GIDA
THE JOURNAL OF FOOD
E-ISSN 1309-6273, ISSN 1300-3070

Derleme / *Review*
GIDA (2017) 42 (6): 809-820
doi: 10.15237/gida.GD17092

LAKTİK ASİT BAKTERİLERİNİN AFLATOKSİN B_1 BAĞLAYICI VE ANTİKANSEROJEN ÖZELLİKLERİ*

Şebnem Kurhan[1], İbrahim Çakır[2]**
[1]Abant İzzet Baysal Üniversitesi Yenilikçi Gıda Teknolojileri Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi, Bolu, Türkiye
[2]Abant İzzet Baysal Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü, Bolu, Türkiye

Geliş / *Received*: 11.10.2017; Kabul / *Accepted*: 06.11.2017; Online baskı / *Published online*: 23.11.2017

Kurhan, Ş., Çakır, İ. (2017). Laktik asit bakterilerinin aflatoksin B_1 bağlayıcı ve antikanserojen özellikleri. *GIDA* (2017) 42 (6): 809-820 doi: 10.15237/gida.GD17092

ÖZ
Laktik asit bakterileri starter kültür olarak gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılan, insan mikrobiyotasının doğal üyeleridir. Son yıllarda laktik asit bakterileri üzerine yapılan araştırmalar mikotoksinleri, özellikle de aflatoksin B_1'i (AFB_1) biyolojik etkisizleştirme özellikleri üzerinde yoğunlaşmaktadır. Elde edilen sonuçlar AFB_1'in ve metaboliti olan AFM_1'in bağlama özelliklerinin türler hatta suşlar arası farklılık gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle yapılan çalışmalar genellikle üstün potansiyeli olan suşları tespit etmeyi amaçlamaktadır. Laktik asit bakterileri AFB_1 ve AFM_1 gibi genotoksinleri ortamdan uzaklaştırarak DNA-biyokoruyucu özellik göstermekte, dolayısı ile konakçı sağlığının devamlılığına katkı sağlamaktadır. Ayrıca yapılan *in-vitro* çalışmalarda laktik asit bakterilerinin kanser hücrelerine karşı anti-proliferatif etki göstererek, çoğalmalarını önlediği de ifade edilmektedir. Bu derlemede laktik asit bakterilerinin gıda matriksi ve besiyerinde AFB_1 ve AFM_1'i uzaklaştırma özelliklerinin mekanizması ayrıntılı olarak ele alınmış, ayrıca anti-kanserojen etkileri üzerine yapılan son çalışmalar hakkında bilgi verilmiştir.
Anahtar kelimeler: Laktik asit bakterisi, mikotoksin, aflatoksin B_1, probiyotikler

AFLATOXIN B_1 BINDING AND ANTI-CARCINOGENIC PROPERTIES OF LACTIC ACID BACTERIA

ABSTRACT
Lactic acid bacteria that are used as starter cultures in food industry are natural members of human microbiota. In recent years, researches are focused on lactic acid bacteria's mycotoxin especially aflatoxin B_1 (AFB_1) biological detoxification features. The results obtained showed that AFB_1 and its metabolite AFM_1binding property may change between even the strains are revealed. So studies are aimed to find the superior strain. Lactic acid bacteria show anti-genotoxic properties due to removal genotoxins such as AFB_1 and AFM_1 thus help to maintain host health. Also *in vitro* studies are reported that lactic acid bacteria showed anti-proliferative effect and avoid the growth of cancer cells. In this review, it is aimed to combine the removal mechanism of AFB_1 and AFM_1 from food matrix and medium by lactic acid bacteria extensively and give the current information about the anti-carcinogenic effect studies.
Keywords: Lactic acid bacteria, mycotoxin, aflatoxin B_1, probiotics

* Bu makale Şebnem Kurhan'ın "Endüstriyel Önemi Olan Bazı Laktik Asit Bakterilerinin DNA-Biyokoruyucu Özelliklerinin Belirlenmesi" isimli doktora tezinden hazırlanmıştır.

** Yazışmalardan sorumlu yazar / *Corresponding author:*
✉ sebnemkurhan@ibu.edu.tr ✆ (+90) 374 254 1000 / 4914 🖷 (+90) 374 253 4945

GİRİŞ

İnsan mikrobiyotası "vücut boşluğunda yaşayan, sağlık ve hastalık bakımından belirteç olarak kabul edilmeyen kommensal, simbiyotik ve patojen mikroorganizmaların oluşturduğu topluluk" şeklinde tanımlanmaktadır (Hemarajata ve Versalovic 2013). Bir başka tanımda ise insan mikrobiyotası, insan vücudunda bulunan canlı mikroorganizmaların (bakteri, maya, küf, protozoa ve virüs) genetik materyalleri olarak belirtilmektedir (Hair ve Sharpe, 2014).

İnsan vücudu, sahip olduğu hücre sayısından en az 10 kat daha fazla bakteriye ev sahipliği yapmaktadır. Bu bakterilerin büyük çoğunluğu gastrointestinal sistemde, çoğunlukla da kalın bağırsakta yer almaktadır (Hair ve Sharpe, 2014). Probiyotikler, yeterli miktarda tüketildiğinde konakçıya sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanırlar. Probiyotik bakterilerin önemli özelliklerinden biri, sindirim sistemi boyunca farklı ortam koşullarına dayanım sağlayarak canlılıklarını koruyabilmeleridir. (Cebeci ve Gürakan 2003). Probiyotik türler içinde yer alan laktobasil ve bifidobakteriler, gıda ile ilişkili ve güvenli olarak kabul edilen türlerdir. Memeli mikrobiyotasında da bu bakteriler kommensal olarak bulunmaktadır (Adams ve Marteau, 1995). Bifidobakteriler, bağırsak mikrobiyotasında en fazla bulunan mikroorganizma gruplarından biri olup, feçeste bulunan hücre sayıları, laktobasillere oranla 3-4 log daha yüksektir. Fakat toksinleri bağlama çalışmalarında hem laktobasiller hem de bifidobakteriler oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır.

Mikotoksinler çoğu aromatik halka yapısında, daha az kısmı da alifatik bileşiklerden oluşan, küflerin ürettiği sekonder metabolitler olup (Tunail, 2000), tahılların üretimi ve depolanması sırasında oluşan kimyasal ve termal olarak kararlı bileşiklerdir (Arıgül ve Zorba, 2014). Ağırlıklı olarak *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium* (Vinderola ve Ritieni, 2015) ve *Alternaria* (Tunail, 2000) türleri tarafından üretilmektedir. Mikotoksinler, doğrudan veya metabolitleri ile dolaylı olarak DNA'ya bağlanarak DNA'nın yapısını bozmaktadırlar (Kaya, 2014). Aflatoksin B_1 (AFB_1), birçok *Aspergillus* türü tarafından üretilen mikotoksin olup (Jebali vd., 2015), Kategori I olarak sınıflandırılan insan kanserojenidir (IARC, 2017).

Bu derleme ile yakın geçmişten günümüze yapılan çalışmalar ile en yaygın bulunan mikotoksin olan AFB_1'in, laktik asit bakterileri ve probiyotik bakteriler kullanılarak biyolojik yolla etkisizleştirme yöntemleri ile laktik asit bakterilerinin kanser hücrelerinin çoğalmasına karşı etkileri ve sonuçlarının bir araya getirilmesi amaçlanmıştır.

