

Kansere Mikrobiyal Bakış: Postbiyotikler
Mert AŞİT¹, Hasan ERGENÇ^{*2}, Sinem UYSAL³¹Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 06790, Ankara, Türkiye²Yalova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, 77100, Yalova, Türkiye³Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 10200, Balıkesir, TürkiyeMert AŞİT, ORCID No: 0000-0003-2040-6924, Hasan ERGENÇ, ORCID No: 0000-0003-0519-0264,
Sinem UYSAL, ORCID No: 0009-0006-7279-8789**MAKALE BİLGİSİ****ÖZ**Geliş: 11.12.2024
Kabul: 28.01.2025**Anahtar Kelimeler**Gastrointestinal kanser,
Mikrobiyal yaşayabilirlik,
Oral kanser.*** Sorumlu Yazar**

dr.hasanergenc@hotmail.com

Dünya genelinde meydana gelen ölümlerin nedenleri arasında kanser ikinci sırada yer almaktadır. Gelişmekte olan tedavi yöntemleri ile kanser hastalarının prognozunda olumlu yönde ilerleme kat edilmiş olsa da vakaların büyük bir kısmında hala daha kötüdür. Antikanser tedavisine olan karmaşık yaklaşımlar araştırmacıları bu konuda da yeni yollar aramaya teşvik etmektedir. Bağırsak mikrobiyotası bu amaçla araştırılması gereken geniş alanlardan biridir. Mikrobiyotanın insan vücudunda önemli bir yeri vardır. Mikrobiyal kompozisyonun dengesizleşmesi sonucu meydana gelen disbiyotik türler mikrobiyal yolu etkileyerek bazı kanser türlerini tetikleyebilir. Probiyotikler, prebiyotikler, sinbiyotikler ve postbiyotikler bağırsak mikrobiyotasını etkileyerek mikrobiyota dengesinin yeniden sağlanmasına yardımcı olabilmektedir. Bağırsak mikrobiyomu için biyotik ailesinin bir üyesi olan postbiyotiklerin kullanımı son zamanlarda ilgi çekmektedir. Postbiyotikler konakçı sağlığına faydalı etkileri bulunan mikrobiyal metabolitlerdir. Postbiyotikler bazı kanser türlerini önleme veya tedavisine potansiyel olarak yardımcı olan antibakteriyel, antikanser ve antikanserojenik özelliklere sahiptir. Bu etkileri ile postbiyotikler kanser üzerinde oldukça önemlidir. Bu derleme postbiyotiklerin bazı kanser türleri üzerine etkilerini incelemek amacıyla yazılmıştır.

Microbial Perspective on Cancer: Postbiotics**ARTICLE INFO****ABSTRACT**Received : 11.12.2024
Accepted : 28.01.2025**Keywords**Gastrointestinal cancer,
Microbial viability, Oral
cancer.*** Corresponding Author**

