

BESLENME VE DİYETETİK KONULARI

Editör: Prof.Dr. Ece ŞİMŞEK

yaz
yayınları

Beslenme ve Diyetetik Konuları

Editör

Prof.Dr. Ece ŞİMŞEK

yaz
yayınları

2025

Beslenme ve Diyetetik Konuları

Editör: Prof.Dr. Ece ŞİMŞEK

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-5547-78-1

Mart 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

K Vitamini ve Diyabet İlişkisi	1
---	----------

Aziz KILINÇ,

Makbule GEZMEN KARADAĞ

Postbiyotik ve Kanser	20
------------------------------------	-----------

Efe Can GÖZÜBÜYÜK,

Altınay ALTINKAYNAK,

Gizem TUTKUN,

Zeynep Burcu MEKİK,

Kübra YILDIRIM,

Emel KAYNAKÇI,

Ece ŞİMŞEK,

Ahmet Yılmaz ÇOBAN

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

K VİTAMİNİ VE DİYABET İLİŞKİSİ

Aziz KILINÇ¹

Makbule GEZMEN KARADAĞ²

1. GİRİŞ

Tip 2 diyabet (T2DM), pankreas β hücrelerinin glukozaya yanıt olarak insülin salgılama kapasitesinin bozulmasına, insülinin periferik dokular tarafından etkili glukoz alımını sağlama yeteneğinin azalmasına ve/veya β hücresi kaybına bağlı olarak yüksek kan glukoz seviyesiyle tanımlanan kronik bir hastalıktır (Adeli, Gargari, ve Karamzad, 2020; Lacombe ve Ferron, 2024). Kardiyovasküler hastalık, böbrek hastalığı, nöropati, retinopati gibi komplikasyonlar için bir risk faktörü olan T2DM'nin dünyada 500 milyondan fazla insanı etkilediği ve beklenen yaşam süresini 15 yıla kadar azalttığı tahmin edilmektedir (Lacombe ve Ferron, 2024; Pokharel vd., 2023). T2DM'nin global prevalansındaki artış giderek endişe verici bir boyuta ulaşmıştır (Aguayo-Ruiz vd., 2020).

Diyabet, karmaşık bir patogeneze sahiptir. Bununla birlikte yaş, genetik varyantlar, yaşam tarzı ve beslenme gibi faktörler bireylerin T2DM'e olan duyarlılığını etkiler (Pokharel vd., 2023; Zhang vd., 2023). Batı tarzı bir diyet işlenmiş besinlerin yanı sıra diyetle yüksek miktarda şeker, yağ ve enerji alımı sağlarken mikro besin öğeleri açısından yetersizdir (Lacombe ve Ferron, 2024). T2DM'yi kontrol altına almak için

¹ Uzman Diyetisyen, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı, aziz.kilinc@gazi.edu.tr, ORCID: 0000-0002-6526-9102.

² Prof. Dr., Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, mgezmen@gazi.edu.tr, ORCID: 0000-0003-3202-3250.

yaşam tarzı değişiklikleri, egzersiz, diyet tedavisi, düzenli kan glukoz takibi, ilaç ve insülin tedavisi gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (Adeli vd., 2020; Karamzad, Faraji, Adeli, Carson-Chahhoud, Azizi, ve Pourghassem Gargari, 2020). Diyabet tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar hipoglisemi, karaciğer ve karında şişkinlik/ağrı gibi yan etkilerle ilişkili olup bu durum bilim insanlarını diyabet için yeni tedavi yöntemleri arayışına yöneltmektedir. Diyabetik hastalarda bazı vitamin düzeylerinin azaldığı, vitaminlerin anti-inflamatuvar, antioksidatif etkiler ve lipid metabolizmasının düzenlenmesi yoluyla diyabetin önlenmesinde ve kontrolünde umut vadettiği bildirilmiştir (Karamzad vd., 2020; Liu vd., 2023).

K vitamini tarihsel süreçte her ne kadar kan pıhtılaşması ve kemik sağlığına etkileriyle ön plana çıksa da son dönemdeki çalışmalar glukoz homeostazındaki potansiyel rolünü vurgulamaktadır (De La Barrera, De La Barrera, Legault, Gamache, ve Manousaki, 2024; Yang, 2024). Diyetle K vitamini alımının artırılmasının çeşitli mekanizmalar aracılığıyla insülin üretimini ve duyarlılığını artırarak T2DM prevalansının azalmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Varsamis, Christou, ve Kiortsis, 2021). Ancak K vitamininin glukoz metabolizması ve T2DM riski üzerindeki etkisine dair çalışmalar farklı sonuçlar içermektedir (Pokharel vd., 2023; Yang, 2024; Shahdadian, Mohammadi, ve Rouhani, 2018). Bu bölümde K vitamininin diyabetle ilişkisi ve bu ilişkiyi yönlendiren muhtemel mekanizmalar incelenecektir.

2. K VİTAMİNİNE GENEL BAKIŞ

K vitamini yağda çözünen esansiyel bir mikro besin ögesidir. Doğal olarak filokinon (K1) ve menakinon (K2) olmak üzere iki formu mevcuttur. Sentetik formu ise K3 vitamini olarak da bilinen menadiondur (Lacombe ve Ferron, 2024; Karamzad

vd., 2020). Kara lahana, şalgam, brokoli gibi koyu yeşil yapraklı sebzeler (70-700 µg/100 g), kuru erik, kivi, böğürtlen, üzüm gibi meyveler (15-70 µg/100 g), zeytinyağı (55 µg/100 g), soya yağı (180 µg/100 g) ve bazı kuruyemişler (10-75 µg/100 g) diyetteki başlıca filokinon kaynaklarıdır. Menakinonların başlıca besinsel kaynakları ise fermente besinler, peynirler, yumurta sarısı, sığır eti ve tavuk etidir. Filokinon diyetle K vitamini alımının ana kaynağı olmasına rağmen sadece %5-10'u emilebilmektedir. Süt ürünlerinden sağlanan menakinonlar ise neredeyse tamamen emilir (Mladěnka vd., 2022; Popa, Bigman, ve Rusu, 2021). Menakinonlar ayrıca bazı besinlerin bakteriyel fermentasyonu sonucu barsaklarda da üretilmektedir (Varsamis vd., 2021). Ancak barsak florasından sağlanan menakinonların emiliminin zor olduğu düşünülmekte ve tek başına gereksinmeyi karşılayamayacağı belirtilmektedir (Sato, Inaba, ve Yamashita, 2020).

K2 vitamini yan zincirindeki izoprenil ünitelerinin sayısına bağlı olarak menakinon-4 (MK-4) ile MK-13 arasında dizgilenir. Besinlerde yaygın olarak bulunan formları ise MK-4 ve MK-7'dir (Lacombe ve Ferron, 2024; Varsamis vd., 2021). Birçok memeli dokusunda filokinon UbiA prenıl transferaz alanı içeren protein 1 (UBIAD1) tarafından MK-4'e dönüştürülür. Statin grubu ilaçların UBIAD1 aktivitesini inhibe ederek K2 vitamini sentezini engellediği ve bu ilaçların diyabet gelişimiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Lacombe ve Ferron, 2024; Pokharel vd., 2023). Soya fasulyesinden yapılan geleneksel bir Japon fermente yemeği (*Bacillus subtilis* türüyle fermente edilmiş) olan Natto, en yüksek MK-7 içeriğine (1000 µg/100 g) sahip olduğu bildirilen besindir (Sato vd., 2020; Rahimi Sakak, Moslehi, Niroomand, ve Mirmiran, 2021). MK-7'nin biyoyararlanımı ve yarı ömrü (72 saat) hem MK-4 hem de filokinondan (1-2 saat) daha yüksektir (Mladěnka vd., 2022; Sato vd., 2020). MK-7'nin filokinon ile karşılaştırıldığında protein

karboksilasyonunda daha etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca MK-7'nin MK-4'e göre daha düşük dozlarda bile glukoz metabolizması üzerinde benzer etkilere sahip olduğu belirtilmektedir (Adeli vd., 2023; Rahimi Sakak vd., 2021).

K vitamininin yeterli alım (AI) düzeyi normal kan pıhtılaşmasının sürdürülmesine dayanmaktadır. ABD Ulusal Tıp Akademisi, yetişkin erkekler için K1 vitamininin AI değerini 120 µg/gün, yetişkin kadınlar için ise 90 µg/gün olarak belirlemiştir. Vitamin için belirlenmiş bir tolere edilebilir üst düzey alım miktarı yoktur. Menakinonlar için tahmini AI değerleri, Birleşik Krallık Ulusal Diyet ve Beslenme Anketi'nden alınan verilere göre erkekler için 54 µg /gün ve kadınlar için 36 µg /gün şeklindedir (Yang, 2024; Sato vd., 2020; Manna ve Kalita, 2016). K vitamini hızlı bir şekilde metabolize edildiği ve diğerk yağda eriyen vitaminlere kıyasla kanda çok az bulunduğu için eksikliğinin biyoanalizini doğru bir şekilde yapmak zordur (Mladěnka vd., 2022). İnsan dokularının postmortem incelemesi K1 ve K2 vitamininin çođu dokuda depolandığını ancak her iki formun da pankreasta nispeten yüksek dağılıma sahip olduğunu ortaya koymuştur (Ho, Komai, ve Shirakawa, 2020). Adipoz dokunun K vitaminini izole ederek diğerk doku ve organlar tarafından kullanılabilirliğini azalttığı tahmin edilmektedir (Varsamis vd., 2021).