LAKTİK ASİT BAKTERİLERİ

Laktik asit bakterileri çoğunluğu uzun, kısa çubuk veya kok formunda, tamamı Gram-pozitif, çoğunluğu mikroaerofilik fakat mutlak anaerobları da bulunduran, katalaz negatif ve sitokrom içermeyen mikroorganizma topluluğudur (Çakmakçı vd., 2011). *Sporolactobacillus inulinus* hariç hiçbiri spor oluşturmaz. *Carnobacterium*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Streptococcus* ve *Lactobacillus* türleri laktik asit bakterileri olarak tanımlanmaktadır (Tunail 2009). *Bifidobacterium* türleri ise her ne kadar filogenetik olarak bu türlerden bağımsız olsalar da biyokimyasal, fizyolojik ve ekolojik olarak benzerliklerinden dolayı laktik asit bakterileri olarak kabul edilmektedir (Adams ve Marteau, 1995). Laktik asit bakterileri glikoz katabolizmaları sonucu baskın ürün olarak laktik asit üretmeleri ile bilinen mikroorganizmalardır (König vd., 2009).

Gıda endüstrisinde oldukça fazla kullanım alanı bulan laktik asit bakterileri aynı zamanda sağlıklı bir insan bağırsak florasının da doğal üyeleridirler (Coconnier vd., 1997). *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. paracasei*, *L. acidophilus* ve *L. salivarius* ağızdan rektuma kadar tüm mukozada yaygın olarak bulunan türlerdir. Gıdalarda *L. paracasei* ve *L. rhamnosus* daha çok süt ürünleri ile ilişkiliyken; *L. plantarum* daha çok bitki orijinli fermente gıda ürünlerinde bulunmaktadır (Molin, 2001).

Süt dışındaki bitki kökenli salamura zeytin, sauerkraut ve turşu gibi geleneksel birçok fermente ürün fazla sayıda laktik asit bakterisi

taşımasına rağmen, bu ürünler nadiren probiyotik bakteri içerirler (Cebeci ve Gürakan, 2003). Avrupa Birliği tarafından desteklenen proje kapsamında, 5 ülke ortaklığında yürütülen probiyotik zeytin projesi (Probiolives) kapsamında, 597 laktik asit bakterisi suşu taranmış ve probiyotik özelliğe sahip *L. pentosus* ve *L. plantarum* suşları ile deneme ölçeğinden, büyük ölçekli üretime geçilerek probiyotik zeytin üretiminde başarı sağlanmıştır (Tassou, 2014). Son zamanlarda probiyotik mikroorganizmalar arasına, *Enterococus* ve algler de katılmıştır (Riaz Rajoka vd., 2017).

Probiyotik bakteriler, bağırsak epitellerine tutunarak, ürettikleri antimikrobiyal maddeler (bakteriyosin vb.) ve metabolik bileşenler ile diğer mikroorganizmaların gelişimini baskılamakta ve bağırsak mukozasındaki reseptör ve bağlanma bölgeleri için diğer mikroorganizmalarla rekabet oluşturmaktadır (Hemarajata ve Versalovic 2013). Probiyotikler, bağırsak mukozasında bağışıklık sistemini kontrol eden protein grubu olan sitokinler ve immunoglobulin A salgılanmasını teşvik ederek, hücre ortamını pro-inflamatuar konumundan, anti-inflamatuar duruma dönüştürerek gastrointestinal bağışıklığı düzenlemeye yardımcı olurlar (Contreras-Govea vd., 2013; Ducrotté vd., 2012). Probiyotikler ayrıca sindirilemeyen karbonhidratları, kısa zincirli yağ asitlerine dönüştürerek kolonositler için besin oluşturmakta ve bağırsak hareketini düzenlemektedir (Ducrotté vd., 2012). Kısa zincirli yağ asitlerden olan sodyum bütiratın; kolon kanser hücrelerinin gelişimini kısıtlayıp, fenotip farklılaşmasını ve apoptozu tetikleyerek kansere yol açan risk faktörlerini azalttığı bildirilmiştir (Longoria-García vd., 2016).

AFLATOKSİN B_1 VE DETOKSİFİKASYONU

Aflatoksin B_1, birçok *Aspergillus* türü tarafından üretilen mikotoksindir (Jebali vd., 2015). Uluslararası Kanser Araştırma Enstitüsü (IARC) tarafından AFM_1 1993 yılından beri 2B sınıfı, aflatoksinler ise 2012 yılından beri birinci sınıf kanserojenler grubunda yer almaktadır (IARC, 2017). AFB_1, aflatoksin türlerinin en kanserojeni olup, memeliler tarafından tüketildiğinde gastrointestinal sistemde emilerek kanda, sütte ve dolayısıyla süt ürünlerinde AFB_1'in hidroksillenmiş metaboliti olan AFM_1'e dönüşmektedir (Jebali vd., 2015). AFB_1'in sitokrom c (CYP450) 3A4 enzimi tarafından AFQ_1 ve epoksi formuna; CYP450 1A2 tarafından da AFM_1 ve epoksi formuna dönüştürülebildiği rapor edilmiştir (Huang vd., 2017). Maruz kalınan AFB_1'in %1,2'si ila %2,2'si AFM_1'e dönüştürüldükten sonra idrar ile atılmaktadır (Redzwan vd., 2016). AFM_1, AFB_1'in aksine metabolik aktivasyona ihtiyaç duymadan, insan hücrelerine sitotoksik etki göstermektedir (Serrano-Niño vd., 2013). IARC tarafından, AFM_1'in kanserojen etkisinin AFB_1'e göre 10 kat daha düşük olduğu belirtilmektedir (IARC, 2002).

Mikotoksin bulunan gıdaların tüketilmesi akut ya da kronik (mutajenik, teratojenik, östrojenik ve bağışıklığı baskılayıcı) etkilerin görülmesine neden olabilmektedir (Taheur vd., 2017). Bağırsaklar, gıdalardaki bulaşanların karşılaştığı ilk bariyer olduğundan diğer organlara göre daha yüksek konsantrasyonda bulaşana maruz kalmaktadır. Plazmadaki mikotoksin konsantrasyonunun düşürülmesi ise ancak bağırsaktan emilimlerinin azaltılması ile mümkündür (Gao vd., 2016). Beslenme yolu ile alınan AFB_1, on iki parmak bağırsağından difüzyon ile emilmekte ve bu emilim tüm bağırsak sistemi boyunca devam etmektedir. Emilimin ardından AFB_1 kana karışmakta ve diğer organlara ulaşmaktadır. Aflatoksin B_1 toksik etkisini göstermek için metabolik aktivasyona ihtiyaç duymaktadır (Girgin vd., 2001). Karaciğerde CYP450 enzimleri ile metabolize edilen AFB_1, AFB_1 ekzo-8,9-epoksite dönüştürülmekte, buradan sonra ya vücuttan atılmakta ya da DNA ve biyolojik moleküller gibi diğer biyolojik moleküllerle etkileşime girmektedir (Redzwan vd., 2016). AFB_1-epoksitinin ise yalnızca *ekzo*- izomeri genotoksiktir. *Ekzo*-epoksit yapısındaki AFB_1, su içerinde oldukça kararsız olduğundan, DNA ile etkileşime girerek yüksek miktarda DNA-bağlanma ürünleri oluşturur. En sık oluşan AFB_1-DNA bağlanma ürünü, DNA'da guaninin 7 numaralı azotuna bağlanmış 8,9-dihidro-8-(N^7-guanil)-9-hidroksi-AFB_1 (AFB_1-N^7-Gua)'dir. (Kaya 2014; Huang vd., 2017). Karaciğerde

metabolize edildikten sonra, DNA'da guanine bağlanan AFB_1, tümör baskılayıcı gen P53'ün 249. kodonunda mutasyona yol açmaktadır (El-Nezami vd., 2006).