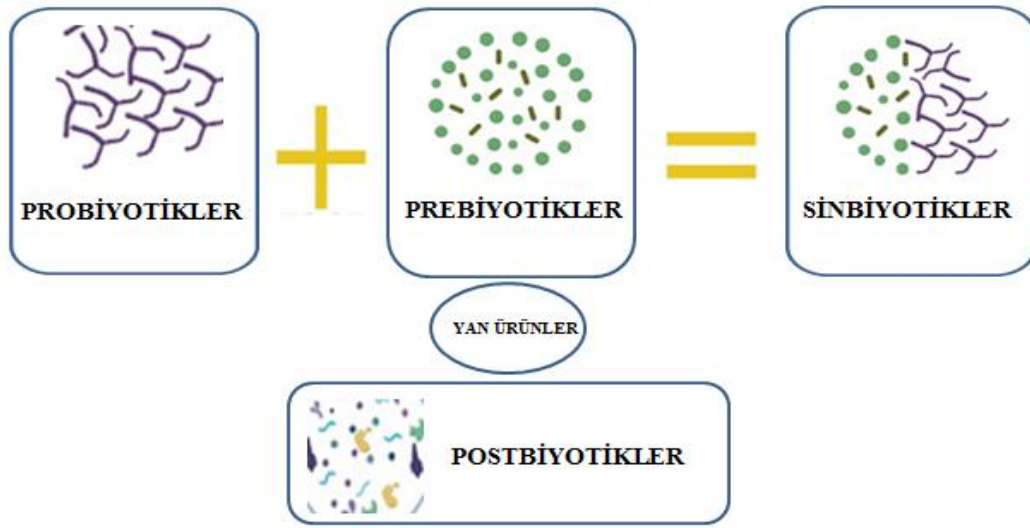
dr.hasanergenc@hotmail.com

Cancer is the second leading cause of death worldwide. Although there has been positive progress in the prognosis of cancer patients with developing treatment methods, it is still poor in the majority of cases. Complex approaches to anticancer treatment encourage researchers to seek new ways in this regard. Intestinal microbiota is one of the large areas that need to be investigated for this purpose. Microbiota has an important place in the human body. Dysbiosis, which occurs as a result of imbalance in microbial composition, can trigger some types of cancer by affecting the tumorigenic pathway. Probiotics, prebiotics, synbiotics and postbiotics can help restore the microbiota balance by affecting the intestinal microbiota. The use of postbiotics, a member of the biotic family for the intestinal microbiome, has recently attracted attention. Postbiotics are microbial metabolites that have beneficial effects on host health. Postbiotics have antibacterial, anticancer and anticarcinogenic properties that potentially help prevent or treat some types of cancer. With these effects, postbiotics are very important on cancer. This review was written to examine the effects of postbiotics on some types of cancer.

GİRİŞ

İnsan vücudunda uzun süre boyunca yaşamlarını sürdüren mikroorganizma topluluklarının, mikrobiyal metabolitleri ve genomlarıyla birlikte yaşadıkları ortama mikrobiyota denir (1). Gastrointestinal sistem, bağırsak mikrobiyomu adı verilen çeşitli tiplerdeki farklı mikroorganizmalar ve mikroorganizma atıkları tarafından kolonize edilir (2). Probiyotikler, prebiyotikler ve sinbiyotikler gibi postbiyotiklerde mikrobiyotanın bileşimini etkileyen mikroorganizmalardır. Postbiyotik kavramı bu mikroorganizmalara kıyasla yeni bir kavramdır (3).

Mikrobiyotanın olmazsa olmazı bileşenlerinden olan probiyotik, prebiyotik, sinbiyotik ve postbiyotiklerin tanımları aşağıda kısaca özetlenmiştir (Bkz. Şekil 1).



Şekil 1. Prebiyotikler, Probiyotikler, Sinbiyotikler ve Postbiyotikler

Probiyotikler

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre probiyotikler, "yeterli miktarda alındığında konakçıya sağlık yararları sağlayan canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlanmaktadır (4). Çoğu probiyotik asıl olarak iki suş içerir. Bunlar *Lactobacillus* spp. ve *Bifidobacterium* spp. suşlarıdır. (5).

Probiyotik bazlı ürünlerde kullanılan yedi temel mikrobiyal organizma türü *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia* ve *Bacillus*'tur (6). Probiyotik bakteriler bu yararlı işlevleri kısmen kanser önleyici, iltihap giderici, mutajenik karşıtı ve kısa zincirli yağ asitleri (Short-chain fatty acids), K vitamini veya B grubu vitaminleri gibi biyolojik açıdan önemli diğer bileşikleri üreterek gerçekleştirebilir (7).

Prebiyotikler

Prebiyotikler, esas olarak oligosakkaritler olmak üzere gıdalardaki yararlı bakteri veya mantarların büyümesini teşvik edebilen maddelerdir (8,9). Çoğu prebiyotik, fruktooligosakkaritler (FOS), galaktooligosakkaritler (GOS), nişasta ve glikoz türevi oligosakkaritler gibi karbonhidrat gruplarının bir alt kümesinden oluşur (10). Prebiyotiklere olan talebin artmasının başlıca kaynağı, sağlık üzerindeki birçok farklı olumlu etkilerinin bilimsel olarak kanıtlanmasıdır. Bunlar arasında konakta; mineral emilimini artırma, kabızlığı azaltma, bağırsak pH'ını düşürme, bağırsak mikrobiyota dengesini sağlama ve antikarsinogenik etki gibi sağlığa olumlu etkileri vardır (11).

Sinbiyotikler

Sinbiyotik, prebiyotikler ve probiyotiklerin sinerjik birleşimidir (8). Bunların kullanılma nedeni, probiyotiklerin gastrointestinal sistemde kısa süre hayatta kalması olabilir (12). Sinbiyotiklerin gerekçesi, probiyotiklerin üst bağırsak yolundan geçiş sırasında hayatta kalmayı iyileştirdiği gözlemine dayanıyor gibi görünüyor. Probiyotiklerin ve her yerde bulunan bakterilerin uyarıcı etkisinin yanı sıra, kolona daha verimli implantasyon, bağırsak homeostazının ve sağlıklı bir vücudun korunmasına katkıda bulunur (13). Bebek ve yetişkinlerin bağırsak sağlığına olumlu etkileri olduğu belirtiliyor (14).

