FOOD and HEALTH

Food and Health, 5(3), 139-148 (2019) • https://doi.org/10.3153/FH19015 E-ISSN: 2602-2834

Review Article

BESİN KARSİNOJENLERİNİN DETOKSİFİKASYONUNDA ALTERNATİF YÖNTEM: PROBİYOTİKLER

Sümeyra Sevim, Mevlüde Kızıl

Cite this article as:

Sevim, S., Kızıl, M. (2019). Besin karsinojenlerinin detoksifikasyonunda alternatif yöntem: probiyotikler . *Food and Health,* 5(3), 139-148. https://doi.org/10.3153/FH19015

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Bölümü Toplu Beslenme Sistemleri Ana Bilim Dalı Ankara, Türkiye

ORCID IDs of the authors:

S.S. 0000-0001-9724-2628

M.K. 0000-0003-1380-3243

Submitted: 15.11.2018

Accepted: 04.12.2018

Published online: 10.02.2019

Correspondence:

Mevlüde KIZIL

E-mail: mkizil@hacettepe.edu.tr

© Copyright 2019 by ScientificWebJournals

Available online at
http://jfhs.scientificwebjournals.com

ÖZ

Besin hazırlama ve pişirmede kullanılan geleneksel ısıl işlemler (örneğin kızartma, fırınlama) besinin güvenilirliğini ve tüketilebilirliğini artırmak için yapılan uygulamalardır. Bununla birlikte, bu ısıl işlemler protein denatürasyonu, karbonhidratların çözünürlüğünde değişiklikler, vitamin bozunması ve yağ oksidasyonu yoluyla son ürünün kalitesinde bozulmaya neden olabilmekte ve çeşitli potansiyel zararlı bileşikler oluşabilmektedir. Bunlar içerisinden heterosiklik aromatik aminler, akrilamid ve polisiklik aromatik hidrokarbonların birçok çalışmada karsinojenik ve genotoksik nitelikte oldukları ispatlanmıştır. Bu karsinojenik bileşikleri ortadan kaldırmak için çeşitli fiziksel ya da kimyasal yöntemler olmasına rağmen bu yöntemlerin yeterince etkin kullanılmaması insan sağlığı için güvenilir ve başarılı alternatif yöntemlere ihtiyacı ortaya çıkarmıştır. Yararlı mikroorganizmalar olarak bilinen probiyotik bakterilerin antikarsinojenik etkileri ve hücre duvarı yapısından kaynaklı bağlanma yeteneklerinden yola çıkılarak diyet mutajenlerine bağlanabileceği ve bu şekilde detoksifiye (toksik etkileri yok etme) edebileceği üzerinde durulmaktadır. Bu derlemede de probiyotik bakterilerin besinlerde ısıl işlem sonucu oluşan karsinojenik bileşikler üzerindeki detoksifiye edici etkisini inceleyen araştırmalar değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Heterosiklik aromatik aminler, Akrilamid, Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, Probiyotikler, Karsinojenler

ABSTRACT

AN ALTERNATIVE METHOD IN DETOXIFICATION OF FOOD CARCINOGENES: PROBIOTICS

Traditional heat treatments (eg frying, baking) used in food preparation and cooking are applications to improve the reliability and consumption of food. However, these thermal processes can lead to deterioration in the quality of the final product by protein denaturation, changes in the solubility of carbohydrates, vitamin degradation, and fat oxidation, and various potentially harmful compounds can occur unintentionally. Among them, heterocyclic aromatic amines, acrylamide and polycyclic aromatic hydrocarbons have proved to be carcinogenic and genotoxic in many studies. Although there are various physical or chemical methods to eliminate these carcinogenic compounds, the ineffective use of these methods has created the need for safe and successful alternative methods for human health. It is emphasized that probiotic bacteria, known as beneficial microorganisms, can bind to the diet mutagens based on their anticarcinogenic effects and binding ability from the cell wall structure and in this way it is thought to detoxify (eliminate toxic effects) them. In this review, the studies investigating the detoxification effect of probiotic bacteria on carcinogenic compounds resulting from heat treatment in foods are evaluated.