K vitamininin vücutta nöronların korunması, hücresel süreçlerde ATP oluşumunun desteklenmesi, vasküler kalsifikasyonun önlenmesi, pankreas beta hücre proliferasyonu ve insülin üretiminin desteklenmesi, inflamasyonun azaltılması, yağ dokusunda yağ hücre proliferasyonunun önlenmesi, kemik sağlığının korunması ve renal arter fonksiyonunun iyileştirilmesi gibi çeşitli fonksiyonları bulunmaktadır (Shahdadian vd., 2018; Paulus, Drent, Kouw, Balvers, Bast, ve van Zanten, 2024).

3. DİYABETİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİNDE K VİTAMİNİNİN ETKİNLİĞİ

Bu bölümde diyetle K vitamini alımı, serum K vitamini düzeyleri ve K vitamini suplemantasyonunun diyabet gelişimi ve bazı diyabet parametreleriyle ilişkisi incelenecektir.

3.1. Diyetle K Vitamini Alımı

İnsanlarda daha yüksek K vitamini alımının düşük alıma kıyasla azalmış T2DM insidansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Lacombe ve Ferron, 2024). Hollandalı bireylerde filokinon ve menakinon alımı ile diyabet insidansı arasında negatif bir korelasyon olduğu saptanmıştır (Younes, 2024). Danimarka Diyet, Kanseri ve Sağlık Çalışması'nın diyabet öyküsü olmayan 54787 katılımcısıyla yürütülen prospektif kohort çalışmada başlangıçta en düşük K1 vitamini alımına sahip katılımcılarla (ortanca: 57 µg/gün) karşılaştırıldığında, en yüksek alıma sahip katılımcıların (ortanca: 191 µg/gün) çok değişkenli ayarlamalar sonrasında diyabet riski %31 daha düşük bulunmuştur. Erkeklerde kadınlara göre ve beden kütle indeksi (BKİ) ≤ 30 kg/m² olanlarda BKİ >30 kg/m² olanlara göre daha kuvvetli bir ilişki gözlemlendiği, bu durumun adipoz doku farklılıklarından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (Pokharel vd., 2023). Sağlıklı Japon bireylerle (n=19168) yürütülen bir çalışmada da diyetle K vitamini alımının en yüksek çeyrekliğinde en düşük çeyrekliğine kıyasla diyabet gelişme riski %29 daha düşük bulunmuştur. Cinsiyet, yaş, sigara içme durumu, BKİ, ailede diyabet öyküsü varlığı ilişkinin anlamlılığını değiştirmemiştir (Eshak, Iso, Muraki, ve Tamakoshi, 2019). K vitamini alımının T2DM üzerindeki etkisinin incelendiği kapsamlı analizde, filokinonun etkisini destekleyecek bir kanıt bulunmazken menakinonların T2DM gelişme riskini düşürmeye yardımcı olabileceği bildirilmiştir (Younes, 2024). Meta-analiz çalışmasında ise (105798 katılımcı dahil edilmiştir) başlangıçta diyetle daha

yüksek K vitamini alımının (K1 ve K2) ortalama 10.3 yıllık takip süresince T2DM gelişme riskinin daha düşük olmasıyla (tehlike oranı: 0.79; %95 güven aralığı 0.71-0.88) ilişkili olduğu bulunmuştur (Qu, Yan, Ao, Chen, Zheng, ve Cui, 2023). Sonuçların K vitamini alımıyla bağlantılı çeşitli karıştırıcı faktörlerden etkilenmiş olma ihtimali bu gözlemsel çalışmaların önemli bir sınırlamasıdır. Filokinon açısından zengin bir diyet aynı zamanda diğer potansiyel olarak yararlı besinler açısından da zengin bitki bazlı bir diyet olacağından sonuçların dikkatli yorumlanması gerekmektedir (Varsamis vd., 2021).

3.2. Serum K Vitamini Düzeyleri

Serum K vitamini düzeyinin yeterli veya eksik olarak kabul edileceği eşik değerler hakkında genel bir fikir birliği yoktur (Ali, Abbassi, Sabry, Fawzi, ve Mousa, 2023). Sistematik derleme çalışmasına göre bilimsel araştırma sonuçları, diyabetli insan ve hayvanlarda K vitamini düzeylerinin azaldığını göstermektedir (Liu vd., 2023). T2DM hastaları (n=69647) ve diyabeti olmayan 551336 katılımcı ile yapılan mendel rastgeleleştirme çalışmasına göre serum K1 vitaminindeki her doğal logaritmik dönüşümlü birim (nmol/L) artışının T2DM riskinde %7'lik azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Zwakenberg vd., 2019). Kistik fibrozisli, diyabeti olmayan 168 bireyle yapılan bir çalışmada ise daha yüksek vitamin K1 (≥ 30 nmol/L) düzeyine sahip hastalarda düşük K1 (< 30 nmol/L) düzeyine sahip olanlara kıyasla glukozu yanıt olarak anlamlı şekilde artmış insülin sekresyonu gözlenmiştir (Bergeron vd., 2023). Vaka-kontrol çalışmasında yeni tanı almış T2DM'li bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla serum K1 ve K2 düzeyleri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Ayrıca T2DM hastalarında açlık plazma glukozu (APG) ve insülin direnci için homeostatik model değerlendirme indeksi (HOMA-IR) dolaşımdaki K1 ve K2 düzeyleriyle anlamlı negatif korelasyon göstermiştir (Yang, 2024).

Plazma filokinon düzeylerinin uzun vadeli diyetset alımı ve K vitamini durumunu doğru bir şekilde yansıtır yansıtmadığı belirsizliğini korumaktadır. Dolayısıyla bu sonuçların filokinonun kısa eliminasyon yarı ömrü ve önceki öğün içeriğine bağılı olarak plazma seviyelerinde oluşabilecek olası dalgalanmalar göz önünde bulundurularak yorumlanması gerekmektedir (Varsamis vd., 2021).

3.3. K Vitamini Suplementasyonu

K vitamini suplementasyonunun APG, açlık insülin ve HOMA-IR üzerine etkisinin incelendiği altı çalışmanın meta-analizinde K vitamini takviyesinin glisemik belirteçler üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Ancak meta-analize dahil edilen çalışmaların beşi sağlıklı bireylerle yürütölmüş, dördünde ise K vitamininin düşük biyoyararlanıma ve kısa plazma yarı ömrüne sahip formu olan filokinon takviyesi kullanılmıştır (Shahdadian vd., 2018).

Polikistik over sendromu (PKOS) olan 84 katılımcıyla yapılan çift kör plasebo randomize kontrollü çalışmada 8 hafta boyunca katılımcılara günlük 90 µg MK-7 veya plasebo verilmiştir. Çalışma başlangıcında serum K vitamini düzeylerinin iki grupta benzer olduğu doğrulanmıştır. Müdahale sonrası plaseboya kıyasla MK-7 takviyesi yapılan grupta açlık insülin, HOMA-IR, trigliserit düzeyleri ve bel çevresinde önemli azalma gözlenmiştir (Tarkesh, Namavar Jahromi, Hejazi, ve Tabatabaee, 2020). T2DM olan 40 hastayla yapılan bir çalışmada ise 3 ay boyunca 100 µg/gün K2 vitamini takviyesinin APG seviyelerini anlamlı düzeyde azalttığı bulunmuştur (Aguayo-Ruiz vd., 2020). T2DM’li hastalarla yapılan bir başka çalışmada 12 hafta boyunca günlük 360 µg MK-7 (günde 2 doza bölünmüş) takviyesinin plaseboya kıyasla APG ve glikolize hemoglobin (HbA1c) seviyelerini anlamlı şekilde azalttığı, insülin düzeylerini başlangıç düzeyine göre azalttığı ancak plaseboya karşı anlamlı

bir farklılık sağlamadığı, lipid düzeylerini ise etkilemediği bulunmuştur (Rahimi Sakak vd., 2021). Mısır'da 90 T2DM hastasıyla yapılan randomize çift kör çalışmada 24 hafta boyunca günlük 1 mg menadiol diasetat (suda çözünen sentetik formlardan biri) takviyesinin plaseboya kıyasla açlık insülin ve HOMA-IR'de anlamlı azalma sağladığı, APG, HbA1c, vücut ağırlığı ve bel çevresi üzerine etkisinin olmadığı gözlenmiştir (Ali vd., 2023). Fazla kilolu ve obez T2DM hastalarıyla yapılan müdahale çalışmasında hastalar 12 hafta boyunca günlük 200 µg MK-7 veya plasebo verilerek takip edilmiştir. Çalışma başlangıcında ve sonunda gruplar arasında enerji, makro besin ögesi alımı, diyetle K vitamini alımı, fiziksel aktivite düzeyi veya antropometrik ölçümler açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Müdahale grubunda APG, HbA1c, açlık insülin ve HOMA-IR anlamlı düzeyde azalırken, plasebo grubunda incelenen parametrelerde değişim gözlenmemiştir. Ayrıca MK-7 takviyesi alan grupta plaseboya kıyasla leptin düzeyleri anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Ancak adiponektin açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (Adeli vd., 2023). Çinli 60 T2DM hastasıyla yapılan çift kör randomize kontrollü çalışmada 6 ay boyunca MK-7 takviyesinin (günlük 100 g yoğurda eklenmiş 90 µg MK-7) plaseboya kıyasla (MK-7 eklenmemiş günlük 100 g yoğurt) APG, açlık insülin ve HbA1c seviyelerinde (%7.4) önemli azalmalar sağladığı gözlenmiştir. Ayrıca çalışma sonunda müdahale grubundışı örneklerinde sekonder safra asitlerinin (litokolik ve taurodeoksikolik asit) ve kısa zincirli yağ asitlerinin (asetik asit, bütirik asit ve valerik asit) konsantrasyonlarının ve bu metabolitlerin biyosentezinden sorumlu cinslerin bolluğunun arttığı tespit edilmiştir. Bu artışlar yağ kütlesi, toplam kolesterol, LDL kolesterol, kalça çevresi ve kan basıncının azalmasıyla ilişkili bulunmuştur (Zhang vd., 2023).