Hayvanların kronik olarak aflatoksinlere maruz kalması, bağışıklık sisteminin baskılanmasına yol açmaktadır. Ayrıca oluşturduğu bağlanma ürünleri nedeniyle protein metabolizmasını etkilemekte ve kritik öneme sahip mikrobesinlerin kullanılmalarını engellemektedir (Istiqomah vd., 2017).

Gıda ve yemlerde bulunan aflatoksin seviyelerinin kontrol altına alınması için iki yöntem bulunmaktadır. Birinci yöntem küf kontaminasyonu ve gelişimini önlemek, ikinci yöntem ise kontamine ürünlerin detoksifikasyonudur (Elsanhoty vd., 2014). Küflerin ve mikotoksinlerin kontrolü için geliştirilen fiziksel ve kimyasal yöntemler yetersiz kalmakta ve gıdanın organoleptik yapısında değişikliğe ve toksik madde kalıntıların oluşmasına yol açtığı için tercih edilmemektedir (Król vd., 2017). Aflatoksin molekülünün detoksifikasyonu, yapısında bulunan difuran halkasının ayrılması ile gerçekleşmektedir. Mikrobiyal yolla aflatoksinlerin yıkımı, bu halkanın ayrılmasını hedeflemektedir (Adebo vd., 2017).

Son yıllarda AFB_1'in biyolojik detoksifikasyonu ilgi ve önem kazanan bir çalışma alanı olmaya başlamıştır. Yapılan çalışmalarda birçok mikroorganizmanın, bakteri, maya, küf, aktinomisetler ile alglerin, gıda ve yemlerdeki aflatoksini parçalama yetenekleri araştırılmıştır. Bazı küfler ile küf sporlarının aflatoksini kısmen yeni floresan özellikteki bileşenlere dönüştürdüğü bazılarının da aflatoksinin küçük bir miktarını uzaklaştırdığı ya da parçaladığı bildirilmiştir (Ciegler vd., 1966).

Aflatoksinlerin detoksifikasyonunda en çok çalışılan bakteri grubu laktik asit bakterileridir. Gıdaların fermantasyonunda starter ve gıdaların işlenmesinde katkı olarak kullanılmaları, toksinlere yüksek afinite göstermeleri nedeniyle ilgi odağı olmuşlardır (Adebo vd., 2017). Laktik asit bakterileri ile AFB_1'in indirgenmesi, bu bakterilerin toksini hücre duvarları yüzeyinde tutması/bağlaması yoluyla gerçekleşmektedir. Metabolize etmeleri ya da degrade etmeleri söz konusu olmamakla birlikte bağlanma tersinir olup, bu durum kontamine besiyeri içerisinde bulunan AFB_1'i tamamen ortamdan uzaklaştırmasını engellemektedir (Guan vd., 2008). Ancak Wu vd. (2009) tarafından, AFB_1'in, yoğurt ve süt ürünleri fermantasyonu süresince AFB_{2a}'ya detoksifiye edildiği bildirilmiştir. Laktik asit bakterileri ve bifidobakterilerin süt ürünlerinde kullanılan suşları tarafından AFB_1'in bağlandığı birçok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir (Elsanhoty vd., 2014). Elsanhoty vd. (2013) yaptıkları çalışmada laktik asit bakterileri ve bifidobakterilerin bazı suşlarının hem canlı hem de ölü hücrelerin, AFB_1'in MRS Broth içindeki başlangıç konsantrasyonunu düşürdüğünü belirlemişlerdir.

Aflatoksinler kumarin türevlerinden oluşmaktadır. Bazı mikroorganizmalar kumarini karbon kaynağı olarak kullanabilmekte veya metabolize edebilmektedir (Guan vd., 2008; Xia vd., 2017). Laktik asit bakterilerinin yanı sıra *Nocardia corynebecterioedes* (eski adıyla *Flavobacterium aurantiacum*) (Ciegler vd., 1966), *Bacillus* türleri (*Bacillus clausii*, *B. subtilis*, *B. lentus*, *B. pumilus*, *B. megaterium*, *B. firmus*) (Cenci vd., 2008), *Stenotrophomonas maltophila* (Guan vd., 2008), *Pseudomonas* türleri (Sangare vd., 2014), *Bacillus subtilis* JSW-1 (Xia vd., 2017) türleri ise hücreleri ya da sekonder metabolitleri sayesinde AFB_1'i parçalayabilmektedir. *Flavobacterium aurantiacum* sıvı besin ortamından ve gıda ürünlerinden toksik yan ürün oluşturmadan aflatoksini önemli miktarda uzaklaştıran tek mikroorganizma olarak rapor edilmiştir (Ciegler vd., 1966).

Laktik asit bakterileri ve probiyotiklerin genotoksin bağlama etkinlikleri; suşa, mutajen konsantrasyonuna, mutajenin kimyasal yapısına, bakterinin gelişme fazına, ortam pH'sı ve iyon gücüne, inkübasyon/fermantasyon süresi ve ortam tipine bağlı olarak değişmektedir (Khorshidian vd., 2016).

Serrano-Nino vd. (2013) tarafından, *L. acidophilus* NRRL B4495, *L. reuteri* NRRL-B14171, *L. rhamnosus* NRRL B-442, *L. johnsonii* NRRL B-2178 ve *B. bifidum* NRRL B-41410 suşları kullanılarak, yapay sindirim sistemi içerisinde AFM_1'i uzaklaştırma özellikleri araştırılmıştır. Sindirim işleminden sonra en yüksek bağlama etkinliği *B. bifidum* NRRL B-41410, en düşük bağlama etkinliği de *L. acidophilus* NRRL B-4495 suşunda gözlenmiştir. Zeytinlerin depolanmaları süresince çoğalan küfler tarafından üretilen AFB_1 miktarının *L. plantarum* ile azaltılması çalışmasında; elektron mikroskobundan alınan görüntüler ise, *L. plantarum*'un zeytin yüzeyinde biyofilm oluşturarak, yarattığı oksijen rekabeti nedeniyle maya ve küflerin çoğalmasını engellediği ifade edilmektedir (Kachouri vd., 2014). Bir diğer çalışma ise, *L. plantarum* ve *L. lactis*'in ortamda bulunan serbest AFB_1'i bağlama özelliği araştırmış; *L. plantarum*'un (%46) *L. lactis*'e (%27) göre daha üstün özellik gösterdiği tespit edilmiştir. Bu iki laktik asit bakterisi ayrı tüplerde üretilip sonradan birleştirildiğinde, uzaklaştırdıkları AFB_1 miktarı %59'a çıkarken; başlangıçtan itibaren birlikte inkübe edilen bakterilerin ise %81 oranında AFB_1'i bağladığı ayrıca bu ortak kültürde üretilen bakteriyosinlerin de AFB_1'i bağladığı (%90) görülmüştür (Sezer vd. 2013). Kefir danelerinin süt içinde çeşitli mikotoksinlerin biyotransformasyonu üzerine çalışılmış ve dane florasında yer alan mikroorganizmaların en yüksek oranda AFB_1'i (%31) bağladığı ve herhangi bir biyotransformasyon ürünü oluşturmadığını belirtmişlerdir (Taheur vd., 2017).