Keywords: Heterocyclic aromatic amines, Acrylamide, Polycyclic aromatic hydrocarbons, Probiotics, Carcinogens

Giriş

Ateşin bulunmasından bu yana insanlar besinlerinin lezzetinin artırmak ve mikrobiyolojik riskleri azaltmak için besinlerine ısıl işlem uygulamaktadırlar. Besinlerin pişirilmesi, insan sağlığına zarar verebilecek biyolojik riskleri azaltarak güvenli hale gelmesini, protein denatürasyonu ve karbonhidratların çözünürlüklerini değiştirerek lezzet ve kokuyla ilişkili bileşiklerin ortaya çıkmasına ve sindirimin kolaylaşmasına yardımcı olmaktadır. Ancak bu esnada çeşitli vitamin kayıpları, yağ oksidasyonu ve insan sağlığı için potansiyel risk oluşturan bazı toksik maddeler de oluşabilmektedir. Heterosiklik aromatik aminler (HAA), akrilamid ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAHs) bu toksik maddelerden en önemlileridir (Meurillon ve Engel, 2016; Rivas-Jimenez vd., 2016). Yapılan birçok hayvan ve insan çalışmasında bu toksik maddelerle kolon, rektum, meme, prostat ve akciğer kanseri gibi çeşitli kanser riskleri ile arasında doz-yanıt ilişkisi olduğu görülmüştür (Brody vd., 2007; Delfino vd., 2000; Phillips, 1999; Sinha vd., 1999; Stacewicz-Sapuntzakis vd., 2008; Turesky, 2007; Zheng vd., 1998).

Karsinojenik bileşikleri ortadan kaldırmak için çeşitli fiziksel, kimyasal ve biyolojik yöntemler tasarlanmıştır. Ancak bu yöntemlerin birçoğu aşırı pahalı, karışık veya etkinliği azdır. Hatta bazı yöntemler zehirli ikincil metabolit oluşmasına neden olmaktadır (Balogh vd., 2000; Haritash ve Kaushik, 2009; Mishra ve Das, 2003). Bu yöntemlerin çoğu kez yaygınlaştırılması ve büyük ölçekli uygulamaların yapılması oldukça zordur. Bu nedenle tüketicilerin sağlıklı ve kaliteli bir yaşam sürebilmeleri için söz konusu karsinojenik bileşiklerin ortadan kaldırılmasına yönelik etkin ve güvenilir yaklaşımların üretilmesi gerekmektedir (Lili vd., 2017).

Geçmiş yıllarda iyi bir probiyotik bakteri olarak bilinen laktik asit bakterilerinin (LAB) konakçı üzerinde sağlığı geliştirici yararlı etkileri olduğu, özellikle karsinojenik ve mutajenik bileşiklerin riskini azalttığı ve kolon kanserini önlediği düşünülmektedir (Clements ve Carding, 2018; Gibson vd., 2010; Sanders vd., 2014).

Bu bilgiler doğrultusunda bu derlemede LAB suşlarının, besinlerde ısıl işlem sonucu oluşan yaygın karsinojenik bileşiklere (HAA, akrilamid, PAH) bağlanma yetenekleri ve bunun sonucunda da besinlerdeki miktarının azaltılması, diyetle maruziyetin azaltılması ve tüketiciler üzerinde karsinojenik etkilerinin azaltılmasına yönelik genel bir bakış sunmak amaçlanmıştır.