Yedi klinik çalışmadan 813 katılımcının dahil edildiği meta-analizde K vitamini takviyesinin T2DM hastalarında APG

ve HOMA-IR'yi önemli ölçüde azalttığı (ancak diyabeti olmayan kişilerde bu durumun geçerli olmadığı) açlık insülin seviyelerine ise etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Qu vd., 2023).

4. K VİTAMİNİNİN GLUKOZ HOMEOSTAZINDAKİ ROLÜNE İLİŞKİN OLASI MEKANİZMALAR

K vitamininin glukoz homeostazındaki rolüne ilişkin bazı mekanizmalar önerilmiştir. K vitamini bağımlı proteinlerin rolü, K vitamininin adipokin düzeylerine etkisi, antioksidan, anti-inflamatuvar rolü, lipid düşürücü etkisi ve barsak mikrobiyotasına etkisi vitaminin diyabetle etkileşiminde rol oynadığı düşünülen mekanizmalardır (Pokharel vd., 2023; Zhang vd., 2023; Manna ve Kalita, 2016).

4.1. K Vitamini Bağımlı Proteinlerin Rolü

Diyetle alınan K vitamini K epoksit redüktaz kompleks 1 (VKORC1) veya ferroptoz baskılayıcı protein 1 (FSP1) tarafından vitamin K hidroquinona (VKH₂) indirgenir. VKH₂ güçlü bir radikal tutucu antioksidan olup hücreleri ferroptozise ve lipid peroksidasyonuna karşı korur. VKH₂ aynı zamanda gama glutamil karboksilaz (GGCX) enzimi için kofaktördür. Enzim etkinliği sonucu spesifik glutamik asit rezidülerine (Glu) bir karboksil grubu eklenerek γ -karboksiglutamik asit rezidüleri (Gla) üretilir. Oluşan proteinlerin kalsiyum bağlama kapasitesi artar. Bu reaksiyon sırasında vitamin K epoksit (VKO) üretilir. Daha sonra VKORC1 tarafından K vitamininin quinon formuna dönüşür. FSP1 değil ancak VKORC1 aktivitesi warfarin tarafından inhibe edilebilir (Lacombe ve Ferron, 2024; Paulus vd., 2024).

GGCX'e karşı farklı afiniteye sahip 17 Gla proteini tanımlanmıştır ve bunlar hem hepatik hem de ekstrahepatik

işlevler sergilemektedir (Paulus vd., 2024). Karaciğer tarafından salgılanan pıhtılaşma faktörleri, enerji metabolizmasında, arteriyel kalsifikasyonda ve bağışıklık fonksiyonunda rol oynayan osteokalsin, matris Gla proteini ve Gas6 başlıca γ -karboksilatlanmış proteinlerdir (Popa vd., 2021).

Depo kontrollü Ca^{+2} girişi (SOCE, store-operated Ca^{+2} entry) endoplazmik retikulumdaki Ca^{2+} tükenmesiyle tetiklenen ve Ca^{2+} depolarını yeniden dolduran bir mekanizmadır. SOCE, β hücrelerinde glukoz uyarılı insülin salgılanmasını düzenler. Düşük glukoz koşullarında SOCE'nin aşırı aktivasyonu Ca^{2+} aşırı dolumuna ve β -hücre disfonksiyonuna neden olur. Pankreatik β -hücrelerinde bulunan endoplazmik retikulum Gla proteini (ERGP), SOCE'yi sınırlandırır ve K vitaminine bağımlı bir şekilde β hücrelerinde Ca^{2+} aşırı dolmasını önler (Lacombe ve Ferron, 2024). Yüksek yağlı diyetle beslenen Ggcx^{ff} (gen delesyonu olan) farelerde kalsiyum kanal blokeri kullanılarak β hücrelerinde Ca^{2+} seviyelerinin normalleştirilmesi, açlık hiperinsülinemisini azaltmıştır (Lacombe vd., 2023).

Osteokalsin kemikte kalsiyumu taşıyabilen ve sabitleyebilen bir proteindir (Popa vd., 2021). K vitamini osteoblastlarda osteokalsin gen ekspresyonunu artırır ve translasyon sonrası karboksilasyonunu destekler (Rahimi Sakak vd., 2021). Osteokalsin, kemikler ve pankreas arasında aracı görevi görerek β -hücre proliferasyonunu ve insülin salgılanmasını destekler. Ayrıca beyaz yağ dokusunda adiponektin gen ekspresyonunu yukarı yönlü düzenleyerek insülin duyarlılığını artırmaya yardımcı olduğu bildirilmiştir. Ratlarda osteokalsin geninin eksikliğinin hiperglisemi, glukoz intoleransı, yağ kütlesinde ve serum trigliserit düzeyinde artış, β -hücre üretimi, insülin salgılanması ve adiponektin ekspresyonunda azalmaya yol açtığı belirtilmektedir. Bununla birlikte osteokalsinin glisemik durumu etkileyen formunun (karboksillenmiş veya az karboksillenmiş) hangisi olduğu

konusunda bir tartışma vardır (Tarkesh vd., 2020). Hayvan deneylerine göre yetersiz karboksillenmiş osteokalsin (ucOC), klinik çalışmalara göre ise karboksillenmiş osteokalsin (cOC) ve toplam osteokalsin glisemik durumun iyileştirilmesinden sorumlu görünmektedir. Budurumun kısmen osteokalsin gen ifadesi ve karboksilasyon mekanizmaları açısından hayvanlar ve insanlar arasındaki farklılıklarla açıklanabileceği bildirilmiştir (Popa vd., 2021; Manna ve Kalita, 2016; Ho vd., 2020; Tarkesh vd., 2020). İnsanlarda yağ kütlesi ve leptin düzeyinin cOC düzeyi ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur (Adeli vd., 2023).

4.2. Adipokin Düzeylerine Etkisi

T2DM hastalarının diyabeti olmayanlara kıyasla daha düşük adiponektin ve daha yüksek leptin düzeylerine sahip olduğu bildirilmiştir (Adeli vd., 2023). Adiponektin hem hepatosit hem de hepatosit dışı hücrelerde 5' AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) yolunu aktive edebilir. Karaciğer dışı hücrelerde AMPK yolağının aktivasyonu, tirozin fosforilasyonunu ve yağ asitlerinin β -oksidasyonunu artırarak insülin sinyalleşmesinin iyileşmesiyle sonuçlanır. Hepatositlerde ise AMPK'nın aktivasyonu lipogenezi ve glukoneogenezi azaltır ve glikogenezi artırır (Rahimi Sakak vd., 2021). Bununla birlikte K vitamini takviyesinin adipokin düzeylerine etkisinin incelendiği çalışma sonuçları tutarsızdır. Prediyabetli kadınlarla yapılan bir çalışmada 4 hafta boyunca günlük 1000 mg filokinon takviyesinin adiponektin konsantrasyonunu anlamlı şekilde artırdığı, leptin konsantrasyonunu etkilemediği gözlenmiştir (Rasekhi vd., 2015). T2DM hastalarıyla yapılan çalışmada ise 12 hafta boyunca günlük 200 μ g MK-7 takviyesinin plaseboya kıyasla leptini önemli ölçüde azaltırken adiponektini etkilemediği bildirilmiştir (Adeli vd., 2023).

Glukagon benzeri peptid-1 agonistleri inkretin sistemi yoluyla kan şekerini düşürmede etkili olabilmektedir. İnkretin

mimetikleri plazma inkretin konsantrasyonunu artırarak HbA1c, APG ve vücut ağırlığının azalmasına katkıda bulunur. MK-4'ün siklik AMP seviyelerinin yükseltilmesi ve bunun sonucunda Epac2 düzenlenmesi yoluyla inkretin benzeri bir besin maddesi olarak işlev görebileceği bildirilmiştir (Ho vd., 2020).