Postbiyotikler

Postbiyotikler sağlık üzerine olumlu etkileri olan cansız mikrobiyal metabolitlerdir. Postbiyotikler diğer biyotiklere göre uzun raf ömürlerine sahiptirler. Yiyecek ve içecek için bileşen olarak veya besin takviyesi olarak 5 yıla kadar kullanılabilir. Ayrıca berrak kimyasal yapıları ve güvenli doz parametreleri gibi büyük ölçüde aranan birçok niteliğe sahiptir (15).

Major ve minör risk faktörlerine sahip hastalarda canlı probiyotik uygulamasıyla ilgili teorik kaygılar vaka raporlarında, klinik deneylerde ve deneysel modellerde açıklanmıştır (3). Bu nedenle cansız postbiyotiklerin kullanımı canlı probiyotik bakterilerle bağlantılı risklerden kaçınmak için daha güvenli alternatif bir yol olmaktadır. Bu durumda postbiyotiklere kanser dahil birçok hastalığın tedavisinde önemli bir strateji haline gelmesi için belirli bir işlevsellik kazandırır (15).

Postbiyotikler bazı kanser türlerinde alternatif ve destekleyici tedavi olarak düşünülmektedir. Kanseri önleme veya kanser tedavisine potansiyel olarak yardımcı olan antibakteriyel, antikanser ve antikanerojenik özelliklere sahiptir. Bu etkileri ile postbiyotikler kanser üzerinde oldukça önemlidir (3).

Kolorektal Kanserde Postbiyotikler

Son zamanlarda kolorektal kanser (CRC) nedeniyle daha sık ölümler meydana gelmektedir. Kolorektal kanser, dünya genelinde kolon ve rektumu etkileyen ikinci en ölümcül kanser türüdür (16).

Kolorektal kanser, mikrobiyom değişiklikleriyle ilişkilidir. Bu süreç, belirli bağırsak bakteri türlerinin ve metabolik fonksiyonlarının tükenmesi veya zenginleşmesini içeren disbiyoz olarak bilinir (7). Tedavisinde cerrahi teknikler, radyoterapi veya kemoterapi kullanılmakla birlikte, sistemik toksisite ve direncin artması nedeniyle alternatif tedavi stratejilerinin geliştirilmesi amaçlanmaktadır (17). Geleneksel antikanser tedavisi her zaman ve her koşulda etkili olmadığından, yerleşik tedavinin etkinliğini artıran yenilikçi "ilaçsız" kanser tedavilerine veya müdahalelerine olan ilgi artmaktadır. Hasta tedavisini geleneksel probiyotiklerle (prebiyotikli veya prebiyotiksiz), yeni nesil probiyotiklerle (NGP) veya postbiyotiklerle desteklemek, bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunu veya konakçıya sinyal göndermeyi eski haline getirerek potansiyel olarak etkili ve erişilebilir bir tamamlayıcı antikanser stratejisinin göstergesidir (7).

Postbiyotik içerikler bağırsak homeostazının korunmasına yardımcı olur ve nitro redüktaz, β -glukuronidaz ve β -glukozidaz gibi zararlı enzimlerin seviyelerini azaltarak prokarsinojenlerin karsinojenlere dönüşümünü engelleyen yararlı bakterilerin büyümesini destekler (18).

Fermente süt ve bazı gıdalarda *Lactobacillus casei* ATCC 393 suşu bulunmaktadır. Tiptiri-Kourpeti ve arkadaşlarının (19) yaptıkları çalışmada (insan ve fare kolonunda), bu suşun kanser hücrelerinin büyümesini ve aktivasyonunu engellediği bulunmuştur. *Lactobacillus casei* ATCC 393 suşu bu etkiyi kanserleşmiş kolon hücrelerinde proapoptotik hücre ölümüne neden olarak bu

hücrelerin gelişmesini ve büyümesini engelleyerek gerçekleştirmektedir. Bu çalışmadan yola çıkarak fonksiyonel gıdalarda *Lactobacillus casei* ATCC 393 suşunun kullanımının son derece etkili olduğu vurgulanmıştır.

İnflamasyonun karsinogenezle şüphesiz bir bağlantısı olduğu için, inflamasyonu engelleyen herhangi bir postbiyotik, aynı zamanda bir antitümör ajanı olarak da görev yapan önemli bir metabolittir. *Lactobacillus rhamnosus* GG'den türetilen p40 proteininin, bağırsak epitel inflamasyonunu baskılayarak, epitel hücrelerinin apoptozunu inhibe ederek ve IgA üretimini destekleyerek CRC'nin önlenmesinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (20). Postbiyotiklerin kolon kanseri hücrelerinin çoğalmasını engellediği ve proapoptotik hücrelerin ölüm yollarını aktive ederek bağışıklık yanıtını düzenlediği bildirilmiştir (19).

