestinal sistem bileşenleri üzerindeki etkilerini ve özellikle mikrobiyotaya ile etkileşimlerini belirlemek için kapsamlı bir araştırmanın gerekli olduğu açıktır. İlginç bir şekilde, son araştırmalar, insan mikrobiyotası bileşenleri ile nanopartiküller arasında belirgin ve karşılıklı etkileşimlerin olasılığını gösteren ikna edici yeni kanıtlar sunmaktadır. Kesin bir sonuç, gastrointestinal ortamı geçen herhangi bir nano yapıya, mikrobiyotayı etkileme ve disbiyozu tetikleme potansiyeline sahip olduğudur. Bu da konak sağlığını ve uygulanan nanoterapilerin sonuçlarını etkilemektedir. Bu anlayış, bilimsel olarak bu yolların açıklanmasının, gastrointestinal rahatsızlıklara yönelik yeni terapötik modalitelerin keşfini mümkün kılması açısından koordineli ve titiz yönlendirilmiş araştırma çabalarının gerekliliğini vurgulamaktadır.

Bağırsak mikrobiyotasındaki veya mikrobiyomdaki değişiklikler, kanser gibi insan hastalıklarında önemli roller oynamaktadır. Geleneksel mikrobiyom tedavileri bazı durumlarda kanser tedavilerinin iyileşmesine yol açmıştır. Ancak, bu tedavi yöntemlerinin simbiyotik mikrobiyoma yan etkileri ve bu tedavilerin güvenilirliği gibi sorunlar, özellikle kanser mikrobiyotası ile kesişen yeni teknolojik gelişmelere yol açmıştır. Bu nedenle, nanomalzemelerin kanser önlemedeki başarısı, nanomalzemelerin kansere neden olan mikrobiyom/mikrobiyotayı ve bunların metabolitlerini değiştirebileceği ve ayrıca kanser mikroçevresini değiştirebileceği fikrini doğurmuştur. Bu nedenle, nanomalzemeler kanseri yok etmek için yeni stratejiler olarak kullanılabilir. Ancak, bu yeni araştırma alanı, nanomalzemeler aracılığıyla kanseri yok etme sürecindeki tam mekanizmaları belirlemek için daha fazla in vivo klinik deney gerektirmektedir. İleriki çalışmalar, nanomalzemelerin, mikrobiyotanın, mikrobiyal metabolitlerin, kanser ve kanserle ilgili mikroçevrelerin bağlantısını hayvanlarda ve insanlarda araştırmalıdır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar çalışma konusunda çıkar çatışmasının olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti

Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Kaynaklar

- Al-Attabi, A., Thabit, S., Hanan, Z., Qasim Alasheqi, M., Al-Azzawi, A., Zabibah, R., & Fadhil, A. (2023). Modulating gut microbiota using nanotechnology to increase anticancer efficacy of the treatments. *Macromolecular Research*, 31. <https://doi.org/10.1007/s13233-023-00168-z>
- Al Bander, Z., Nitert, M. D., Mousa, A., & Naderpoor, N. (2020). The gut microbiota and inflammation: An overview. *Int J Environ Res Public Health*, 17(20). <https://doi.org/10.3390/ijerph17207618>