4.3. Antioksidan, Anti-inflamatuvar Rolü

FSP1 tarafından üretilen ve ferroptozisi inhibe eden VKH₂ radikal yakalayıcı bir antioksidan olarak iyi bilinmektedir. Steroid ve ksenobiyotik reseptör (SXR) ksenobiyotikleri algılayan ve ksenobiyotik metabolizmasında rol oynayan genlerin ekspresyonunu düzenleyerek karaciğer ve bağırsakta bunların klirensini koordine edebilen bir nükleer reseptördür. K vitamini SXR'ye bağlanıp aktivasyonunu sağlayarak gen ekspresyonunu düzenleyebilir ve nükleer faktör kabba B (NF-κB) aktivasyonunu önleyebilir (Lacombe ve Ferron, 2024; De La Barrera vd., 2024). K vitamininin NF-κB üzerindeki inhibitör etkisi interlökin-6 (IL6) ve diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda azalmaya yol açabilir (Manna ve Kalita, 2016). K vitamininin lipopolisakkarit kaynaklı inflamasyon modellerinde IL6 mRNA ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir (Ho vd., 2020).

4.4. Lipid Düşürücü Etkisi

Hiperlipidemi azalmış insülin duyarlılığı ile ilişkilidir (Liu vd., 2023). K vitamini toplam ve LDL kolesterolü azaltıp, HDL kolesterolü artırarak plazma glukoz ve insülin seviyelerinin iyileştirilmesinde etkili olabilir (Shahdadian vd., 2018). NF-κB ve inflamatuvar sitokin üretimini baskılaması, AMPK ve sirtuin 1 gen ekspresyonunu artırarak hepatosit lipogenezisini ve glukoneogenezi azaltması K vitamininin dislipidemiye iyileştirebileceği muhtemel mekanizmalar olarak önerilmiştir (Karamzad vd., 2020). Ancak K vitamininin lipid metabolizmasına etkilerine ilişkin çalışma sonuçları tutarsızdır (Varsamis vd., 2021). Yapılan bir çalışmada T2DM hastalarında

3 ay süresince K2 takviyesinin total kolesterol, trigliserit ve VLDL kolesterol düzeylerine etkisi gözlenmemiştir (Aguayo-Ruiz vd., 2020). T2DM hastalarıyla yapılan bir başka çalışmada ise 24 hafta boyunca menadiol diasetat takviyesinin hastaların trigliserit ve VLDL düzeylerinde başlangıca kıyasla anlamlı bir azalma sağladığı, total ve LDL kolesterol düzeylerini etkilemediği bulunmuştur (Ali vd., 2023). Müdahale süresinin 12 hafta olduğu iki randomize kontrollü çalışmadan 100 T2DM’li bireyin dahil edildiği sistematik derleme çalışmasına göre K vitamini takviyesinin toplam, HDL ve LDL kolesterol düzeylerine plasebo grubuna kıyasla anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır (Condemarin Torres ve Bardales Zuta, 2023). Bununla birlikte kullanılan K vitamini türü, dozajı ve müdahale süresinin sonuçlar üzerinde belirleyici olabileceği göz ardı edilemez. İnsülin duyarlılığı ve lipid düzeylerinde önemli ölçüde düzelme görebilmek için 12 haftadan daha uzun bir müdahale süresi gerekebileceği bildirilmiştir (Rahimi Sakak vd., 2021).

4.5. Barsak Mikrobiyotasına Etkisi

Bağırsak mikrobiyotası yoluyla üretilen metabolitlerdeki değişiklikler, bağırsak geçirgenliğinin artması ve safra asidi metabolizmasının bozulması gibi mekanizmalar yoluyla T2DM’nin bağırsak disbiyozu ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir. Mikrobiyota K2 vitamini üretebilmesine rağmen, diyetle alınan K vitamininin bağırsak ortamında yetersiz olması durumunda mikrobiyota bileşiminin önemli ölçüde değiştiği rapor edilmiştir (Zhang vd., 2023).

Mendel randomizasyon çalışmasında (18942 T1DM hastası ve 520580 kontrol) dolaşımdaki K1 vitamini seviyelerindeki değişimlerin T1DM riskini etkilemediği, ancak çok değişkenli mendel randomizasyonu iki farklı bağırsak mikrobiyom popülasyonuna göre ayarlandığında, K1 ile T1DM riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (De La

Barrera vd., 2024). MK-7 takviyesinin insanlarda *Akkermansia* başta olmak üzere kısa zincirli yağ asidi ve sekonder safra asidi üreten türlerin bolluğunu artırdığı, Firmicutes/Bacteroidetes oranını azalttığı, bu sayede inflamatuvar yanıtın azalıp glukagon benzeri peptit 1 düzeyinin artması yoluyla glisemik kontrol ve insülin duyarlılığının iyileştirildiği bildirilmiştir (Zhang vd., 2023).

5. SONUÇ

K vitamini eksikliğinin diyabetin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu henüz net değildir. Diyetle K1 vitamini alımı, sebzelerde ve bitkisel yağlarda K1 vitaminiyle birlikte bulunan diğer biyoaktif bileşenlerin alımının da bir belirteci olabilir. Bu bileşenler sinerjik olarak hareket ederek diyabet oluşumunu önleyebilir. Dolayısıyla sadece K vitaminine atfedilen çalışma bulguları abartılı olabilir. T2DM'nin önlenmesi ve yönetiminde K vitamini düzeyinin iyileştirilmesi yeni bir tedavi hedefi olabilir. Ancak, mevcut kanıtlar hala kesin değildir. Bazı K vitamini bağımlı proteinler glukoz metabolizmasında rol oynayabilir. Bununla birlikte bu proteinlerin glukoz metabolizmasındaki rolünün ardındaki mekanizmalar yeterince anlaşılmamış ve tartışmalıdır. Gelecekte K vitamini ile diyabet arasındaki ilişkiyi doğrulamak için çok merkezli, çok etnikli, geniş örneklemli, farklı BKİ gruplarını içeren prospektif kohort çalışmalara ve klinik müdahale çalışmalarına ihtiyaç vardır.

T2DM, K vitamini eksikliğinden hangi dokunun etkilendiğine bağlı olarak bireylerde farklı şekilde ilerleyebilir. K vitamini eksikliğinin ardındaki patofizyolojiyi daha iyi anlamak için gelecekte dokuya özgü dolaşımdaki K vitaminine bağımlı proteinleri tanımlamak ve bunların γ -karboksilasyonunun T2DM insidansı ile nasıl ilişkili olduğunu analiz etmek önemli olacaktır.

KAYNAKÇA

- Adeli, S., Gargari, B.P., Karamzad, N. (2023). The Effects of Vitamin K2 (Menaquinone-7) on the Leptin and Adiponectin Levels in Overweight/Obese Type 2 Diabetes Patients: A Randomized Clinical Trial. *Pharm Sci*, 29(3), 346-354.
- Aguayo-Ruiz, J.I., García-Cobián, T.A., Pascoe-González, S., Sánchez-Enríquez, S., Llamas-Covarrubias, I.M., García-Iglesias, T., ... & Rivera-Leon, E.A. (2020). Effect of supplementation with vitamins D3 and K2 on undercarboxylated osteocalcin and insulin serum levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, clinical trial. *Diabetology & metabolic syndrome*, 12, 73.
- Ali, A.M., Abbassi, M.M., Sabry, N.A., Fawzi, M., & Mousa, S. (2023). The effect of vitamin K4 supplementation on insulin resistance in individuals with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial. *European journal of nutrition*, 62(8), 3241–3249.
- Bergeron, C., Potter, K.J., Boudreau, V., Ouliass, B., Bonhoure, A., Lacombe, J., ... & Rabasa-Lhoret, R. (2023). Low vitamin K status in adults with cystic fibrosis is associated with reduced body mass index, insulin secretion, and increased pseudomonas colonization. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 48(4), 321–330.
- Condemarin Torres, K., & Bardales Zuta, V.H. (2023). Vitamin K supplementation for metabolic control in patients with Type 2 Diabetes. Systematic Review. *Revista Del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*, 15(Supl. 1).

- De La Barrera, S., De La Barrera, B., Legault, M.-A., Gamache, I., Manousaki, D. (2024). Association Between Circulating Vitamin K Levels, Gut Microbiome, and Type 1 Diabetes: A Mendelian Randomization Study. *Nutrients*, 16, 3795.
- Eshak, E.S., Iso, H., Muraki, I., & Tamakoshi, A. (2019). Fat-soluble vitamins from diet in relation to risk of type 2 diabetes mellitus in Japanese population. *The British journal of nutrition*, 121(6), 647–653.
- Ho, H.J., Komai, M., & Shirakawa, H. (2020). Beneficial Effects of Vitamin K Status on Glycemic Regulation and Diabetes Mellitus: A Mini-Review. *Nutrients*, 12(8), 2485.
- Karamzad, N., Faraji, E., Adeli, S., Carson-Chahhoud, K., Azizi, S., & Pourghassem Gargari, B. (2020). Effects of MK-7 Supplementation on Glycemic Status, Anthropometric Indices and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 13, 2239–2249.
- Lacombe, J., Guo, K., Bonneau, J., Faubert, D., Gioanni, F., Vivoli, A., ... & Ferron, M. (2023). Vitamin K-dependent carboxylation regulates Ca²⁺ flux and adaptation to metabolic stress in β cells. *Cell reports*, 42(5), 112500.
- Lacombe, J., & Ferron, M. (2024). Vitamin K-dependent carboxylation in β -cells and diabetes. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 35(7), 661–673.
- Liu, J., Qin, L., Zheng, J., Tong, L., Lu, W., Lu, C., ... & Wang, F. (2023). Research Progress on the Relationship between Vitamins and Diabetes: Systematic Review. *International journal of molecular sciences*, 24(22), 16371.