Lactobacillus acidophilus, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus* GG ve *Bifidobacterium breve* gibi diğer benzer probiyotik suşlardan türetilen hücresiz süpernatant'ın (CFS), inflamasyonu azaltabildiği, antioksidan aktivite gösterebildiği veya bağırsak bariyer bütünlüğünü koruyabildiği bulundu (21). *Lactobacillus* suşlarından elde edilen postbiyotiklerin, kolon kanseri invazyonunu engelleyen metalloproteinaz-9 aktivitesini azaltabildiği bildirilmiştir (22).

Postbiyotik çeşitlerden biri olan kısa zincirli yağ asitleri (SCFA), mineral emilimini, kan dolaşımını ve hareketliliğini artırarak bağırsak epitelinin morfolojik ve fonksiyonel bütünlüğünü korur ve kansere yol açabilen kolit oluşumunu önler (23). Sharma ve Shukla, asetamid, asetat, propionat, bütirat, tiyosiyamik asit ve oksalik asit içeren *Lactobacillus rhamnosus* MD 14 MH656799'dan elde edilen CFS'nin Sprague-Dawley sıçanlarında erken kolon karsinogenezini baskıladığını ve böylece olasılığı azalttığını gözlemledi. Koruyucu mekanizma, dışkı prokarsinojenik enzimlerin, oksidanların, anormal kript odaklarının, negatif düzenleyici onkogenlerin (β -katenin, K-ras, Cox-2, NF- κ B) ve pozitif düzenleyici tümör baskılayıcı p53 geninin azalmasıyla bağlantılı olduğunu ve bu durumunda da sağlıklı bir kolon histolojisi sağladığını gösterdi. Bütirat, kolonositler için enerji kaynağı görevi görür ve kolon sağlığı üzerinde antiinflamatuvar ve antikarsinojenik etkilere sahiptir (24).

de LeBlanc ve arkadaşlarının (25) yaptıkları çalışmada, katalaz üreten *Lactococcus lactis* htrA-NZ9000'den postbiyotik olarak katalazın, BALB/c farelerinde 1,2-dimetilhidrazin (DMH) kaynaklı CRC'nin gerilemesinde etkisi araştırılmıştır. Katalaz üreten *Lactococcus lactis*, DMH ile tedavi edilen farelerde katalaz aktivitesini artırmış ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında H_2O_2 seviyelerini düşürmüştür. Kimyasal olarak indüklenen CRC'nin histopatolojik derecelendirme ölçeği kullanılarak, katalaz üreten *Lactococcus lactis* alan fareler, katalaz üretmeyen *Lactococcus lactis* veya plasebo ile tedavi edilen kontrol hayvanlarına kıyasla önemli ölçüde daha az kolon hasarı ve inflamasyonuna sahip olduğu bulunmuştur. Artan antioksidan aktivite, CRC başlangıcı ve ilerlemesinde rol oynayan H_2O_2 ve ROS seviyelerini düşürmüştür.

L. plantarum'un çeşitli suşları laktik asit, asetik asit ve bakteriyosin gibi postbiyotik metabolitler üretir (26). Yapılan bir çalışmada, HT-29 tümör hücreleri üzerinde *L. plantarum*'un bir suşunun tümör hücrelerinin ölümünde etkili olduğu bulunmuş. Bu etkinin asıl nedeni *Lactobacillus plantarum* 70810 suşu tarafından üretilen hücreye tutunan ekzopolisakkaritler (c-EPS) (postbiyotik)'dir. Doğal antitümör ilaçlarında ve fonksiyonel gıdalarda *L. plantarum* tarafından sentezlenen c-EPS 70810'un kullanılabileceğini yapılan çalışmalar göstermektedir (27).

Yeni nesil probiyotiklerden (NGP-New generation probiotics) türetilen postbiyotik çalışmalarından da ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. Son zamanlarda, çok sayıda in vitro çalışma, *Butyricoccus pullicaecorum* BCRC 81109, *Clostridium butyricum* ATCC 19398, *Propionibacterium freudenreichii* TL142, *Propionibacterium acidipropionici* CNRZ80,

Propionibacterium freudenreichii subsp. *Freudenreichii* ITG18, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* SI41 gibi SCFA üreten bakterilerden elde edilen süpernatantın CRC hücrelerinin çoğalmasını baskıladığını ve apoptozu indüklediğini göstermiştir. İnsan *Bacillus* suşları BY38, BY40, BY43, BY45'ten elde edilen tek suş CFS'nin hücre apoptozunu indükleyerek doza bağlı bir şekilde CRC hücrelerinin çoğalması üzerinde inhibitör etkiler uyguladığı bulunmuştur. Bu sonuçlar NGP'nin kolorektal kansere karşı yeni ve ümit verici bir anti-tümör ajanı olabileceğini düşündürmektedir (22).