HAA Oluşumu ve Karsinojenik Özellikleri

HAA yaklaşık 40 yıl önce biyokimya profesörü Takashi Sugimura tarafından ızgara edilmiş et ve balıklardan oluşan duman ve yanık parçalarında keşfedilen ve pişmiş besinlerde ng/g düzeyinde bulunan mutajenik bir bileşiktir (Nagao vd., 1977). İnsanların HAA'ya maruziyetinin temel kaynağı pişmiş etler ve balıklardır, ayrıca pişirme tekniğine ve etin/balığın türüne göre de etkisi değişmektedir. Bu güne kadar proteinli besinlerde 25 HAA tanımlanmıştır. Bu türlerin oluşumu ve miktarı etin türüne, pişirme metoduna, sıcaklığına ve pişirme süresine bağlıdır (Meurillon ve Engel, 2016). Besinlerde en sık görülen HAA'lar ise 2-amino-1metil-6-fenilimidazol[4,5-b]piridin (PhlP), 2-amino-3,4-dimetilimidazol[4,5-f]kuinoksalin (MeIOx), 2-amino-3,4,8-trimetilimidazol[4,5-f] kuinoksalin (DiMeIQx), 2-amino-3-metilimidazol[4,5-f]kuinolin (IQ) ve nadiren 2-amino-3,4-dimetilimidazol[4,5-f]kuinolin (MeIQ)dir (Tavan vd., 2002).

Temel olarak HAA, aminoimidazoazoarenler (AIA ya da IQ tip) ve aminokarboniller (IQ tip olmayan ya da prolitik HAA) olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadırlar (Meurillon ve Engel, 2016). Prolitik HAA, yüksek sıcaklıkta (>300°C) amino asitlerin ve proteinlerin prolitik reaksiyonu ile oluşmaktadır. Aminoimidazoazoarenler (AIA), 'termik HAA' olarak da adlandırılırlar ve geleneksel pişirme sıcaklığında (tavada kızartma, ızgarada pişirme vb. yöntemlerle, 150-300°C'de) enzimatik olmayan kahreverengileşme reaksiyonu olan Maillard reaksiyonuyla oluşmaktadır (Meurillon ve Engel, 2016). HAA, ısıl işlem nedeniyle Maillard reaksiyonu sırasında azalan şeker, serbest amino asitler ve kreatin tarafından et ürünlerinin yüzeyinde oluşur. Çiğ materyalin içeriğindeki öncü madde (triptofan, fenilalanin, glutamik asit veya ornitin) seviyesi, ısıl işlemin sıcaklık derecesi ve uygulama süresi, besinin pH'sı ve su aktivitesi gibi fiziksel faktörleri ve hazırlama metotları HAA'ların oluşumunu ve yapısını etkileyen önemli faktörlerdir (Gibis ve Weiss, 2017). Bununla birlikte besinde gerçekleşen ısı ve kütle transferi, yağ oksidasyonu ve antioksidanlar da HAA düzeyini etkileyen faktörlerdendir (Oz vd., 2007).

Farklı türlerdeki kanser insidanslarındaki artmış risk ile et tüketimi arasında ilişki olduğunu belirten birçok epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır (Ferruci vd., 2009; Gibis, 2016; John vd., 2011; Lam vd., 2009; Nowell vd., 2002). Kırmızı ve özellikle işlem görmüş etlerin kolerektal kanser riskine sebebiyet verdiği Dünya Kanser Araştırma Fonu [World Cancer Research Fund (WCRF)] ve Amerika Kanser Araştırma Enstitüsü (AICR)'nün ikinci raporunda önemle ele

alınmıştır (WCRF/AICR, 2007). Pankreas kanseri ve et tüketimi [özellikle yüksek sıcaklıkta (>225°C) pişmiş etler] arasında da ilişki olduğu ve HAA alımının bu durum üzerinde etkin olduğu belirtilmektedir (Skog ve Solyakov, 2002; Stolzenberg-Solomon vd., 2007) . Uluslararası Kanser Araştırma Enstitüsü (IARC) de bu sonuçları değerlendirmiş ve kırmızı et tüketimini muhtemel karsinojenik (sınıf 2); işlenmiş et ürünlerini de insanlar için karsinojenik (sınıf 1) olarak sınıflandırarak HAA maruziyetinin azaltılmasını önermektedir (Bouvard vd., 2015). HAA kaynaklı kanser riskini azaltmak için düşük pişirme sıcaklığı uygulamak, etleri uzun süre pişirmek ve direk ateşe maruziyetten kaçınmak HAA oluşumunu azaltıcı faydalı uygulamalardandır. Diğer azaltıcı yöntemler ise besinlerde mutajen oluşumunu azaltıcı bileşen eklenmesi ya da biyolojik sistemlerde bu bileşiklerin aktivitelerini inhibe veya yok etmeye dayalıdır (Cheng vd., 2006).