LAKTİK ASİT BAKTERİLERİNİN ANTİKANSEROJEN ÖZELLİKLERİ

Düzenli olarak gıda ve çevresel kanserojenlere maruz kalmanın kaçınılmaz olduğu durumlarda antimutajenik maddeler, mutajenlerin etkisiz hale getirilmesinde hayati rol oynamaktadır. Beslenme, antimutajenik maddelerin alınmasında en doğal yöntemlerden biridir. Bunun yanı sıra, probiyotik, prebiyotik ve simbiyotikler bakımından zengin gıda takviyesi, gıda kaynaklı mutajenlerin uzaklaştırılmasında en etkili biyolojik yöntem olarak kabul edilmektedir (Raman vd., 2013).

Kanser tedavisinde kemoterapi, radyoterapi ya da cerrahi müdahalelerin başarılı olma oranları; oluşturdukları yan etkiler ve ölüm yüzdelerinin yüksek olması nedeniyle halen tartışmaya açık bir konudur. Bu nedenle son zamanlarda çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının kolon kanserlerindeki fonksiyonel özelliklerinin ortaya çıkarılmasında yoğunlaşmaktadır (Raman vd., 2013).

Bağırsak mikrobiyotasının doğal üyesi olan probiyotikler mutajen bağlama, parçalama ve mutajenezi önleme, pro-kanserojenlerin zararlı, toksik ve reaktif kanserojenlere dönüşmesini engelleme, prebiyotiklerin fermantasyonu ile bütirat, propiyonat ve asetat gibi kısa zincirli yağ asitleri oluşturarak bağırsak pH'sını düşürme, anti-enflamatuar moleküllerin salgılanarak konukçu bağışıklık sistemini geliştirme, apoptozu indükleme, tümör hücrelerine anti-proliferatif etki gösterme ve kanser hücrelerinin farklılaşmasını sağlama gibi farklı mekanizmalar sayesinde anti-kanserojen etki göstermektedir (Adebola vd., 2013; Raman vd., 2013; Wang vd., 2014; Ambalam vd., 2016). Probiyotikler, pH düşüşüne neden oldukları için *E. coli* ve *Clostridia* grubuna ait bakterilerin gelişimini inhibe ederek, pro-kanserojenlerin kanserojen maddelere dönüşümüne neden olan β-glukoronidaz gibi bakteriyel enzimlerin miktarını azaltmaktadır (Longoria-Garcia vd., 2016). Yapılan araştırmalarda mikotoksinlerin hücre yüzeyine adsorbe edilerek; polisiklik aromatik hidrokarbonlar içerisinde en mutajen olan benzo[*a*]pirenin ise hücre duvarındaki peptidoglukan katmanda tutularak uzaklaştırıldığı belirlenmiştir (Zhao vd., 2013).

Lifli besinlerin fermantasyonu ile oluşan kısa zincirli yağ asitleri pH'yı düşürüp laktik asit bakterilerinin gelişimi için uygun koşulları sağlamakla beraber patojenlerin gelişimini engellemekte ve kolon hücreleri için de karbon kaynağı sağlamaktadır (Vinderola ve Ritieni 2014). Ayrıca düşük pH hücrelerde sentezlenen biyotransformasyon enzimlerinin miktarını düşürerek pro-kanserojenlerin, kanserojen ürünlere dönüşmesi engellemektedir (Raman vd., 2013). Probiyotiklerin en yaygın bilinen faydası; antibiyotik kullanımı nedeniyle bozulan mikrobiyotayı yeniden düzenleme özellikleridir (Gamallat vd., 2016).

Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar, bazı probiyotik bakterilerin aflatoksin B_1 ve diğer kanserojenler ile sıkı kompleksler oluşturabildiğini göstermektedir (El-Nezami vd., 2006). Probiyotiklerin bu özellikleri türe ve hatta bazen suşa özel olabilmektedir (So vd. 2017).

Laktik asit bakterileri, farklı yöntemlerle AFB_1'in oluşumunu engellemekte veya kontamine gıda ve yemlerde AFB_1'in miktarının azaltılmasını sağlamaktadırlar. Özellikle gıdalarda kullanılan koruyucu kültürler, küflenmenin önüne geçerek muhtemel AFB_1 üretiminin de önüne geçebilmektedir. Fermantasyon ile birlikte ortamda çoğalan laktik asit bakterilerinin bazı suşlarının canlı ve ölü hücreleri, pH'dan bağımsız olarak (Topcu vd., 2010) ortamda bulunan AFB_1 miktarını azaltabilmektedir.

Walia vd. (2014) ise, Kuzeybatı Himalaya bölgesinde üretilen geleneksel fermente gıdalardan izole edilen 11 yerli muhtemel probiyotik bakteri ve 6 mayayı standart genotoksinler olan 4-nitokinolin-1-oksit (4-NOQ) ve furazolidone ile birlikte inkübe ettikten sonra kısa dönemli genotoksisite testlerini (SOS-Chromotest ve Ames Test) uygulamışlardır. 8 laktik asit bakterisinin, standart genotoksinler, 4-NOQ ve furazolidone'u %75 oranında inhibe ettiğini belirlenmiştir. En yüksek antigenotoksik etkiyi ise *Enterococcus faecium* ve *plantarum* göstermiştir. Maya izolatlarının antigenotoksik aktivitesi ise bakterilere göre daha düşük (<%50) olmuştur (Walia vd. 2014). Canlı *L. rhamnosus* Vc ile ko-inkübe edilen MNNG'nin genotoksisitesinin %69 (SOS-testi), mutajenitesinin ise %61 (Ames testi) düştüğü belirlenmiştir (Pithva vd., 2015).