- Manna, P., & Kalita, J. (2016). Beneficial role of vitamin K supplementation on insulin sensitivity, glucose metabolism, and the reduced risk of type 2 diabetes: A review. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 32(7-8), 732–739.
- Mladěnka, P., Macáková, K., Kujovská Krčmová, L., Javorská, L., Mrštná, K., Carazo, A., ... & OEMONOM researchers and collaborators. (2022). Vitamin K - sources, physiological role, kinetics, deficiency, detection, therapeutic use, and toxicity. *Nutrition reviews*, 80(4), 677–698.
- Paulus, M.C., Drent, M., Kouw, I.W.K., Balvers, M.G.J., Bast, A., & van Zanten, A.R.H. (2024). Vitamin K: a potential missing link in critical illness-a scoping review. *Critical care (London, England)*, 28(1), 212.
- Pokharel, P., Bellinge, J.W., Dalgaard, F., Murray, K., Sim, M., Yeap, B.B., ... & Bondonno, N.P. (2023). Vitamin K1 Intake and Incident Diabetes in the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 108(11), e1253–e1263.
- Popa, D.S., Bigman, G., & Rusu, M.E. (2021). The Role of Vitamin K in Humans: Implication in Aging and Age-Associated Diseases. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(4), 566.
- Qu, B., Yan, S., Ao, Y., Chen, X., Zheng, X., & Cui, W. (2023). The relationship between vitamin K and T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Food & function*, 14(19), 8951–8963.
- Rahimi Sakak, F., Moslehi, N., Niroomand, M., & Mirmiran, P. (2021). Glycemic control improvement in individuals with type 2 diabetes with vitamin K2 supplementation: a

- randomized controlled trial. *European journal of nutrition*, 60(5), 2495–2506.
- Rasekhi, H., Karandish, M., Jalali, M.T., Mohammadshahi, M., Zarei, M., Saki, A., ... & Sahahbazian, H. (2015). Phylloquinone supplementation improves glycemic status independent of the effects of adiponectin levels in premonopause women with prediabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Journal of diabetes and metabolic disorders*, 14(1), 1.
- Sato, T., Inaba, N., & Yamashita, T. (2020). MK-7 and Its Effects on Bone Quality and Strength. *Nutrients*, 12(4), 965.
- Shahdadian, F., Mohammadi, H., & Rouhani, M.H. (2018). Effect of Vitamin K Supplementation on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*, 50(3), 227–235.
- Tarkesh, F., Namavar Jahromi, B., Hejazi, N., & Tabatabaee, H. (2020). Beneficial health effects of Menaquinone-7 on body composition, glycemic indices, lipid profile, and endocrine markers in polycystic ovary syndrome patients. *Food science & nutrition*, 8(10), 5612–5621.
- Varsamis, N.A., Christou, G.A., & Kiortsis, D.N. (2021). A critical review of the effects of vitamin K on glucose and lipid homeostasis: its potential role in the prevention and management of type 2 diabetes. *Hormones (Athens, Greece)*, 20(3), 415–422.
- Yang L. (2024). Decreased serum levels of 25-OH vitamin D and vitamin K in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol*, 15:1412228.

- Younes S. (2024). The role of micronutrients on the treatment of diabetes. *Human Nutrition & Metabolism*, 35, 1-15.
- Zhang, Y., Liu, L., Wei, C., Wang, X., Li, R., Xu, X., ... & Li, Y. (2023). Vitamin K2 supplementation improves impaired glycemic homeostasis and insulin sensitivity for type 2 diabetes through gut microbiome and fecal metabolites. *BMC medicine*, 21(1), 174.
- Zwakenberg, S.R., Remmelzwaal, S., Beulens, J.W.J., Booth, S.L., Burgess, S., Dashti, H.S., ... & Sluijs, I. (2019). Circulating Phylloquinone Concentrations and Risk of Type 2 Diabetes: A Mendelian Randomization Study. *Diabetes*, 68, 220–225.

POSTBİYOTİK VE KANSER

Efe Can GÖZÜBÜYÜK¹

Altınay ALTINKAYNAK²

Gizem TUTKUN³

Zeynep Burcu MEKİK⁴

Kübra YILDIRIM⁵

Emel KAYNAKÇI⁶

Ece ŞİMŞEK⁷

Ahmet Yılmaz ÇOBAN⁸

1. GİRİŞ

Kanser kısaca kontrolsüz hücre çoğalması olarak tanımlanmaktadır. Kanser hücrelerinin oluşumu genellikle intrinsik veya ekstrinsik faktörlerden kaynaklanan gen

-
- 1 Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik, efecangzbyk@gmail.com, ORCID: 0009-0007-0498-267X
 - 2 Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik, altinayaltinkaynak6@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2012-2078
 - 3 Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoteknoloji, gizemtutkun17@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6184-4974
 - 4 Kadir Has Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyoinformatik ve Genetik, zeynep_burcu_mekik@hotmail.com, ORCID: 0009-0009-3263-911X
 - 5 Öğr. Gör. Dr., Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoteknoloji, kubrayildirim@akdeniz.edu.tr, ORCID: 0000-0003-05588619
 - 6 Dr. Öğr. Üyesi, Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoteknoloji, ekaynakci@akdeniz.edu.tr, ORCID: 0000-0002-2152-0262
 - 7 Profesör, Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoteknoloji, ecesimsek@akdeniz.edu.tr, ORCID: 0000-0002-7642-6601
 - 8 Profesör, Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik, aycoban@akdeniz.edu.tr, ORCID: 0000-0002-8815-6063

mutasyonlarının bir sonucudur (Barbaros & Dikmen, 2015.). Vücutta herhangi bir dokuda gelişebilen kanser, özellikle çevre dokulara metastaz nedeniyle ciddi sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2020 raporuna göre kanser, kalp hastalıklarından sonra dünyada en yaygın ikinci ölüm nedenidir (IARC, 2020). Erkeklerde en sık görülen kanser türü prostat kanseri olmakla beraber, en yüksek ölüm oranı akciğer kanserinde bulunmaktadır. Kadınlarda ise meme, akciğer ve kolorektal kanser en sık karşılaşılan ve en yüksek mortaliteye sahip kanser türleri arasında yer almaktadır. Dünya çapında ciddi bir sağlık sorunu haline gelen kanser vakalarının gelecekte de artması beklenmektedir (Taliboğlu & Kıran, 2024).

Kanser, birden fazla faktörün etkisiyle ortaya çıkan bir hastalıktır (Yokus & Ülker, 2012). Bu hastalığın gelişim sürecine en çok katkıda bulunan çevresel faktörler arasında tütün ve tütün ürünleri, alkol, sağlıksız beslenme, obezite, virüsler, iyonizan ışınlar, mesleki maruziyetler ve çevresel kirlenimler bulunmaktadır (Blackadar, 2016).

Genetik yatkınlık, özellikle meme, yumurtalık ve kolon kanserlerinde etkili olup, bazı çocukluk çağı tümörleri de kalıtsal özellik göstermektedir (Yokus & Ülker, 2012). Fiziksel aktivite eksikliği, obezite, diyabet ve kemik hastalıkları gibi kronik rahatsızlıkların yanı sıra kanser riskini de artırmaktadır (Zengin ve arkadaşları, 2016). Obezitenin, adipokin dengesizliği yoluyla karsinogenezi tetikleyebildiği saptanmıştır (Urhan ve arkadaşları, 2017). Beslenme alışkanlıkları da kanser gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır. Özellikle yüksek doymuş yağ asidi tüketimi, meme, pankreas, prostat ve kolorektal kanserlerle ilişkilendirilmiş olup, dengeli beslenmenin kanser riskini azaltmada önemli rolü olduğu vurgulanmıştır (Çevik ve arkadaşları, 2017).

2. KANSER TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR VE EKSİK KALINAN NOKTALAR

Kanser tedavisinde temel amaç kanser hücrelerinin öldürülmesi veya baskılanmasıdır. Bununla birlikte bireyin yaşam kalitesini arttırmak, tümöre ya da tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan semptomları kontrol etmek ve en aza indirmek ikincil hedeflerdir.

Günümüzde kanser tedavisi kişiye, kanserin türüne ve evrelerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. En yaygın kullanılan kanser tedavi yöntemleri cerrahi müdahale, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi olarak sıralanabilir (Taliboğlu & Kıran, 2024). Kanser tedavisindeki önemli yaklaşımlardan biri cerrahi müdahaledir. Cerrahi tedavi, genellikle erken evredeki tümörlerin rezekte edilmesi amacıyla tercih edilse de ileri evrelerde de semptomların hafiflemesini sağlayarak yaşam standartlarını arttırabilmektedir (Ranganathan ve arkadaşları, 2024). Kemoterapi, radyoterapi ile kombinasyon halinde kullanıldığında erken dönem baş-boyun, akciğer ve anal kanserlerdeki tümörü küçültmek ve cerrahi sonrası iyileşmeyi arttırmak amacıyla uygulanmaktadır (Amjad MT, 2023). Radyoterapi ise yüksek enerjili ışınlar kullanarak kanser hücrelerini yok etmeyi amaçlamaktadır. Yapılan çalışmalar, radyoterapinin yalnızca tümör boyutunu küçültmekle kalmayıp, aynı zamanda antitümör immün yanıtları da güçlendirebileceğini göstermektedir (Shaverdian ve arkadaşları, 2017). Son yıllarda kanser tedavisinde önemli bir yer edinen immünoterapi, bağışıklık sistemini modüle ederek kanserin ilerlemesine karşı etkin bir yanıt oluşturulmasını sağlamaktadır (Coulie, 2014). Bu tedavi yaklaşımları; kişiye, kanserin türüne ve evresine bağlı olarak tek başına veya kombine şekilde uygulanarak kanserle mücadelede önemli bir rol oynamaktadır.