HAA Detoksifikasyonu

Bağırsakta bulunan bazı bakteriler karsinojen, ko-karsinojen ya da pro-karsinojen bileşikler üretimiyle HAA tarafından indüklenen kolon hücrelerindeki DNA'ya olan hasarı kuvvetle artırırken, diğer bağırsak bakterileri (LAB) de bu bileşikleri detoksifiye edebilmekte ve ortadan kaldırabilmektedir (Wollowski, Rechkemmer, Pool-Zobel, 2001). *Bacteroides* ve *Clostridium* bakteri türlerinin hayvanlarda kolon tümörlerinin büyümesini ve insidansını artırırken, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi diğer faydalı bakteri türlerin tümör oluşumunu engellediği belirtilmektedir (Faridnia vd., 2010).

Reddy ve Rivenson (1993) ratlarda IQ kaynaklı kolon tümörünü inhibe etmek için *Bifidobacterium longum* türünün etkin bir yeteneğe (%100 inhibisyon) sahip olduğunu ve karaciğer tümörünü de %80 oranında inhibe ettiğini göstermiştir (Reddy ve Rivenson, 1993). Probiyotik bakterilerin bu toksik madde ya da maddelere direk bağlanarak toksinin muhtemel olumsuz etkilerini ortadan kaldığı ve/veya inhibe ettiği düşünülmektedir (Hernandez-Mendoza ve Malcata, 2014).

1990'lı yıllarda yapılan çalışmalarda *L. acidophilus, B. bifidum*, *L. fermentum, B. longum*, *Lactococcus lactis* ssp. lactis, *Lactococcus lactis* ssp. cremoris bakterilerinin ve bunların çeşitli alt türlerinin HAA'lara etkin bir şekilde bağlandığı gösterilmiştir. Bu bağlanmanın bakteri hücre duvarındaki polisakkarit yapıyla sağlandığı düşünülmektedir. Ayrıca bağlanma kapasitesinin bakteri türü ve hücre konsantrasyonu, pH, inkübasyon süresi ve mutajen konsantrasyonuna bağlı olarak değiştiği belirtilmiştir (Orrhage vd., 1994; Sreekumar ve Hosono, 1998; Terahara vd., 1998; Zhang ve Ohta, 1991). Bakterilerin HAA'lara bağlanma mekanizmasını inceleyen bir araştırmacı liyofilize hücre duvarı bileşenlerinin, ısıl-işlem (120°C'de 15 dk) görmüş hücrelerin ve stoplazmik içeriğin *in vitro* ortamda HAA'lara bağlanma kapasitesini araştırmıştır. Çalışma sonunda saf hücre duvarı ve peptidoglikan bileşeninin bakteri hücrelerine göre daha iyi bağlanma (%60-100) sağlamışken stoplazmik içeriğin etkin bir bağlanma (%8-10) sağlamadığını tespit etmiş ve bu sonuçların da bağlanma reaksiyonunun, mutajenlerin amino grubu ve peptidoglikan arasında gerçekleştiğinin göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca canlı hücrelere göre hücrelerin ısıyla muamelesinin bağlanmayı %10-15 oranında azaltmasına rağmen iyi bir bağlanma sağladığı gösterilmiştir. Bunun sonucunda hücrelerin öldürülmesinin aminlere olan bağlanma bölgelerine ciddi bir etkide bulunmadığı ve söz konusu bağlanma mekanizmasının mutajenlerin hücre tarafından emilmesi olmadığı sonucuna varılmıştır (Rajendran ve Ohta, 1998).