Pankreas Kanseri Postbiyotikler

Dünya genelinde pankreas kanseri en ölümcül kanser türlerinden biri olarak kabul edilir ve 2030 yılına kadar kolorektal kanseri geride bırakarak kanserle ilişkili ölümlere önemli katkısı bakımından akciğer kanserinden sonra ikinci sıraya yerleşmesi öngörülmektedir. Bununla birlikte, pankreas kanseri tanısı hastaların yalnızca %15-20'sinin erken veya orta evrelerde olduğunu ortaya koymaktadır; bu da hastaların yaklaşık %80'inin tanı anında uzak metastaz sergilediğini ve dolayısıyla cerrahi müdahale almalarını engellediğini göstermektedir (28).

Bağırsak mikrobiyotası insan vücudunda etkili bir rol oynar ve konakçı üzerinde birçok faydalı etki sağlar. Ancak, disbiyotik değişiklikler tümör oluşturma yolunu etkileyebilir ve daha sonra pankreas kanserinin gelişimini tetikleyebilir. Bu disbiyoz, mikro çevreyi etkileyerek tümörün saldırganlığını da düzenleyebilir. Pankreas kanseri, prognozu etkileyen ve tedavi edici potansiyeli olan tek yöntem olan cerrahi ile dünya çapında en ölümcül kanserlerden biri olmaya devam ederken, standart tedavinin etkinliğini artırmak ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek için başka stratejiler aramaya ihtiyaç vardır (29). Son zamanlarda pankreas kanseri ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki araştırılmaya başlanmış ve bu duruma ilgi giderek artmaktadır. Pankreas kanserinde çoklu bakteriyel, fungal ve viral bağırsak mikrobiyota dengesizlikleri gözlemlenmektedir. Bu nedenle bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği, restorasyonu ve dengesinin düzenlenmesi hayati önem taşıyabilir. Postbiyotiklerin uygulanması mikrobiyotanın kompozisyonunu etkiler ve bağırsak dengesini yeniden sağlayabilir (30).

Pankreas kanseri hastaları ile yapılan çalışmaların sonuçları, yüksek riskli hastalarda (örneğin, akut pankreatit) probiyotiklerin güvenliğini sorgulamaktadır. Bu nedenle bazı araştırmacılar bu hastaların tedavisinde destek için probiyotikleri postbiyotik kullanımıyla değiştirmeyi düşünmektedir. Bakteriyel metabolitler, hastaların bağırsak mikrobiyotasını probiyotiklerden daha güvenli bir şekilde etkilemektedir. Postbiyotikler, bağırsak mikrobiyotasının bu tür "yararlı" metabolitleri olmaya adaydır (29).

Pankreas kanseri hastalarında postbiyotiklerin rolüne dair çalışmalar oldukça azdır. Bazı postbiyotiklerin etki mekanizmalarının inflamasyonun baskılanması, bağırsak bariyer bütünlüğünün yeniden sağlanması veya tümöre karşı seçici sitotoksiste uygulanmasına dayalı olabileceği varsayılmaktadır. Postbiyotiklerin yönleri hızla gelişmektedir ancak hala yeterince anlaşılmamış bir alandır. Bu ilk postbiyotik etkiye bir örnek, *Lactobacillus rhamnosus* GG tarafından salgılanan ve epitel bağırsak bariyerinin bozulmasını (inflamatuvar sitokinler tarafından indüklenen) önleyen p40 proteini olabilir. Diğer araştırmacılar, *Bifidobacterium breve* CNCM I-4035 veya diğer *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactococcus lactis* ve *Saccharomyces boulardii* kültürlerinden elde edilen üst sıvıların anti-inflamatuvar özellikler gösterdiğini ortaya koymuşlardır (30).

Ağız Kanseri Postbiyotikler

Ağız kanseri, dünya genelinde görülen kanserler arasında 16. sırada yer alıyor. Erkeklerde görülme sıklığı ve ölüm oranı kadınlara göre daha yüksektir (16). Tütün kullanımı, alkol tüketimi, areka cevizi (betel) tüketimi ve Human Papilloma Virüsü ve *Candida albicans* gibi mikrobiyal enfeksiyonlar ağız karsinogenezisine katkıda bulunan önemli faktörlerdir (8). 2024

yılında yayımlanan GLOBOCAN 2022 verilerine göre dudak ve ağız kanserinden toplam 389.846 yeni vaka bildirildi (16).