Kanser tedavileri ne kadar başarılı olsalar da bu tedavilerin bazı dezavantajları olduğu yadsınamayacak bir gerçektir. Örneğin cerrahi müdahale, tümörlü dokunun fiziksel olarak çıkarılmasını sağlasa da hücre aracılı bağışıklığı bozabilmekte ve tümör hücrelerinin lenfatik damarlar yoluyla dolaşımına karışmasına neden olabilmektedir. Cerrahi müdahale yönteminde, tümör hücresi saçılımı yoluyla mikrometastazlarla rezidüel hastalık gelişme riski de mevcuttur (R. Kim, 2018). Rutinde etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanılan kemoterapinin ciddi yan etkileri bulunmaktadır. Ayrıca kemoterapötiklere karşı hastalarda ilaç direnci gelişebilmektedir. Tüm bu nedenlerden ötürü kemoterapi tedavisinin kullanımı sınırlanmaktadır (Sarı ve arkadaşları, 2023). Radyoterapi tedavisini alan hastalarda; tedavi sürecinin doğal bir sonucu olarak yorgunluk gelişebilmekte, ciltte ise kızarıklık ve soyulmalar görülebilmektedir. Ayrıca, tedavi edilen bölgeye bağlı olarak saç dökülmesi ve uzun süreli maruziyet durumunda dokularda hasar meydana gelebilmektedir (Harrison ve arkadaşları, 2010). İmmünoterapinin yan etkileri arasında cilt reaksiyonları, döküntüler, kaşıntılar veya kızarıklıklar gibi problemler yaygındır. Ayrıca immünoterapinin bağışıklık sistemini hedef alması, akciğer, karaciğer, bağırsaklar gibi organlarda iltihaplanmalara neden olabilir (Postow, 2018).

3. MİKROBİYOTA VE KANSER

Mikrobiyota, bedenimizi paylaşan kommensal, simbiyotik ve fırsatçı patojenik mikroorganizmaların oluşturduğu ekosistemdir. Bu mikroorganizmalar arasında bakteriler, virüsler, mantarlar ve protozoalar bulunmaktadır (Karatay ve arkadaşları, 2019). Bu mikroorganizmalar, sindirim, bağışıklık sistemi düzenlemesi ve metabolik süreçler gibi birçok hayati işlevde önemli roller oynamaktadır. Mikrobiyota ile ilgili çalışmalar son dönemde hız kazanmıştır. Özellikle bağırsak mikrobiyotası, insan

sağlığı üzerindeki etkileri nedeniyle ilgi çekmektedir (Hills ve arkadaşları, 2022).

Bağırsak mikrobiyotası, insan sağlığının korunmasında ve hastalıkların önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Disbiyozis, bağırsak mikrobiyotasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanır ve bağışıklık sisteminin zayıflamasına, inflamasyonun artmasına ve hatta kanser gelişimine katkıda bulunabilmektedir (Pothuraju ve arkadaşları, 2021). Bağırsak mikrobiyotası birçok mikroorganizmadan oluşmaktadır. Bu mikroorganizmaların bazılarının farklı kanser türleri üzerine etkileri vardır (Tablo 1).

Tablo 1. Bazı mikroorganizmalar ve bunların çeşitli kanser türlerine etkisi

Mikroorganizma	Kanser üzerine Etkisi
<i>Helicobacter pylori</i>	Kronik inflamasyon oluşturarak ve gastrik hücre proliferasyonunu artırarak mide kanseri riskini yükseltir (Mota ve arkadaşları, 2018).
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	DNA hasarını artırarak ve bağışıklık sisteminin tümörle savaşmasını engelleyerek kolorektal kanser gelişimini destekler (Pătrășescu ve arkadaşları, 2018).
<i>Escherichia coli</i> (ETBF)	Enterotoksijenik suşları, inflamasyonu ve DNA mutasyonlarını teşvik ederek kolon tümörlerine neden olabilir (Chattopadhyay ve arkadaşları, 2021).
<i>Human Papillomavirus</i> (HPV)	HPV'nin yüksek riskli tipleri (örneğin, HPV-16 ve HPV-18), serviks hücrelerinde onkogenik proteinler üreterek kansere yol açar (Wang ve arkadaşları, 2022)
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Toksin üreterek bağırsak epitel hücrelerinde DNA hasarı oluşturur ve tümör gelişimini destekler</i> (Vipperla & O'Keefe, 2016).

Beslenme alışkanlıkları bağırsak mikrobiyotasının bileşimini önemli ölçüde değiştirerek kanser riskini artırabilir veya azaltabilir (Tao ve arkadaşları, 2020). Örneğin, lif açısından zengin diyetlerin bağırsaktaki kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA'lar) üretimini artırarak inflamasyonu azalttığı ve

bağırsak hücrelerinin sağlığını desteklediği gösterilmiştir (Jia, 2019). Öte yandan yüksek yağ içerikli ve işlenmiş gıdalar, zararlı mikrobiyal metabolitlerin üretimine yol açarak kolon kanseri riskini arttırabilir (Ali & Koh, 2015).

Son yıllarda, bağırsak mikrobiyotası ve kanser arasındaki ilişkiyi anlamada postbiyotiklerin rolü giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Postbiyotikler, bağışıklık sistemini düzenleyerek inflamasyonu azaltabilir ve bağırsak bariyer fonksiyonlarını destekleyebilir (Rinninella ve arkadaşları, 2021). Araştırmalar, postbiyotiklerin bağırsak mukozasını güçlendirdiğini ve potansiyel olarak kanser önleyici etkiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak bağırsak mikrobiyotası, kanserin önlenmesi ve yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır. Sağlıklı bir mikrobiyota dengesini korumak için lif açısından zengin, işlenmemiş ve prebiyotik-probiyotik içeren gıdaların tüketimi teşvik edilmelidir. Bu doğrultuda, postbiyotikler de bağırsak mikrobiyotasını dengeleyerek kanserin önlenmesi ve yönetimine katkı sağlayabilecek biyolojik bileşikler arasında yer almaktadır.

4. POSTBİYOTİK

"Postbiyotik" kelimesi, Latince kökenli "*post-*" (sonra, ardından) ve "*biotikos*" (canlılık) kelimelerinin birleşiminden türetilmiştir. Kelimenin kökeni, mikroorganizmalardan türetilmiş biyolojik aktif bileşenleri ifade etmek amacıyla oluşturulmuştur (Sak ve arkadaşları, 2021). Biyotikler, bağırsak mikrobiyotasına etki ederek konakçı sağlığının olumlu yönde etkilenmesi için kullanılması öngörülen beslenme stratejileri arasında yer almaktadır. Son 40 yılda bağırsak mikrobiyotasını düzenlemeye yönelik beslenme stratejilerine olan ilgi büyük ölçüde artış göstermiştir. Başlangıçta ilgi, prebiyotik ve probiyotikler üzerine yapılan araştırmalar üzerindenken sonrasında postbiyotiklere

yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Literatürde postbiyotikler terimi yaygın olarak kullanılmakla beraber, bazı çalışmalar bu kavramı "paraprobiyotikler", "cansız mikrobiyal hücreler" ve "FIF'ler" gibi bazı farklı terimlerle de tanımlamıştır. Bu kavramların ve benzerlerinin 1986 yılından sonra literatüre girmeye başladığı görülmüştür (Wegh ve arkadaşları, 2019). Bu kavramlar zaman içinde anlam karmaşasına neden olmuştur. Bu yüzden Uluslararası Probiyotik ve Prebiyotik Bilimsel Birliği (ISAPP), 2021 yılında "postbiyotik" terimini tanımlamıştır.

Postbiyotikler “Konakçıya fayda sağlayan mikroorganizmaların veya bunların bileşenlerinin bir preparatı” olarak tanımlanmıştır (Salminen ve arkadaşları, 2021). Her insanın bağırsak mikrobiyotası birbirinden farklı olduğu için postbiyotikler kişiden kişiye farklı etkiler gösterebilmektedir (Sak ve arkadaşları, 2021). Postbiyotikler, aktif mikroorganizmaların biyolojik potansiyelini artırmak veya onları işlevsel bileşenlere dönüştürmek için önemli bir fırsat sunar. Bu sayede, bağırsakta aktif bileşenlerin hedef bölgelere taşınması kolaylaşır (Wegh ve arkadaşları, 2019). Postbiyotiklerin etkileri, konak organizma ile mikrobiyal ürünler arasındaki etkileşimler aracılığıyla ortaya çıkmakta olup, bu mekanizma bağışıklık sistemini uyararak anti-inflamatuvar etkileri tetikleyebilir (Rinninella ve arkadaşları, 2021).