Faridnia (2010) yaptığı bir çalışmasında *Bifidobacterium* türlerinden *B. pseudocatenulatum* G4, *B. longum* BB536 ve *Escherichia coli* ATCC 25922 suşlarının mutajen HAA'lara (IQ, MeIQx, 7,8 DiMeIQx, Trp-p-2 ve PhIP) bakteri türü ve hücre konsantrasyonu ile pH değerine bağlı olarak %19-64 oranında bağlandığını tespit etmiştir. En iyi bağlanma ve dolayısıyla HAA seviyesindeki en iyi azalmayı *B. pseudocatenulatum* G4'ün gösterdiği, bunu *B. longum* ve *E. coli*'nin izlediği belirtilmiştir. Çalışmanın sonunda probiyotik bakterilerin HAA konsantrasyonunu mutajenleri bağlayarak ya da absorbe ederek düşürebileceği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte bakteri konsantrasyonu düştükçe bağlanmanın azaldığı ve en yüksek bağlanmanın bakteri konsantrasyonu 10^{10} kob/mL olduğunda gerçekleştiği tespit edilmiştir. Ayrıca gram-pozitif bakterilerin gram-negatif bakterilere göre daha etkin olduğu ve bu durumun bakterilerin hücre duvarı yapılarıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (Faridnia, 2010). Duangjitcharoen, Kantachote, Prasitpuripreecha, Peerajan, Chaiyasut (2014) da benzer şekilde LAB'nin soğutularak muhafaza edilmiş hücrelerinin aktif hücrelerle benzer oranda bağlanma göstermesi nedeniyle bağlanmanın bakteri hücre duvarında fiziksel bir oluşumla gerçekleştiği üzerinde durmaktadır.

Probiyotik bakterilerin HAA bağlama kapasitesinin MRS (de Man, Rogosa and Sharpe) agarda araştırıldığı bir çalışmada *L. casei* DN 114001 türü tarafndan 24 saatlik inkübasyon sonrasında IQ ve PhIP miktarlarının %98-99 oranında; MelQx miktarının da %27 oranında azaldığı tespit edilmiştir (Nowak ve Libudzisz, 2009). Bir başka çalışmada da 8 farklı probiyotik bakteri türünün (*L. acidophilus, L. bulgaricus, L. casei, L. helveticus, L. plantarum, Streptococcus thermophilus, L. kefir, B. longum*) fosfat tamponda HAA (AaC,

PhIP, IQ, MeIQx, DiMeIQx) bağlama kapasitesi incelenmiş, en yüksek bağlanma *L. helveticus* (%78) ve *S. thermophilus* (%50) grubunda görülmüştür. Ayrıca AaC ve PhIP'in LAB'ye bağlanması mutajenik aktivitelerinin de azaltılması ile korele bulunmuş ve araştırmacılar HAA'nın zararlı etkilerinden korunmak için LAB türlerinin kullanılmasının etkili bir çözüm olduğunu belirtmişlerdir (Stidl vd., 2008). Benzeri bir çalışmada *L. plantarum* CM4 türünün fosfat tamponda IQ'ya % 62.47-85.34 oranında en etkin bağlanmayı gösterdiği, çalışma sonunda (144 saat sonra) tüm bakterilerin PhIP'e göre IQ'ya daha iyi bağlanma (%44.23-85.34) gösterdiği tespit edilmiştir. Araştırmacı bu bağlanmayı liyofilize bakteriler ile de sağlayarak bağlanmanın bakteri hücre duvarında fiziksel bir oluşumla gerçekleştiğini ispatlamıştır. Bakteri hücre duvarının HAA bağlanmasında veya uzaklaştırılmasında sorumlu hücre yapısı olduğu ve katyon değişimi, hücre duvarının hidrofobik yapısı ve bakteri hücrelerinin karbonhidrat parçalarının bağlanma kapasitesini etkilediği belirtilmiştir (Duangjitcharoen vd., 2014).