L. plantarum MON03 (LP) hücreleri ile birlikte 24 saat inkübe edilen AFM_1'in, süre sonunda miktarının %93 azaldığı tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra genetik olarak aynı (Balb/c) farelerde mikronükleus oluşumu ve kromozomal anomalinin belirlenmesi için öğünlerine ilave edilen AFM_1, LP ve AFM_1 + LP ile beslenen farelerde yalnızca AFM_1 uygulamasının vücut ağırlığını önemli miktarda azalışa yol açtığı; sitotoksik ve genotoksik etkisi nedeniyle, farelerin kemik iliği hücrelerinde polikromatik eritrosit, mikronükleus oluşumu ve kromozomal anomalilerin görülme sıklığının arttığı belirlenmiştir. Eş zamanlı çalışmada ise, *L. plantarum*'un AFM_1 ile uygulandığı farelerde, AFM_1'in etkilerini önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. AFM_1+LP ortak inkübasyonunun kullanıldığı farelerde, kontrol grubu fareler ile araştırılan parametreler bakımından önemli fark gözlenmemiştir (Ben Salah-Abbès vd., 2014). Ismail vd. (2017) tarafından yürütülen çalışmada ise yapay olarak AFM_1 ile kontamine edilmiş süt örneklerinde, 10^{10} KOB/mL konsantrasyonunda ilave edilen *L. helveticus*'un AFM_1'in tamamını bağladığı belirlenmiştir. Bu yolla süt ve süt ürünlerinde AFM_1'in güvenli seviyeye indirilebileceği ifade edilmektedir (Ismail vd., 2017). Huang vd. (2017) tarafından yürütülen çalışmada, geleneksel Çin yiyeceği Tofu'da izole edilmiş 10 farklı suşun AFB_1 bağlama özellikleri araştırılmış ve ölü hücreleri de yüksek miktarda AFB_1 bağlayabilen *L. plantarum* C88 üstün suş olarak seçilmiştir. AFB_1 biyo-transformasyonunun, *L. plantarum* C88 tarafından engellenip engellenmediğinin doğrulaması, farelerde CYP 1A2 ve CYP 3A4 ekspresyon seviyelerine bakılarak kontrol edilmiş ve canlı *L. plantarum* C88 ile beslenen farelerde CYP 1A2 ve CYP 3A4 ekspresyonunun, AFB_1 kontrol grubuna göre önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca *L. plantarum* C88, feçes yoluyla AFB_1'in atılmasını arttırmış, idrarda bulunan sitokrom enzimi ürünleri AFB+N^7-guanine miktarı da önemli miktarda azaltmış ve yağların peroksidasyonunu önlemiştir.

Laktik asit bakterileri tarafından indirgendiği farklı çalışmalar ile gösterilen aflatoksinlerin yanı sıra; laktik asit bakterilerinin farklı kanser hücrelerine etkileri de araştırılmıştır.

İnsan bağırsak mikrobiyotası kolorektal kanserlerinin gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Bu risk faktörleri probiyotiklerin tüketilmesi ile azalmakta ve bu kanser tipinin görülme sıklığının düşmesini sağlamaktadır (dos Reis vd., 2017). Bağırsak mikrobiyotasında belirli bakteri türlerinin varlığı, kolorektal kanserler ile ilişkilendirilmektedir. "Batı tipi beslenme" olarak

da adlandırılan yağ ve protein bakımından zengin beslenme, bağırsak mikrobiyotasını değiştirmekte ve *Firmicutes* grubu üyelerinin sayısının hızla artarken, *Bacteroidetes* grubu üyelerinin sayısında önemli azalışa neden olmaktadır (Hemarajata ve Versalovic 2013). Buna karşın lif bakımından zengin besinlerin tüketilmesi ile tam tersi durum gözlenmekte; *Firmicutes* sayısı azalmakta, *Bacteroidetes* sayısı ise artmaktadır (Kumar vd., 2016). Kolon kanseri hastalarında çok yüksek sayıda bulunan *Fusobacterium nucleatum*'un adenomların kansere dönüşümünde rol aldığı; enterotoksijenik *Bacteroides fragilis*'in ise bir diğer kanser etmeni olduğu bildirilmiştir. Laktik asit bakterileri antimikrobiyel özellikleri sayesinde bu patojenlerin gelişimini baskılamaktadırlar (Ambalam vd., 2016). *Propionibacterium freudenreichii* ile fermente edilmiş sütün gastrik kanser hücrelerinde apoptoza yol açtığı tespit edilmiştir (Cousin vd., 2012). Bağırsak mikrobiyotasında bulunan bakterilerden bazılarının ileri safha kanserde metastazın önüne geçebilme etkisinin araştırıldığı çalışmada ise metastatik kolon kanser hücresine (HCT-116) *L. casei*, *L. rhamnosus* GG ve bağırsak kommensal bakterilerinden biri olan *Bacteroides thetaiotaomicron*'un hücresiz süpernatantları uygulanmıştır. Her iki laktobasil türünün hücresiz süpernatanlarının kanser hücrelerinin invazyonunu azalttığı tespit edilmiştir (Escamilla vd., 2012). *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. adolescentis* ve *B. brevespecies*, kolonda tümör görülme sıklığını düşürdüğü bildirilmektedir (Sadeghi-Aliabadi vd., 2014).

Wang vd. (2014) yaptığı çalışmada da, geleneksel fermente ürünlerden izole edilmiş 138 laktobasil suşunun HT-29 hücrelerine anti-proliferatif etkisi araştırılmış ve 4 farklı suştan elde edilen hücre duvarı ve sitoplazma ekstraktlarının HT-29 hücrelerinin çoğalmasını engellediği bulunmuştur. Ayrıca bu ekstraktların, hücrede dâhili yolak aracılığıyla, mitokondri membranının geçirgenliğini arttırarak apoptoza yol açtığı tespit edilmiştir. Er vd. (2015) tarafından elde edilen veriler *P. pentaosaceus*, *L. plantarum* ve *Weissella confusa*'nın hücresiz süpernatantları ve hücresiz liyofilize filtratları, insan kolon adenokarsinom hücre hattı olan Caco-2 hücrelerine anti-proliferatif etki göstererek bu hücrelerin gelişimini inhibe ettiği şeklindedir. Tsai vd. (2015), *L. casei* ATCC 334 tarafından üretilen iki farklı antimikrobiyel peptidin (m2163 ve m2386) insan kolorektal kanser hücre hattı olan SW480'de apoptozu başlattığını tespit etmişlerdir. Sıcaklık uygulaması ile inaktive edilmiş ya da canlı *L. plantarum*, HT-29 hücreleri ile birlikle inkübe edildiklerinde; inaktif *L. plantarum* L67'nin HT-29 hücrelerine sitotoksik etki yaptığı; ancak canlı hücrelerin sitotoksik etki yaratmadığı tespit edilmiştir. Bu duruma, sıcaklık uygulaması ile üç boyutlu yapısı bozulan proteinin, hücre membranı üzerinde yer alan reseptör ile interaksiyona girmesinin yol açtığı, böylece protein-reseptör interaksiyonu sonucu apoptoz yolağının aktifleştiği belirtilmektedir (Song vd., 2015).

Farklı sınıflandırılmış kolon kanseri hücreleri olan Caco-2, HT-29 ve SW480 hücre hatlarına K vitamini ve canlı *L. rhamnosus* GG ayrı ayrı ve kombinasyon şeklinde uygulandığında, 72 saat sonunda test edilen tüm hücre hatlarına ayrı ayrı uygulanan K vitamini ve *L. rhamnosus* GG'nin çoğalmayı durdurduğu, apoptozun tetiklendiği ve hücre döngüsünün tutuklandığı artan dozlarda ortama ilave edilen K vitamininin, probiyotiğe bağlı anti-proliferatif etkiyi güçlendirdiği tespit edilmiştir (Orlando vd., 2016). 13 gün boyunca 10^9 KOB/mL *L. casei* ile beslenen farelerde ise kolon karsinom hücrelerinin gelişimi yüksek miktarda önlenerek, tümör hacminin %80 azalmasına yol açmıştır (Tiptiri-Kourpeti vd., 2016). Chen vd. (2017) tarafından da *Lactobacillus*'ların kolorektal kanser hücrelerinin gelişimini engelleyici etkisi; tümör oluşumunu teşvik eden enzimlerinin aktivitelerini düşürmeleri, mutajenleri bağlama, kısa zincirli yağ asitlerinin sentezi ile ortam pH'sını düşürmeleri yoluyla olduğu belirtilmektedir.