Probiyotiklerle karşılaştırıldığında, postbiyotiklerin endüstriyel üretim için kullanım ve depolama kolaylığı, uzun raf ömrü, geniş bir pH ve sıcaklık aralığında bozunmamaları ve biyoamin üretimi olmaması gibi birçok avantajı bulunmaktadır. Bununla birlikte postbiyotikleri probiyotik ikameleri olarak kullanmak için farmasötiklerin ve fonksiyonel gıdaların üretimi, dağıtım sistemleri ve güvenlik parametreleri hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır (Kim ve arkadaşları, 2021).

4.1. Postbiyotiklerin Sınıflandırılması

Postbiyotikler metabolik ürünlerine, kaynağına, yapısal bileşenlerine, fonksiyonlarına ve kullanım amaçlarına göre sınıflandırılmaktadır. Probiyotikler tarafından muramil dipeptid, teikoik asit, lipopolisakkarit (LPS), ekzopolisakkaritler (EPS'ler), laktospin ve indol gibi çeşitli postbiyotik türleri üretilmektedir (Żółkiewicz ve arkadaşları, 2020). Postbiyotiklerin genel sınıflandırılması Tablo-2 de gösterilmiştir.

Tablo-2 Postbiyotiklerin genel sınıflandırılması (Żółkiewicz ve arkadaşları, 2020)

Postbiyotik	Açıklama
Hücresiz Süpernatantlar	Bakteri ve maya tarafından ekstraselüler ortama salgılanan biyolojik olarak aktif metabolitleri içeren maddelerdir.
Ekzopolisakkaritler	Ekzopolisakkaritler mikroorganizmaların bulundukları ortama salgıladıkları monosakkaritlerin yüksek molekül ağırlığına sahip doğal polimerleridir. Gıda endüstrisinde emülsifiye ve stabilize edici olarak kullanılmaktadırlar.
Enzimler	Mikroorganizmalar tarafından, hücrenin bileşenlerine zarar veren reaktif oksijen türlerinin (ROS) etkilerine karşı korunmak için salgılanan enzimlerdir. Enzimlere, glutatyon peroksidaz, peroksit dismutaz (SOD), katalaz ve NADH-oksidad örnek olarak verilebilir.
Hücre Duvarı Parçaları	Bakteriyel hücre duvarı parçaları genel olarak immünojeniktir. Bu parçalar (örn. Lipoteikoik asit) spesifik bağışıklık tepkileri ortaya çıkarabilmektedir.
Kısa Zincirli Yağ Asitleri	Anaerobik bakteriler, bağırsakta karbonhidrat fermentasyonu ile KZYA'ları üretir. Sık karşılaşılan kısa zincirli yağ asitleri; asetat, propiyonat ve bütiratır.
Bakteriyel Lizatlar	Bakteriyel lizatlar gram negatif ve gram pozitif bakterilerin mekanik olarak parçalanmasıyla elde edilir.
Bağırsak Mikrobiyotası Tarafından Üretilen Metabolitler	Bağırsak mikrobiyotası; vitaminler, fenolik türevli metabolitler gibi birçok molekül üretir. Bu maddelerin biyoyararlanımları yüksektir ve antioksidan özellik gösterirler.

5. POSTBİYOTİK VE KANSER

Son dönemde postbiyotiklerin kanser üzerindeki etkileri

dikkat çekici hale gelmiştir. Yapılan bir araştırmada kolon kanserine karşı koruyucu etkileriyle öne çıkan postbiyotikler, bağırsak mikrobiyotasının dengesini olumlu yönde değiştirerek bağışıklık sisteminin tümör hücrelerine karşı daha etkili yanıt vermesini sağlamıştır (Xu ve arkadaşları, 2024). Apoptoz ve postbiyotik etkileşimi üzerine yapılan çalışmalar, özellikle *Lactobacillus* suşlarının öne çıktığını göstermektedir. Yapılan bir çalışmada, *Lactobacillus rhamnosus* GG ve *Lactobacillus paracasei* IMPC2.1 suşlarından elde edilen postbiyotiklerin, kanser hücrelerinin büyümesini durdurma ve apoptozu tetikleme potansiyeline sahip olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmada, özellikle kolorektal kanser üzerinde yapılan deneylerde, postbiyotiklerin proapoptotik hücre ölüm yollarını aktive ederek kanser hücrelerini yok ettiği bildirilmiştir. Ayrıca *Lactobacillus casei* suşunun hücre lizati kullanılarak fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, proliferasyonu %80 oranda azalttığı gözlemlenmiştir (Vrzáčková ve arkadaşları, 2021). Bir başka çalışmada ise *Lactobacillus rhamnosus* GG ve *Lactobacillus paracasei* gibi probiyotiklerden elde edilen postbiyotiklerin kanser hücrelerinin büyümesini yavaşlattığı ve apoptoz sinyallerini artırdığı belirlenmiştir (Kudra ve arkadaşları, 2023). Rad ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, *Lactobacillus plantarum* tarafından üretilen EPS'lerin kolon kanseri hücreleri üzerinde güçlü anti-tümör etkileri olduğu görülmüştür (Rad ve arkadaşları, 2021). Bunun yanı sıra *Lactobacillus delbrueckii* süpernatantlarının kaspaz-3 yoluyla kolon kanseri hücrelerinde apoptoz mekanizmasını desteklediği ve ferrikrom adı verilen bir postbiyotiğin bazı kemoterapötik ajanlardan daha güçlü bir anti-tümör etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir (Kudra ve arkadaşları, 2023).

Postbiyotiklerin önemli bir diğer özelliği ise anti-inflamatuar etkileridir. Probiyotikler gibi postbiyotikler de

immün sistemi olumlu yönde etkilemektedir. *Lactobacillus rhamnosus* GG süpernatantlarının, insan kolonundaki düz kas hücrelerinden LPS kaynaklı IL-6 proinflamatuvar sitokin salınımını inhibe ederek anti-inflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır. Benzer şekilde, postbiyotiklerin TNF- α salınımını azaltırken IL-10 üretimini artırabildiği ortaya konmuştur (Magryś & Pawlik, 2023). Son araştırmalar, postbiyotiklerin kemoterapötik tedaviyi ve iyileşme sürecini hızlandırmak için kullanabileceğini göstermektedir. Özellikle KZYA'lar (bütirat ve asetat) gibi metabolitlerin, bağırsak epitel hücrelerinde enerji kaynağı olması yanı sıra bağırsak bariyer fonksiyonunun iyileştirdiği, sistemik inflamasyonu azalttığı ve tedavi sürecini hızlandırdığı bildirilmiştir (Sudaarsan & Ghosh, 2024). Yine bir başka çalışmada KZYA'ların, kolorektal kanser hücrelerinin çoğalmasını baskıladığı, apoptozu tetiklediği ve bağışıklık yanıtını güçlendirdiği saptanmıştır (Vrzácková ve arkadaşları, 2021) Buna ek olarak postbiyotiklerin, bağışıklık sistemini düzenleyerek kanserli dokulardaki immün yanıtı arttırdığı gözlemlenmiştir. Bu etki, özellikle bağırsak mikrobiyotasının dengesini koruyan ve inflamasyonu azaltan mekanizmalarla ilişkilidir. Dolayısıyla, postbiyotiklerin, gelecekte kemoterapi ve immünoterapi tedavilerinde potansiyel destekleyici ajanlar olarak yer alması umut vadetmektedir.

6. SONUÇ

Postbiyotiklerin insan sağlığına yararlı etkileri birçok çalışmada gösterilmiş olup çeşitli fizyolojik yollar üzerinden etkilerini göstermektedirler. Son yıllarda postbiyotiklerin anti-inflamatuvar ve anti-tümör etkileri üzerine yapılan çalışmaların sayısı hızla artmaktadır. Bunlar arasında özellikle kanser ile olan etkileşimleri merak uyandırmaktadır.

Mevcut bulgular, postbiyotiklerin klinik olarak kemoterapi süreçlerini destekleyebileceğini, bağırsak hasarını azaltarak tedavi toleransını artırabileceğini ve kemoterapi sonrası inflamasyonu baskılayarak iyileşme sürecini hızlandırabileceğini göstermektedir. Özellikle, kemoterapi sonrası bağırsak hasarını sınırlama potansiyeline sahip olmaları, postbiyotiklerin kanser tedavisinde destekleyici bir ajan olarak değerlendirilmelerine olanak sağlamaktadır. Postbiyotiklerin apoptozu arttıran, mikrobiyotayı destekleyen ve anti-inflamatuar etkileri bulunmaktadır. Tüm bu bilgilerin ışığında postbiyotikler, kanser tedavisinde önemli bir destekleyici ajan olma potansiyeline sahiptir. Ancak, postbiyotiklerin kanser üzerindeki mekanizmalarının daha iyi anlaşılması için geniş ölçekli klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Gelecekte yapılacak araştırmalar, postbiyotiklerin doz-bağımlı etkilerini, spesifik kanser türleri üzerindeki rollerini ve hastalık progresyonundaki etkinliklerini belirleyerek, bu biyoaktif bileşiklerin modern tıpta daha yaygın klinik kullanımına olanak sağlayabilir. Sonuç olarak postbiyotiklerin kanser üzerine olan etkileri umut vadedicidir ve bu etkilerin gelecekte kanser tedavisinde önemli rol oynayabilir.