Yapılan bir hayvan çalışmasında *L. bulgaricus* 291, *S. thermophilus* F4, *S. thermophilus* V3 ve *B. longum* BB536 suşlarının erkek ratlarda HAA'nın DNA'ya zarar verici etkileri üzerindeki etkisi incelenmiş, ratlara HAA (genellikle kızarmış sığır eti ve tavukta bulunan türler) verilmeden bir süre (4-12 saat) önce her bir hayvana 2 mL serum fizyolojik içinde 10^{10} canlı bakteri suşlarının düzenli bir şekilde verilmesiyle et kaynaklı oluşan DNA hasarını önlediği, ancak tavukta bulunan türler için önemli bir etki göstermediği belirtilmiştir. HAA kaynaklı DNA hasarının önlenmesinin HAA'ların test bakterileri tarafından bağlanmasıyla sağlandığı ve bu bakterilerin HAA'ların genotoksik etkisine karşı güçlü bir koruyucu olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla da pişmiş ve kızarmış et tüketiminden önce probiyotik süt ürünlerinin tüketiminin DNA hasarını azaltmada faydalı olabileceği belirtilmektedir (Zsivkovits vd., 2003). Bir başka çalışmada *L. rhamnosus* IMC501 probiyotik bakteri türünün diyete eklenmesi ile kolonda PhIP kaynaklı DNA hasarının önlendiği tespit edilmiş ve araştırmacı *L. rhamnosus* IMC501 türünün diyet takviyesi olarak kullanılmasının bireyi besin mutajenlerinin zararlı etkilerinden korunmasında yardımcı olacağını belirtmiştir (Dominici vd., 2014).

Sonuç olarak probiyotik bakterilerin besinlerde HAA detoksifikasyonu için ve/veya vücutta oluşabilecek hasarları önlemek için etkin bir biyolojik ajan olarak kullanılabileceğine yönelik ilgi ve bilimsel veriler giderek artmaktadır. Bu detoksifikasyon seviyesinin iyileştirilmesi ve antimutajenik aktivitenin daha iyi ortaya çıkması için daha fazla probiyotik bakteri türü araştırılmalı, en uygun pH, bakteri konsantrasyonu, inkübasyon süresi ve sıcaklığını belirlemeye yönelik ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Akrilamid Oluşumu ve Karsinojenik Özellikleri

Akrilamid insanlar ve hayvanlar üzerinde nörotoksik etki; kemirgenlerde genotoksik etki ve *in vitro* ve *in vivo* somatik hücrelerde mutajenik etki oluşturmasının ispatlanmasıyla son yıllarda oldukça ilgi kazanmıştır. Ayrıca IARC akrilamidi insanlar için muhtemel karsinojen sınıfına almaktadır (Rivas-Jimenez vd., 2016). Akrilamid elektrofil bir moleküldür ve amin, karboksilat gibi nükleofilik gruplara tepki göstermektedir. Bu nükleofilik grupların genellikle DNA gibi biyolojik moleküllerde bulunması, akrilamid maruziyetinin DNA hasarına yol açmasına neden olmaktadır (Khorshidian, Asli, Hosseini, Shadnoush, Mortazavian, 2016). Nişastalı besinlerin pişirme, kavurma veya ızgara süreçleri esnasında 120°C nin üzerindeki sıcaklıklara maruz kaldığında oluşmaktadır(Serrano-Niño vd., 2014). Besinlerde akrilamid oluşumuna öncülük eden temel yolak Maillard reaksiyonudur. Maillard reaksiyonu çoğunlukla asparajin amino asiti ile indirgen şeker arasında gerçekleşir. Bunun dışında akrilamid asparajinin dekarboksilasyonu ve deaminasyonu yoluyla, organik asitlerin dekarboksilasyonu veya dehidrasyonu, lipit degredasyonu, protein ve amino asitlerin termal bozunumuyla ortaya çıkan amonyaktan da oluşabilmektedir (Wang vd., 2017).