Yapılan bir çalışmada, dengeli bir oral mikrobiyomun disbiyozdan kaynaklanan oral hastalıkların üstesinden gelebileceğini ve sonrasında antimikrobiyal direnç nedeniyle oral kanser hastalarında devam eden bir sorun olan antimikrobiyal ajanların kullanımını azaltabileceğini göstermiştir. Spesifik immün-mikrobiyal belirteçleri hedeflemek için pro-solvent küçük lipid molekülleri uygulayarak oral mikrobiyomun manipülasyonu yoluyla oral hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde yeni bir yaklaşım önermiştir. Postbiyotikler, potansiyel olarak oral kanser önlenmesinde ve tedavisinde yardımcı olan antibakteriyel, antikarsinogenik ve antikanser özelliklere sahiptir (8).

Postbiyotiklerin oral hastalıkların yönetiminde önemli rolleri vardır; bunlar arasında kanserojen patojenlere karşı antimikrobiyal ve anti-biyofilm aktivitesi, tümör biyobelirteci olarak dağılımı, antikanser ajanları salgılama yeteneği, antimetastatik aktivitesi ve apoptoza yol açan immünomodülatör etkileri yer alır (8).

Lactobacilli spp. tarafından salgılanan postbiyotikler, bakteriyosin adı verilen bir bakteriyostatik faktörün zengin kaynakları arasında bilinmektedir (8). *Lactobacillus reuteri* tarafından üretilen reuterin adı verilen gliserol türevi bir bileşik, çok çeşitli mikroorganizmaları inhibe edebildiği için güçlü bir antipatojenik aktivite sergilemiştir. Reuterin ayrıca patojenik ve komensal bakterilerin aşırı büyümesini önleyerek sağlıklı bir bağırsak bağırsak mukozasını korur. Bu mekanizma oral mukozada kullanılabilir (31).

Lact. rhamnosus GG'den oluşan kültür süpernatant formundaki postbiyotiklerin *P. gingivalis*, *C. albicans* ve *Strep. mutantlarının* büyümesini engellediği bildirilmiştir (8). *Lactococcus lactis* MG5125 ve *Lact. salivarius* MG4265'in kullanılmış kültür süpernatantı (SCS), *Strep. mutantlarının* büyümesine ve önceden oluşmuş biyofilm oluşumuna karşı inhibitör tarafta aktivite göstererek antikaryojenik aktiviteye sahip ekstraselüler bileşenlerin ve metabolitlerin üretildiğini düşündürmektedir (32).

Postbiyotiklerin geniş potansiyeline rağmen oral kanser tedavisinde kullanımı henüz sınırlıdır, bu nedenle bu umutların keşfi, antimikrobiyal dirence karşı mücadeleye katılırken hastalıkların önlenmesi ve tedavisine yeni bir yaklaşımın habercisi olabilir (8).

Diğer Kanserlerde Postbiyotikler

Bakteriler tarafından üretilen hidrojen sülfür (H_2S), lipofilitesi ve küçük boyutu nedeniyle hücreye serbestçe girer. H_2S , iki ucu keskin bir kılıç gibi çalışan bir postbiyotiktir. Düşük seviyeler normal doku ve tümörler üzerinde sitoprotektif etki gösterirken, çok yüksek seviyeler belirli koşullar altında doku hasarına neden olabilir ve kanser karşıtı tedaviye dönüştürülebilir (33). Çakmak (2015), bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen hidrojen sülfür ile Parkinson hastalığı arasında bir bağlantı olduğunu gösteren bir çalışmayı 2015 yılında yayımlamıştır. Bağırsak bakterisi *Prevotella*'nın düşük seviyesinin Parkinson hastalığının prognozunu olumsuz etkilediğini kanıtladı. Bunun bağırsak-beyin ekseninin etkisinden kaynaklandığı varsayılmaktadır. Bu nedenle, bu çalışma hidrojen sülfürün bir postbiyotik olarak sadece bağırsağı değil aynı zamanda farklı dokuları da etkileyebileceğini göstermektedir aynı zamanda bu gazın diğer kanser türlerini de etkileyebileceğini düşündürmektedir (34).