- Algrafi, A. S., Jamal, A. A., & Ismaeel, D. M. (2023). Microbiota as a new target in cancer pathogenesis and treatment. *Cureus*, 15(10), e47072. <https://doi.org/10.7759/cureus.47072>
- Ashaolu, T. J. (2021). Emerging applications of nanotechnologies to probiotics and prebiotics. *International Journal of Food Science & Technology*, 56. <https://doi.org/10.1111/ijfs.15020>
- Bhatt, A. P., Redinbo, M. R., & Bultman, S. J. (2017). The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA Cancer J Clin*, 67(4), 326-344. <https://doi.org/10.3322/caac.21398>
- Chehelgerdi, M., Chehelgerdi, M., Allela, O. Q. B., Pecho, R. D. C., Jayasankar, N., Rao, D. P., & Akhavan-Sigari, R. (2023). Progressing nanotechnology to improve targeted cancer treatment: overcoming hurdles in its clinical implementation. *Mol Cancer*, 22(1), 169. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01865-0>
- Chuaypen, N., Asumpinawong, A., Sawangsri, P., Khamjerm, J., Iadsee, N., Jinato, T., & Tangkijvanich, P. (2024). Gut microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease without type 2 diabetes: Stratified by body mass index. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3). <https://doi.org/10.3390/ijms25031807>
- Dang, Y., & Guan, J. (2020). Nanoparticle-based drug delivery systems for cancer therapy. *Smart Materials in Medicine*, 1, 10-19. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.smaim.2020.04.001>
- Dangi, P., Chaudhary, N., Chaudhary, V., Viridi, A. S., Kajla, P., Khanna, P., & Haque, S. (2023). Nanotechnology impacting probiotics and prebiotics: a paradigm shift in nutraceuticals technology. *Int J Food Microbiol*, 388, 110083. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2022.110083>
- Ehdaie, B. (2007). Application of nanotechnology in cancer research: review of progress in the National Cancer Institute's Alliance for Nanotechnology. *Int J Biol Sci*, 3(2), 108-110. <https://doi.org/10.7150/ijbs.3.108>
- Elumalai, K., Srinivasan, S., & Shanmugam, A. (2024). Review of the efficacy of nanoparticle-based drug delivery systems for cancer treatment. *Biomedical Technology*, 5, 109-122. <https://doi.org/10.1016/j.bmt.2023.09.001>
- Farokhzad, O. C., Cheng, J., Teply, B. A., Sherifi, I., Jon, S., Kantoff, P. W., & Langer, R. (2006). Targeted nanoparticle-aptamer bioconjugates for cancer chemotherapy in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(16), 6315-6320. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601755103>
- Hamurci, Y., Ihlamur, M., & Abamor, E.Ş. (2024). Mide kanserine karşı geliştirilen aşı formülasyonunun immünostimulan ve sitotoksik etkilerinin incelenmesi. *Balikesir Universitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 26(1): 293-304. <https://doi.org/10.25092/baunfbed.1179656>
- Hassan, M., Watari, H., AbuAlmaaty, A., Ohba, Y., & Sakuragi, N. (2014). Apoptosis and molecular targeting therapy in cancer. *Biomed Res Int*, 150845. <https://doi.org/10.1155/2014/150845>
- Ihlamur, M., Akgul, B., Zengin, Y., Korkut Ş, V., Kelleci, K., & Abamor, E. (2024). The mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer: Next-generation inhibitors and approaches. *Curr Mol Med*, 24(4), 478-494. <https://doi.org/10.2174/1566524023666230509161645>
- Ihlamur, M., Kelleci, K., Zengin, Y., Allahverdiyev, M. A., & Abamor, E. (2024). Applications of exosome vesicles in different cancer types as biomarkers. *Curr Mol Med*, 24(3), 281-297. <https://doi.org/10.2174/1566524023666230320120419>
- Jin, C., Wang, K., Oppong-Gyebi, A., & Hu, J. (2020). Application of nanotechnology in cancer diagnosis and therapy - a mini-review. *Int J Med Sci*, 17(18), 2964-2973. <https://doi.org/10.7150/ijms.49801>
- Karavolos, M., & Holban, A. (2016). Nanosized drug delivery systems in gastrointestinal targeting: Interactions with microbiota. *Pharmaceuticals (Basel)*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/ph9040062>
- Kelleci K., Allahverdiyev A., Bağırova M., Ihlamur M., Abamor E.Ş. (2024). Immunomodulatory activity of polycaprolactone nanoparticles with calcium phosphate salts against *Leishmania infantum* infection. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 14(8): 359-368.
- Kelleci, K., Allahverdiyev, A., Bağırova, M., Ihlamur, M., & Abamor, E. (2023). Particulate and non-particle adjuvants in Leishmaniasis vaccine designs: A review. *J Vector Borne Dis*, 60(2), 125-141. <https://doi.org/10.4103/0972-9062.361179>
- Krieghoff-Henning, E., Folkerts, J., Penzkofer, A., & Weg-Remers, S. (2017). Cancer – an overview. *Med Monatsschr Pharm*, 40(2), 48-54.