SONUÇ

Yapılan çalışmalar yalnızca probiyotiklerin değil diğer laktik asit bakterilerinin de beslenme ile maruz kalınan mutajen ve kanserojenleri bağlayabildiğini göstermektedir. Bu nedenle farklı orijinli laktik asit bakterileri starter olarak uygulanarak mikotoksinlerin uzaklaştırılmasında etkin olarak kullanılabilmektedir. Pek çok doğal

fermente ürünü içeren beslenme alışkanlıkları günlük hayatta farkında olmadan maruz kalınan genotoksinlerin gideriminde ve bunların yol açabileceği hastalıkların önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Yoğun olarak çeşitli türlerde laktik asit bakterilerini içeren bu besinler sayesinde yine beslenme yolu ile metabolizmaya alınan aflatoksinlerin, insan mikrobiyotasında bulunan laktik asit bakterileri tarafından tutularak, olumsuz etkilerinin azaltılabileceği düşünülmektedir. Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre laktik asit bakterileri yalnızca bu toksinleri uzaklaştırarak kanserojen etkilerini azaltmamakta; aynı zamanda kanserli hücrelerin çoğalmasını engelleyerek tümör gelişimini durdurmakta ve bu hücreleri apoptoza yönlendirerek kanser tedavilerine de katkı sunabileceği gösterilmektedir. Bu konuda elde edilen bulguların *in vivo* çalışmalarla desteklenmesi, özellikle gıda endüstrisinde starter kültür olarak kullanılan laktik asit bakterilerinin farklı tür ve suşlarının da araştırma kapsamına dâhil edilmesi gerekmektedir. Böylece yeni fonksiyonel ürün geliştirilmesinde kullanılabilecek potansiyel suşların seçiminde sağlık açısından daha isabetli seçimler yapılabileceği düşünülmektedir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı 2015.09.04.843 numaralı proje ile destekleyen Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

Adams, M.R., Marteau, P. (1995). On the safety of lactic acid bacteria from food. *Int J Food Microbiol*, 27: 263-264.

Adebo, O.A., Njobeh, P.B., Gbashi, S., Nwinyi, O.C., Mavumengwana, V. (2017). Review on microbial degradation of aflatoxins. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 57 (15), 3208-3217. doi:10.1080/10408398.2015.1106440

Adebola, O., Corcoran, O., Morgan, W.A. (2013). Protective effects of prebiotics inulin and lactulose from cytotoxicity and genotoxicity in human colon adenocarcinoma cells. *Food Res Int,* 52 (1): 269-74. doi:10.1016/j.foodres.2013.03.024.

Ambalam, P., Raman, M., Purama, R.K., Doble, M. (2016). Probiotics, prebiotics and olorectal cancer prevention. *Best Pract Res. Clin Gastroenterol,* 30 (1): 119-31. http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.009

Arıgül, M., Zorba, M. (2014). Mikotoksin detoksifikasyon yöntemleri 1. Ulusal Mikoloji Günleri, 1-4 Eylül 2014, Erzurum Teknik Üniversitesi, Erzurum, Türkiye.

Ben Salah-Abbès, J., Abbès, S., Jebali, R., Haous, Z., Oueslati, R. (2014). Potential preventive role of lactic acid bacteria against aflatoxin M_1 immunotoxicity and genotoxicity in mice. *J Immunotoxicol* 6901: 1-8. doi:10.3109/1547691X.2014.904025

Cebeci, A., Gürakan, C. (2003). Properties of Potential Probiotic *Lactobacillus plantarum* Strains. *Food Microbiol* 20 (5): 511-18. doi:10.1016/S0740-0020(02)00174-0

Cenci, G,, Caldini, G., Trotta, F., Bosi, P. (2008). In vitro inhibitory activity of probiotic spore-forming *Bacilli* against genotoxins. *Lett Appl Microbiol* 46 (3): 331-37. doi:10.1111/j.1472-765X.2007.02314.x

Chen, Z-Y., Hsieh, Y-M., Huang, C-C., Tsai, C-C. (2017). Inhibitory effects of probiotic *Lactobacillus* on the growth of human colonic carcinoma cell line HT-29. *Molecule*s 22 (107): 1-12. doi:10.3390/molecules22010107.

Ciegler, A., Lillehoj, E.B., Peterson, R.E., Hall, H.H. (1966). Microbial detoxification of aflatoxin. *Appl Microbiol* 14 (6): 934-39.

Coconnier, M-H., Lievin, V., Bernet-Camard, M-F., Hudault, S., Servin, A.L. (1997). Antibacterial effect of the adhering human *Lactobacillus acidophilus* strain LB. *Antimicrob Agents and Chemother.* 41 (5): 1046-52.

Contreras-Govea, F.E., Muck, R.E., Broderick, G.A., Weimer, P.J. (2013). *Lactobacillus plantarum* effects on silage fermentation and in vitro microbial yield. *Anim Feed Sci Technol* 179(1-4): 61–68. doi:10.1016/j.anifeedsci.2012.11.008

Cousin, F.J., Jouan-Lanhouet, S., Dimanche-Boitrel, M-T., Corcos, L., Jan, G. (2012). Milk fermented by *Probionibacterium freudenreichii* induces apoptosis of HGT-1 human gastric cells. *PLoS One* 7 (3):1-12.

Çakmakçı, M.L., Karahan, A.G., Çakır, İ. (2011). Mikrobiyoloji, s 197, Gıda Teknolojisi Derneği Yayınları No: 36, Ankara.

dos Reis, S.A., da Conceição, L.L., Siqueira, N.P., Rosa, D.D., da Silva, L.L., Peluzio, M. do C.G. (2017). Review of the mechanisms of probiotic actions in the prevention of colorectal cancer. *Nutr Res* 37: 1-19. http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2016.11.009

Ducrotté, P., Sawant, P., Jayanthi, V. (2012). Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) Improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 18 (30): 4012-18. doi:10.3748/wjg.v18.i30.4012.

El-Nezami, H.S., Polychronaki, N.N., Ma, J., Zhu, H., Ling, W., Salminen, E.K., Juvonen, R.O., Salminen, S.J., Poussa, T., Mykkänen, H.M. (2006). Probiotic supplementation reduces a biomarker for increased risk of liver cancer in young men from Southern China. *Am J Clin Nutr* 83 (5): 1199-1203. doi:83/5/1199 [pii]

Elsanhoty, R.M., Ramadan, M.F., El-Gohery, S.S., Abol-Ela, M.F., Azeke, M.A. (2013). Ability of selected microorganisms for removing aflatoxins invitro and fate of aflatoxins in contaminated wheat during baladi bread baking. *Food Control*, 33 (1): 287-292. doi:10.1016/j.foodcont.2013.03.002.