Metabolik yan ürünlerin, tiyosülfat veya sülfitin birikmesi, bozulmuş H_2S metabolizmasının bir işaretidir. Bu metabolitler idrarla atılır ve bu metabolitlerin yüksek seviyeleri prostat kanseri ile ilişkilidir. Tiyosülfat seviyesi ile tümör hacmi arasında da önemli bir korelasyon vardır. Genel olarak, nispeten yüksek dozlarda uygulanan diğer birçok ekzojen H_2S donörünün in vitro ve in vivo antikanser etkileri gösterdiği bulunmuştur (33).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Mikrobiyotanın önemli bileşenlerinden olan biyotik ailesin (probiyotik, prebiyotik, sinbiyotik ve postbiyotik) sağlık üzerine bir çok olumlu etkisi bulunmaktadır. Postbiyotiklerin cansız mikrobiyal metabolitler olması ayrıca diğer biyotiklere göre daha uzun raf ömürlerine sahip olmasından ötürü daha güvenli alternatif bir yol olmaktadır. Postbiyotikler kanser tedavisinde yardımcı tedavi olarak düşünülebilir ve kanser tedavisinden kaynaklanan yan etkilerin azalmasına yardımcı olabilir. Özellikle kolorektal kanserinde mikrobiyota kompozisyonunu düzenleyerek CRC için yenilikçi tedaviler oluşturmada umut vadetmektedir. Pankreas kanseri hastalarında postbiyotiklerin etkinliğine ilişkin çalışma sayısı yetersiz olsa da, bazı postbiyotik türlerinin etki mekanizmalarının inflamasyonun baskılanması, bağırsak bariyer bütünlüğünün yeniden sağlanması veya seçici sitotoksitenin uygulanmasına dayalı olabileceği varsayılmaktadır. Ek olarak, postbiyotikler antibakteriyel, antikarsinojenik ve antikanser gibi terapötik özelliklere sahiptir ve potansiyel olarak birçok kanser türünü önlemeye ve tedavi etmeye yardımcı olur. Postbiyotikler ilerleyen zamanlarda artan teknolojik gelişmeler ve tıp alanında ilerlemeler sayesinde kanser dahil birçok hastalığın önlenmesi ve tedavisinde önemli bir strateji haline gelecektir.

KAYNAKLAR

1. Rodríguez, JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2015;26(1), 26050. <https://doi:10.3402/mehd.v26.26050>
2. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285), 59-65. <https://doi:10.1038/nature08821>
3. Açar Y, Sökülmez KP. Postbiyotikler ve sağlık üzerine etkileri: Sistematik derleme. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi*. 2021;10(2), 276 – 284. <https://doi:10.5336/pharmsci.2021-82004>
4. FAO/WHO. (2001). Evaluation of health and nutritional properties of powder milk and live lactic acid bacteria. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization Expert Consultation Report, 1-34.
5. O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-Generation probiotics: The spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nature Microbiology*. 2017;2(5), 1-6. <https://doi:10.1038/nmicrobiol.2017.57>
6. Sánchez B, Delgado S, Blanco-Míguez A, Lourenço A, Gueimonde M, Margolles A. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2017;61(1), 1600240. <https://doi:10.1002/mnfr.201600240>
7. Kvakova M, Kamlarova A, Stofilova J, Benetinova V, Bertkova I. Probiotics and postbiotics in colorectal cancer: prevention and complementary therapy. *World Journal of Gastroenterology*. 2022;28(27), 3370. <https://doi:10.3748/wjg.v28.i27.3370>
8. Mohd Fuad AS, Amran NA, Nasruddin NS, Burhanudin NA, Dashper S, Arzmi MH. The mechanisms of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics in oral cancer management. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. 2022; 1-14. <https://doi:10.1007/s12602-022-09985-7>
9. Hutkins RW, Krumbeck JA, Bindels LB, Cani PD, Fahey Jr G, Goh YJ, et al. Prebiotics: Why definitions matter. *Current Opinion in Biotechnology*. 2016;37, 1-7. <https://doi:10.1016/j.copbio.2015.09.001>

10. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, et al. Prebiotics: Definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*. 2019;8(3), 92. <https://doi:10.3390/foods8030092>
11. Ashwini A, Ramya HN, Ramkumar C, Reddy KR, Kulkarni RV, Abinaya V, et al. Reactive mechanism and the applications of bioactive prebiotics for human health. *Journal of Microbiological Methods*. 2019;159, 128-137. <https://doi:10.1016/j.mimet.2019.02.019>
12. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. 2017;9(9), 1021. <https://doi:10.3390/nu9091021>
13. Pandey K, Naik S, Vakil B. Probiotics, prebiotics and synbiotics-a review. *Journal of Food Science and Technology*. 2015;52(12), 7577-7587. <https://doi:10.1007/s13197-015-1921-1>
14. Nikbakht E, Khalesi S, Singh I, Williams LT, West NP, Colson N. Effect of probiotics and synbiotics on blood glucose: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *European Journal of Nutrition*. 2018;57(1), 95-106. <https://doi:10.1007/s00394-016-1300-3>
15. Aguilar-Toalá JE, Garcia-Varela R, Garcia HS, Mata-Haro V, González-Córdova AF, Vallejo-Cordoba B, et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends in Food Science & Technology*. 2018;75, 105-114. <https://doi:10.1016/j.tifs.2018.03.009>
16. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2024;74(3), 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
17. Sharma M, Shukla G. Metabiotics: One step ahead of probiotics; an insight into mechanisms involved in anticancerous effect in colorectal cancer. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7, 1940. <https://doi:10.3389/fmicb.2016.01940>
18. Verma A, Shukla G. Modulation of apoptosis and immune response by synbiotic in experimental colorectal cancer. *International Journal of Pharma and Biological Sciences*. 2015;6, 529-43.
19. Tiptiri-Kourpeti A, Spyridopoulou K, Santarmaki V, Aindelis G, Tompoulidou E, Lamprianidou EE, et al. *Lactobacillus casei* exerts anti-proliferative effects accompanied by apoptotic cell death and up-regulation of trail in colon carcinoma cells. *PloS one*. 2016;11(2), e0147960. <https://doi:10.1371/journal.pone.0147960>
20. Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L. The human microbiota in health and disease. *Engineering*, 2017;3(1), 71-82. <https://doi:10.1016/J.ENG.2017.01.008>
21. Gao J, Li Y, Wan Y, Hu T, Liu L, Yang S, et al. A novel postbiotic from *Lactobacillus rhamnosus* gg with a beneficial effect on intestinal barrier function. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10, 477. <https://doi:10.3389/fmicb.2019.00477>
22. Escamilla J, Lane MA, Maitin V. Cell-Free supernatants from probiotic *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus rhamnosus* gg decrease colon cancer cell invasion in vitro. *Nutrition and Cancer*. 2012;64(6), 871-878. <https://doi:10.1080/01635581.2012.700758>
23. Lupton JR. Is fiber protective against colon cancer? Where the research is leading us. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif.). 2000;16(7-8), 558-561. [https://doi:10.1016/s0899-9007\(00\)00350-6](https://doi:10.1016/s0899-9007(00)00350-6)
24. Hijova E, Chmelarova A. Short chain fatty acids and colonic health. *Bratislavské Lekárske Listy*. 2007;108(8), 354.
25. de LeBlanc ADM, LeBlanc JG, Perdigon G, Miyoshi A, Langella P, Azevedo V, et al. Oral administration of a catalase-producing *Lactococcus lactis* can prevent a chemically induced colon cancer in mice. *Journal of Medical Microbiology*. 2008;57(1), 100-105. <https://doi:10.1099/jmm.0.47403-0>

26. Choe DW, Foo HL, Loh TC, Hair-Bejo M, Awis QS. Inhibitory property of metabolite combinations produced from lactobacillus plantarum strains. *Pertanika Journal of Tropical Agricultural Science*. 2013;36(1).
27. Wang K, Li W, Rui X, Chen X, Jiang M, Dong M. Characterization of a novel exopolysaccharide with antitumor activity from lactobacillus plantarum 70810. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2014;63, 133-139. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.10.036>
28. Tang HY, Cao YZ, Zhou YW, Ma YS, Jiang H, Zhang H, et al. The power and the promise of CAR-mediated cell immunotherapy for clinical application in pancreatic cancer. *Journal of Advanced Research*. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.01.014>
29. Sobocki BK, Kaźmierczak-Siedlecka K, Folwarski M, Hawryłkiewicz V, Makarewicz W, Stachowska E. Pancreatic cancer and gut microbiome-related aspects: A comprehensive review and dietary recommendations. *Nutrients*. 2021;13(12), 4425. <https://doi.org/10.3390/nu13124425>
30. Luan C, Xie L, Yang X, Miao H, Lv N, Zhang R, et al. Dysbiosis of fungal microbiota in the intestinal mucosa of patients with colorectal adenomas. *Scientific Reports*. 2015;5(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/srep07980>
31. Jones SE, Versalovic J. Probiotic lactobacillus reuteribiofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *BMC Microbiology*. 2009;9(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-35>
32. Jung JI, Baek SM, Nguyen TH, Kim JW, Kang CH, Kim S, et al. Effects of probiotic culture supernatant on cariogenic biofilm formation and RANKL-Induced osteoclastogenesis in RAW 264.7 macrophages. *Molecules*. 2021;26(3), 733. <https://doi.org/10.3390/molecules26030733>
33. Vrzáčková N, Ruml T, Zelenka J. Postbiotics, metabolic signaling, and cancer. *Molecules*. 2021;26(6), 1528. <https://doi.org/10.3390/molecules26061528>
34. Cakmak YO. Provitella-derived hydrogen sulfide, constipation, and neuroprotection in parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015;8(30), 1151-1151. <https://doi.org/10.1002/mds.26258>