REFERANSLAR

- Ali, I., & Koh, Y. S. (2015). High-fat-diet-modulated gut microbiota promotes intestinal carcinogenesis. *Journal of Bacteriology and Virology*, 45(4), 394–396. Retrieved from <https://doi.org/10.4167/jbv.2015.45.4.394>
- Amjad MT, Chidharla A, Kasi A. Cancer Chemotherapy. [2023. In: StatPearls]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/>
- Barbaros, B., & Dikmen, M. (n.d.). *Kanser İmmünoterapisi. Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* (Vol. 31) (4), 177-182.
- Blackadar, C. B. (2016, February 10). Historical review of the causes of cancer. *World Journal of Clinical Oncology*. Baishideng Publishing Group Co., Limited. Retrieved from <https://doi.org/10.5306/wjco.v7.i1.54>
- Chattopadhyay, I., Dhar, R., Pethusamy, K., Seethy, A., Srivastava, T., Sah, R., ... Karmakar, S. (2021, June 1). Exploring the Role of Gut Microbiome in Colon Cancer. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. Springer. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s12010-021-03498-9>
- Coulie, P. G. , V. den E. B. J. , van der B. P. , & B. T. (2014). Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nature reviews. Cancer*. <https://doi.org/10.1038/Nrc3670>.
- Çevik, BA., Pirinçci, E. (2017). Beslenme ve Kanser. *Fırat Tıp Der/Fırat Med J* 22(1): 1-7
- Hills R.D Jr., Benjamin A. Pontefract, Hillary R. Mishcon, Cody A. Black, Steven C. Sutton, Cory R. Theberge; Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease.

- Komp Nutr Diet 28 April 2022; 2 (1): 3–18.
<https://doi.org/10.1159/000523712>
- IARC- Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı). (2020).
- Jia, Y. ve J. Y. (2019). Diyet, bağırsak mikrobiyotası ve kolorektal kanser. , . 8, 541-545. .
- Karatay, E. (2019). Microbiota, probiotic and prebiotics. Anadolu Güncel Tıp Dergisi, 1(3), 68-71.
<https://doi.org/10.38053/agtd.529392>
- Kim, R. (2018, May 1). Anesthetic technique for cancer surgery: Harm or benefit for cancer recurrence? *European Journal of Surgical Oncology*. W.B. Saunders Ltd. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.02.207>
- Kim, S. J., Kim, G. H., & Cho, H. (2021). Postbiotics for cancer prevention and treatment. *Korean Journal of Microbiology*, 57(3), 142–153. Retrieved from <https://doi.org/10.7845/kjm.2021.1067>
- Kudra, A., Kaźmierczak-Siedlecka, K., Sobocki, B. K., Muszyński, D., Połom, J., Carbone, L., ... Stachowska, E. (2023). Postbiotics in oncology: science or science fiction? *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media SA. Retrieved from <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1182547>
- Magryś, A., & Pawlik, M. (2023). Postbiotic Fractions of Probiotics Lactobacillus plantarum 299v and Lactobacillus rhamnosus GG Show Immune-Modulating Effects. *Cells*, 12(21). Retrieved from <https://doi.org/10.3390/cells12212538>
- Malagón-rojas, J. N., Mantziari, A., Salminen, S., & Szajewska, H. (2020, February 1). Postbiotics for preventing and treating common infectious diseases in children: A

- systematic review. *Nutrients*. MDPI AG. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/nu12020389>
- Mota, J. F., Walter, J., & Prado, C. M. (2018, December 1). Insights Into the Relationship Between Gut Microbiota and Colorectal Cancer. *Current Colorectal Cancer Reports*. Current Medicine Group LLC 1. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s11888-018-0419-4>
- Pătrășescu, I. R., Mischianu, D. M., Oprea, C. S., Solea, I., Barbilian, A., Băicuș, C., Băicuș, A., Bălănescu, M., & Beuran, A. (2018). Gut microbiota: New insight in colorectal cancer pathogenesis. *Romanian Journal of Military Medicine*, 121(3), 7-12.
- Postow, M. A. , S. R. , & H. M. D. (2018). Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *The New England Journal of Medicine*, 378(2), 158–168.
- Pothuraju, R., Chaudhary, S., Rachagani, S., Kaur, S., Roy, H. K., Bouvet, M., & Batra, S. K. (2021). Mucins, gut microbiota, and postbiotics role in colorectal cancer. *Gut Microbes*. Taylor and Francis Ltd. Retrieved from <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1974795>
- Rad, A. H., Aghebati-Maleki, L., Kafil, H. S., & Abbasi, A. (2021). Molecular mechanisms of postbiotics in colorectal cancer prevention and treatment. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Bellwether Publishing, Ltd. Retrieved from <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1765310>
- Rad, A. H., Maleki, L. A., Kafil, H. S., Zavoshti, H. F., & Abbasi, A. (2021). Postbiotics as promising tools for cancer adjuvant therapy. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*.

- Tabriz University of Medical Sciences. Retrieved from <https://doi.org/10.34172/apb.2021.007>
- Ranganathan, P., Dare, A., Harrison, E. M., Kingham, T. P., Mutebi, M., Parham, G., ... Pramesh, C. S. (2024, January 1). Inequities in global cancer surgery: Challenges and solutions. *Journal of Surgical Oncology*. John Wiley and Sons Inc. Retrieved from <https://doi.org/10.1002/jso.27551>
- Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Palombaro, M., Pulcini, G., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2021, July 1). Nutritional interventions targeting gut microbiota during cancer therapies. *Microorganisms*. MDPI AG. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071469>
- Sak, D. & Soykut, G. (2021). Biyotikler ailesinin yeni üyesi postbiyotikler. *Genel Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(3), 259-272.
- Sarı, U., Afşin, Y., Özdemir, İ., Mutlu Özçelik, S., & Öztürk, Ş. (2023). Gallik Asidin Rahim Ağzı Kanseri Hücre Hattına (HeLa) Karşı Antikanser Etkisi. *Dicle Tıp Dergisi*, 365–373. Retrieved from <https://doi.org/10.5798/dicletip.1360684>
- Shaverdian, N., Lisberg, A. E., Bornazyan, K., Veruttipong, D., Goldman, J. W., Formenti, S. C., ... Lee, P. (2017). Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *The Lancet Oncology*, 18(7), 895–903. Retrieved from [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30380-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30380-7)
- Sudaarsan, A. S. K., & Ghosh, A. R. (2024). Appraisal of postbiotics in cancer therapy. *Frontiers in Pharmacology*.

- Frontiers Media SA. Retrieved from <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1436021>
- Taliboğlu, S., & Kıran, F. (2024). Kanser Gelişiminde ve Tedavisinde Mikrobiyotanın Rolü. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. Retrieved from <https://doi.org/10.18614/deutip.1400790>
- Tao, J., Li, S., Gan, R. Y., Zhao, C. N., Meng, X., & Li, H. Bin. (2020, March 25). Targeting gut microbiota with dietary components on cancer: Effects and potential mechanisms of action. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Taylor and Francis Inc. Retrieved from <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1555789>
- Urhan, M., & Akbulut, G. (2017). Obezite ve kanser ilişkisi: Leptin kanserojen bir adipokin midir? *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2(3), 35-43.
- Vipperla, K., & O’Keefe, S. J. (2016, April 1). Diet, microbiota, and dysbiosis: A ‘recipe’ for colorectal cancer. *Food and Function*. Royal Society of Chemistry. Retrieved from <https://doi.org/10.1039/c5fo01276g>
- Vrzáčková, N., Ruml, T., & Zelenka, J. (2021). Postbiotics, metabolic signaling, and cancer. *Molecules*, 26(6). Retrieved from <https://doi.org/10.3390/molecules26061528>
- Wang, Z., Li, L., Wang, S., Wei, J., Qu, L., Pan, L., & Xu, K. (2022, November 14). The role of the gut microbiota and probiotics associated with microbial metabolisms in cancer prevention and therapy. *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A. Retrieved from <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1025860>

- Wegh, C. A. M., Geerlings, S. Y., Knol, J., Roeselers, G., & Belzer, C. (2019, October 1). Postbiotics and their potential applications in early life nutrition and beyond. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/ijms20194673>
- Xu, Y., Wu, X., Li, Y., Liu, X., Fang, L., & Jiang, Z. (2024). Probiotics and the Role of Dietary Substrates in Maintaining the Gut Health: Use of Live Microbes and Their Products for Anticancer Effects against Colorectal Cancer. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. Retrieved from <https://doi.org/10.4014/jmb.2403.03056>
- Yokuş, B., & Çakır, D. Ü. (2012). Kanser biyokimyası. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1(1), 7-18.
- Zengin Alpözgen, A., & Razak Özdiñçler, A. (2016). Derleme. Sağlık Bilimleri Ve Meslekleri Dergisi, 3(1), 66-72. <https://doi.org/10.17681/hsp.18017>.
- Żółkiewicz, J., Marzec, A., Ruszczyński, M., & Feleszko, W. (2020, August 1). Postbiotics—a step beyond pre-and probiotics. *Nutrients*. MDPI AG. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/nu12082189>

BESLENME VE DİYETETİK KONULARI

yaz
yayınları

YAZ Yayınları

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar / AFYONKARAHİSAR

Tel : (0 531) 880 92 99

yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com