Elsanhoty, R.M., Salam, S.A., Ramadan, M.F., Badr, F.H. (2014). Detoxification of aflatoxin M_1 in yoghurt using probiotics and lactic acid bacteria. *Food Control*, 43: 129-134. doi:10.1016/j.foodcont.2014.03.002.

Er, S., Koparal, A.T., Kıvanç, M. (2015). Cytotoxic effects of various lactic acid bacteria on caco-2 cells. *Turk J Biol*; 39: 23-30. doi:10.3906/biy-1402-62

Escamilla, J., Lane, M.A., Maitin, V. (2012). Cell-free supernatants from probiotic *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus rhamnosus* GG decrease colon cancer cell invasion in vitro. *Nutr Cancer* 64 (6): 871-78. doi:10.1080/01635581.2012.700758

Gamallat, Y., Meyiah, A., Kuugbee, E.D., Hago, A.M., Chiwala, G., Awadasseid, A., Bamba, D., Zhang, X., Shang, X., Luo, F., Xina, Y. (2016). *Lactobacillus rhamnosus* induced epithelial cell apoptosis, ameliorates inflammation and prevents colon cancer development in an animal model. *Biomed Pharmacother* 83: 536-41. http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2016.07.001

Gao, Y.N., Wang, J.Q., Li, S.L., Zhang, Y.D., Zheng, N. (2016). Aflatoxin M_1 cytotoxicity against human intestinal caco-2 cells is enhanced in the presence of other mycotoxins. *Food Chem Toxicol* 96: 79-89. doi: 10.1016/j.fct.2016.07.019

Girgin, G., Başaran, N., Şahin, G. (2001). *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Alternaria*. *Turk Hij Den Biyol Derg* 58 (3): 97-118.

Guan, S., Ji, C., Zhou, T., Li, J., Ma, Q., Niu, T. (2008). Aflatoxin B_1 degradation by *Stenotrophomonas maltophilia* and other microbes selected using coumarin medium. *Int J Mol Sci* 9 (8): 1489-1503. doi:10.3390/ijms9081489

Hair, M., Sharpe, J. (2014). The facts about the human microbiome. The Center for Ecogenetics and Environmental Health, University of Washington,1/2014. https://depts.washington.edu/ceeh/downloads/FF_Microbiome.pdf (Erişim tarihi: 30.09.2017)

Hemarajata, P., Versalovic, J. (2013). Effects of probiotics on gut microbiota: Mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Ther Adv Gastroenterol* 6 (1): 39-51. doi:10.1177/1756283X12459294.

Huang, L., Duan, C., Zhao, Y., Gao, L., Niu, C., Xu, J., Li, S. (2017). Reduction of aflatoxin B_1 toxicity by *Lactobacillus plantarum* C88: A potential probiotic strain isolated from Chinese traditional fermented food tofu. *PloS One* 12 (1): 1-16. doi:10.1371/journal.pone.0170109.

IARC. (2017). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php (Accessed 01 October 2017).

IARC, (2002). IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risk to humans. 82: 168-171. https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol82/mono82.pdf (Accessed 01.10.2017).

Ismail, A., Levin, R.E., Riaz, M., Akhtar, S., Gong, Y.Y., de Oliveira, C.A.F. (2017). Effect of different microbial concentrations on binding of aflatoxin M_1 and stability testing. *Food Control*, 73, 492-496. doi:10.1016/j.foodcont.2016.08.040

Istiqomah, L., Damayanti, E., Julendra, H., Suryani, A.E., Sakti, A.A., Anggraeni, A.S. (2017). Effect of methionine and lactic acid bacteria as aflatoxin binder on broiler performance. *Proceeding of International Biology Conference*, 1-7. doi:10.1063/1.4985408.

Jebali, R., Abbes, S., Salah-Abbes, J.B., Younes, B.R., Haous, Z., Oueslati, R. (2015). Ability of *Lactobacillus plantarum* MON03 to mitigate aflatoxins (B_1 and M_1) immunotoxicities in mice. *J Immunotoxicol* 12 (3): 290-99. doi: 10.3109/1547691X.2014.973622

Kachouri, F., Ksontini, H., Hamdi, M. (2014). Removal of aflatoxin B_1 and inhibition of *Aspergillus flavus* growth by the use of *Lactobacillus plantarum* on olives. *J Food Prot* 77 (10): 1760-7. doi: 10.4315/0362-028X.JFP-13-360.

Kaya, S. (2014). Mikotoksinler. 393-433. Veteriner Toksikoloji. Ed. S. Kaya. 3. Baskı. Medisan Matbaası, Ankara.

Khorshidian, N., Asli, M.Y., Hossein, H., Shadnoush, M. (2016). Potential anticarcinogenic effects of lactic acid bacteria and probiotics in detoxification of process induced food toxicants. *Iran J Cancer Prev*, 9 (5): 1-13. doi: 10.17795/ijcp-7920.

König, H., Unden, G., Fröchlich, J. (2009) Biology of Microorganisms on Grapes in Must and in Wine, Hardcover, Germany. ISBN: 978-3-540-85462-3.

Król, A., Pomastowski, P., Rafińska, K., Railean-Plugaru, V., Walczak, J., Buszewski, B. (2017). Microbiology neutralization of zearalenone using *Lactococcus lactis* and *Bifidobacterium* sp. *Anal Bioanal Chem*. Published in the topical collection celebrating ABCs 16th Anniversary. doi:10.1007/s00216-017-0555-8.

Kumar, M., Babaei, P., Ji, B., Nielsen, J. (2016). Human gut microbiota and healthy aging: Recent developments and future prospective. *Nutr Healt Aging*, 4: 3-16. doi:10.3233/NHA-150002

Longoria-García, S., Belmares-Cerda, R.E., Flores-Verástegui, M.I.M., Contreras Esquivel, J.C., Montañez-Sáenz, J.C., Cruz-Hernández, M.A. (2016). Prebiotics, probiotics, synbiotics and functional foods in control and treatment of type II diabetes mellitus and colorectal cancer. Probiotics and Prebiotics in Human Nutrition and Health, Chapter 17. Edited by Venketeshwer Rao and Leticia G. Rao, ISBN 978-953-51-2476-4, Print ISBN 978-953-51-2475-7, 392 pages, Publisher: In Tech, Chapters published July 13, 2016 under CC BY 3.0 license. http://dx.doi.org/10.5772/63643

Molin, G. (2001). Probiotics in foods not containing milk or milk constituents, with special reference to *Lactobacillus plantarum* 299v. *Am J Clin Nutr* 73 (2): 380-85.

Orlando, A., Linsalata, M., Russo, F. (2016). Antiproliferative effects on colon adenocarcinoma cells induced by co-administration of vitamin K_1 and *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Int J Oncol* 48 (6): 2629-38. doi:10.3892/ijo.2016.3463

Pithva, S.P., Ambalam, P.S., Ramoliya, J.M., Dave, J.M., Vyas, B.R.M. (2015). Antigenotoxic and antimutagenic activities of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* Vc against N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine. *Nutr Cancer*, 67 (7): 1142-1150. doi: 10.1080/01635581.2015.1073751.