- Liong, M. T. (2008). Roles of probiotics and prebiotics in colon cancer prevention: Postulated mechanisms and in-vivo evidence. *Int J Mol Sci*, 9(5), 854-863. <https://doi.org/10.3390/ijms9050854>
- Ma, J., Chen, Q., O'Connor, P., & Sheng, G. (2019). Does soil CuO nanoparticles pollution alter the gut microbiota and resistome of *Enchytraeus crypticus*? *Environmental Pollution*, 256, 113463. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113463>
- Ramos, Meyers, G., Samouda, H., & Bohn, T. (2022). Short chain fatty acid metabolism in relation to gut microbiota and genetic variability. *Nutrients*, 14(24). <https://doi.org/10.3390/nu14245361>
- Riaz Rajoka, M. S., Mehwish, H. M., Xiong, Y., Song, X., Hussain, N., Zhu, Q., & He, Z. (2021). Gut microbiota targeted nanomedicine for cancer therapy: Challenges and future considerations. *Trends in Food Science & Technology*, 107, 240-251. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.10.036>
- Salman, T., Varol, U., Yildiz, I., Kucukzeybek, Y., & Alacacioglu, A. (2015). Microbiota ve Cancer. *Acta Oncologica Turcica*, 48, 73-78. <https://doi.org/10.5505/aot.2015.49368>
- Sathe, T. R., Agrawal, A., & Nie, S. (2006). Mesoporous silica beads embedded with semiconductor quantum dots and iron oxide nanocrystals: dual-function microcarriers for optical encoding and magnetic separation. *Anal Chem*, 78(16), 5627-5632. <https://doi.org/10.1021/ac0610309>
- Shah, T., Baloch, Z., Shah, Z., Cui, X., & Xia, X. (2021). The intestinal microbiota: Impacts of Antibiotics therapy, colonization resistance, and diseases. *Int J Mol Sci*, 22(12). <https://doi.org/10.3390/ijms22126597>
- Silva, G. A. (2004). Introduction to nanotechnology and its applications to medicine. *Surg Neurol*, 61(3), 216-220. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2003.09.036>
- Singh, K. K. (2005). Nanotechnology in cancer detection and treatment. *Technol Cancer Res Treat*, 4(6), 583. <https://doi.org/10.1177/153303460500400601>
- Singh, R., Dutt, S., Sharma, P., Sundramoorthy, A. K., Dubey, A., Singh, A., & Arya, S. (2023). Future of nanotechnology in food industry: challenges in processing, packaging, and food safety. *Glob Chall*, 7(4), 2200209. <https://doi.org/10.1002/gch2.202200209>
- Suzuki, H., Fujiwara, Y., Thongbhubate, K., Maeda, M., & Kanaori, K. (2023). Spore-forming lactic acid-producing bacterium *Bacillus coagulans* synthesizes and excretes spermidine into the extracellular space. *J Agric Food Chem*, 71(25), 9868-9876. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c02184>
- Thangaraju, M., Cresci, G. A., Liu, K., Ananth, S., Gnanaprakasam, J. P., Browning, D. D., Ganapathy, V. (2009). GPR109A is a G-protein-coupled receptor for the bacterial fermentation product butyrate and functions as a tumor suppressor in colon. *Cancer Res*, 69(7), 2826-2832. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-08-4466>
- Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*, 474(11), 1823-1836. <https://doi.org/10.1042/bcj20160510>
- Wang, B., Yao, M., Lv, L., Ling, Z., & Li, L. (2017). The human microbiota in health and disease. *Engineering*, 3(1), 71-82. <https://doi.org/10.1016/J.ENG.2017.01.008>
- Wang, L. (2004). Ultrasound-mediated biophotonic imaging: A Review of acousto-optical tomography and photo-acoustic tomography. *Disease markers*, 19, 123-138. <https://doi.org/10.1155/2004/478079>
- Williams, K., Milner, J., Boudreau, M. D., Gokulan, K., Cerniglia, C. E., & Khare, S. (2015). Effects of subchronic exposure of silver nanoparticles on intestinal microbiota and gut-associated immune responses in the ileum of Sprague-Dawley rats. *Nanotoxicology*, 9(3), 279-289. <https://doi.org/10.3109/17435390.2014.921346>
- Yang, L., Wang, Q., He, L., & Sun, X. (2024). The critical role of tumor microbiome in cancer immunotherapy. *Cancer Biol Ther*, 25(1), 2301801. <https://doi.org/10.1080/15384047.2024.2301801>
- Ye, Z., Liang, L., Lu, H., Shen, Y., Zhou, W., & Li, Y. (2021). Nanotechnology-employed bacteria-based delivery strategy for enhanced anticancer therapy. *Int J Nanomedicine*, 16, 8069-8086. <https://doi.org/10.2147/ijn.S329855>
- Zegadło, K., Gieroń, M., Żarnowiec, P., Durlík-Popińska, K., Kręcisz, B., Kaca, W., & Czerwonka, G. (2023). Bacterial motility and its role in skin and wound infections. *Int J Mol Sci*, 24(2). <https://doi.org/10.3390/ijms24021707>

- Zengin, Y., Ihlamur, M., & Başarı, H., (2022). Immunostimulant/cytotoxic effect of cardamom extract with adjuvant combination on breast cancer cell line. *Bayburt Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 5(2), 229-234.
- Zdrojewicz, Z., Waracki, M., Bugaj, B., Pypno, D., & Cabała, K. (2015). Medical applications of nanotechnology. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 69, 1196-1204. <https://doi.org/10.5604/17322693.1177169>
- Zhao, L. Y., Mei, J. X., Yu, G., Lei, L., Zhang, W. H., Liu, K., & Hu, J. K. (2023). Role of the gut microbiota in anticancer therapy: from molecular mechanisms to clinical applications. *Signal Transduct Target Ther*, 8(1), 201. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01406-7>