Raman, M., Ambalam, P., Kondepudi, K.K, Pithva, S., Kothari, C., Patel, A.T., Purama, R.K., Dave, J.M., Vyas, B.R. (2013). Potential of probiotics, prebiotics and synbiotics for management of colorectal cancer. *Gut Microbes* 4 (3): 181-92. doi:10.4161/gutm.23919.

Redzwan, M.S., Abd Mutalib, M.S., Wang, J-S., Ahmad, Z., Kang, M-S., AbdulRahman, N'Aqilah., Nasrabadi, N.E., Jamaluddin, R. (2016). Effect of supplementation of fermented

milk drink containing probiotic *Lactobacillus casei* Shirota on the concentrations of aflatoxin biomarkers among employees of Universiti Putra Malaysia: A randomised, double blind, cross-over, placebo-controlled study. *Br J Nutr*, 115 (1): 39-54. doi:10.1017/S0007114515004109.

Riaz Rajoka, M.S., Shi, J., Zhu, J., Shao, D., Huang, Q., Yang, H., Jin, M. (2016). Capacity of lactic acid bacteria in immunity enhancement and cancer prevention. *Appl Microbiol Biotechnol*, 101: 35-45. doi 10.1007/s00253-016-8005-7.

Sadeghi-Aliabadi, H., Mohammadi, F., Fazeli, H., Mirlohi, M. (2014). Effects of *Lactobacillus plantarum* A7 with probiotic potential on colon cancer and normal cells proliferation in comparison with a commercial strain. *Iran J Basic Med Sci,* 17: 815-819.

Sangare, L., Zhao, Y., Minnie, Y., Folly, E., Chang, J., Li, J., Selveraj, J.N., Xing, F., Zhou, L., Wang, Y., Liu, Y. (2014). Aflatoxin B_1 degradation by a *Pseudomonas* strain. *Toxins,* 6: 3028-40. doi:10.3390/toxins6103028.

Serrano-Niño, J.C., Cavazos-Garduno, A., Hernandez-Mendoza, A., Applegate, B., Ferruzzi, M.G., Martin-Gonzalez, M.F., Garcia, H.S. (2013). Assessment of probiotic strains ability to reduce the bioaccessibility of aflatoxin M_1 in artificially contaminated milk using an *in vitro* digestive model. *Food Control* 31 (1): 202-7. doi: 10.1016/j.foodcont.2012.09.023.

Sezer, Ç., Güven, A., Oral, N.B., Vatansever, L. (2013). Detoxification of aflatoxin B_1 by bacteriocins and bacteriocinogenic lactic acid bacteria. *Turk J Vet Anim Sci*, *37*(5), 594–601. doi:10.3906/vet-1301-31

So, S.S.Y., Wan, M.L.Y., El-Nezami, H. (2017). Probiotics-mediated suppression of cancer. *Curr Opin Oncol* 29 (1): 62-72. doi:10.1097/CCO.0000000000000342.

Song, S., Oh, S., Lim, K.T. (2015). The proteins (12 and 15 kDa) isolated from heat-killed *Lactobacillus plantarum* L67 induces apoptosis in HT-29 cells. *Cell Biochem Funct,* 33 (2): 89-96. doi: 10.1002/cbf.3094.

Taheur, F. Ben, Fedhila, K., Chaieb, K., Kouidhi, B., Bakhrouf, A., Abrunhosa, L. (2017). Adsorption of aflatoxin B_1, zearalenone and ochratoxin A by microorganisms isolated from Kefir grains. *Int J Food Microbiol*, 251: 1-7. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2017.03.021

Tassou, C. (2014). PROBIOLIVES (Table olive fermentation with selected strains of probiotic lactic acid bacteria. Towards a new functional food.) PROBOLIVES Report Summary, European Commision Project ID: 243471.

Tiptiri-Kourpeti, A., Spyridopoulou, K., Santarmaki, V., Aindelis, G., Tompoulidou, E., Lamprianidou, E.E., Saxami, G., Ypsilantis, P., Lampri, E.S., Simopoulos, C., Kotsianidis, I., Galanis, A., Kourkoutas, Y., Dimitrellou, D., Chlichlia, K. (2016) *Lactobacillus casei* exerts anti-proliferative effects accompanied by apoptotic cell death and up-regulation of TRAIL in colon carcinoma cells. *PLoS ONE*, *11*(2), 1–20. doi:10.1371/journal.pone.0147960

Topcu, A., Bulat, T., Wishah, R., Boyacı, I.H. (2010). Detoxification of aflatoxin B_1 and patulin by *Enterococcus faecium* strains. *Int J Food Microbiol* 139 (3): 202-5. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2010.03.006

Tsai, T-L., Li, A-C., Chen, Y-C., Liao, Y-S., Lind, T-Y. (2015). Antimicrobial peptide m2163 or m2386 identified from *Lactobacillus casei* ATCC 334 can trigger apoptosis in the human colorectal cancer cell line SW480. *Tumor Biol* 36 (5): 3775-89. doi: 10.1007/s13277-014-3018-2

Tunail, N. (2000). Gıda Mikrobiyolojisi ve Uygulamaları, 2000. Genişletilmiş 2. Baskı; yayını. Sim Matbaası, Ankara 522 s 03. Bölüm, 13. kısım Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü, Ankara.

Tunail, N. (2009) Mikrobiyoloji. Pelin Ofset Tipo Matbaacılık, Ankara, Türkiye, 434 s. ISBN: 978605-603-62-0-0.

Vinderola, G., Ritieni, A. (2014). Role of probiotics against mycotoxins and their deleterious effects. *J Food Res* 4(1): 10. doi:10.5539/jfr.v4n1p10.

Walia, S., Keshani, S.S., Kanwar, S.S. (2014). Exhibition of DNA bioprotective activity by microflora of traditional fermented foods of North-Western Himalayas. *Food Res Int* 55: 176-80. http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2013.11.001

Wang, S. M., Zhang, L. W., Fan, R. B., Han, X., Yi, H. X., Zhang, L. L., Xue, C. H., Li, H. B., Zhang, Y. H., Shigwedha, N. (2014). Induction of HT-29cells Apoptosis by Lactobacilli Isolated from Fermented Products. *Research in Microbiology* 165(3): 202–14. http://dx.doi.org/10.1016/j.resmic.2014.02.004.

Wu, Q., Jezkova, A., Yuan, Z., Pavlikova, L., Dohnal, V., and Kuca, K. (2009). Biological degradation of aflatoxins. *Drug Metabolism Reviews* 41 (1):1-7. Doi: 10.1080/03602530802563850.

Xia, X., Zhang, Y., Li, M., Garba, B., Zhang, Q., Wang, Y., Zhang, H., Li, P. (2017). Isolation and characterization of a *Bacillus subtilis* strain with aflatoxin B_1 biodegradation capability. *Food Control,* 75: 92-98. http://dx.doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.12.036.

Zhao, H., Fang, Z., Yeqiong, Q., Piotr, D., Fengling, B., Piotr, W., Bolin, Z. (2013). Screening of *Lactobacillus* strains for their ability to bind benzo(*a*)pyrene and the mechanism of the process. *Food Chem Toxicol,* 59: 67-71. doi:10.1016/j.fct.2013.05.040.