İsveç Ulusal Gıda Ajansı (NFA) ve Stockholm Üniversitesi'nin 2002 yılında yayınladığı bir rapora göre akrilamid en fazla ısıl işlem görmüş besinlerde, esas olarak patates bazlı besinler, kahve ve kahvaltılık gevreklerde bulunmaktadır (Rivas-Jimenez vd., 2016). Ayrıca kavrulmuş ürünler (çay, badem, arpa), yağlar, beyaz ve tatlı patates ürünleri (patates kızartması ve cips) de akrilamid içeriği yüksek besinler arasındadır (Friedman, 2015). Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü'ne (FAO/WHO, 2002) göre gelişmiş ülkelerde insanların diyetle ortalama akrilamid alımı tahmini 0.3-0.8 µg/AA/kg/gün dür. Ancak gerçek tüketimin bu değerin üzerinde olabileceği ileri sürülmektedir (Rivas-Jimenez vd., 2016). Katz vd. (2012) adolesan dönem çocuklarının (13-19 yaş) batı diyetinden toplam akrilamid alımının neredeyse %56'sını patates kızartması ve patates cipsinin oluşturduğunu belirtmişlerdir (Katz, Winter, Buttrey, Fadel, 2012).

Akrilamid Detoksifikasyonu

Akrilamidin diyetle maruziyeti potansiyel bir sağlık sorunu olarak tanımlanmasından dolayı besinlerde akrilamid içeriğini düşürmek veya minimize etmek için çeşitli stratejiler araştırılmıştır. Bunlar, tarımsal uygulamaların modifiyesi (düşük glikoz, früktoz ve/veya asparajinaz içeren ekim çeşitlerinin seçilmesi gibi), asparajinaz enzimi ve mono-divalent katyonlar gibi eklemelerle Maillard reaksiyonunun

kontrolü, işleme koşullarının modifiye edilmesi (örn. Sıcaklık derecesi, azalmış ısıtma süresi) ve akrilamid oluşumundan sonra azaltılmasıdır (Rivas-Jimenez vd., 2016). Daha önceki yıllarda da besinin asparajin içeriği ile oluşan akrilamid miktarı arasında pozitif ilişki saptanmasıyla, asparajin ya da indirgen şeker içeriğinin azaltılmasıyla akrilamid oluşumunu inhibe edilebileceği belirtilmiştir (Capuano vd., 2009).

Son yıllarda besin kaynaklı mutajenlerin ortadan kaldırılmasında üzerinde durulan bir yöntem de LAB kullanımıdır. Çeşitli çalışmalarda mikotoksinlerin, ağır metallerin ve HAA'ların azaltılmasında LAB kullanımının etkin olduğu gösterilmiştir (Orrhage vd., 1994; Serrano-Niño vd., 2013; Terahara vd., 1998). Dahası bazı LAB türlerinin ve fermente gıdaların *in vitro* ve *in vivo* olarak anti-mutajenik etki gösterdiği gösterilmiştir (Hernandez-Mendoza vd., 2009; Hernandez-Mendoza vd., 2011). Serrano- Niño vd. (2014) *in vitro* yaptığı bir çalışmada akrilamidin azaltılması için 14 farklı LAB türünün etkisini araştırmış ve bakteri konsantrasyonu ve türüne göre, 5 µg/mL'lik akrilamid konsantrasyonunda % 11.89-29.12 oranında azalma tespit edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre test edilen bakterilerin PBS'de hızlı ve etkin bir şekilde akrilamide bağlanma gösterdiği, dolayısıyla bu bakterilerin gastrointestinal sistem (GİS) boyunca besin kaynaklı akrilamid için etkin bir dekontaminasyon sağlayabileceği belirtilmiştir. Dekontaminasyonun bakteri hücre duvarına toksinin fiziksel bağlanmasıyla gerçekleştiği düşünülmektedir (Serrano-Niño vd., 2014). Başka bir çalışmada ticari patates cipslerinin önce akrilamid içeriği tespit edilmiş, ardından *L. reuteri* NRRL 14171 ve *L. casei* Shirota bakterilerinin yapay GIS koşulları altında diyet akrilamidinin azaltıcı etkisi araştırılmış ve akrilamid konsantrasyonu ve bakteri hücre konsantrasyonuna göre toksin bağlanması farklılık göstermekle birlikte %32-73 oranında akrilamid seviyesinde azalma tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada en etkin bakteri olarak *L. casei* Shirota'nın bulunmasının bu bakteri türünün GİS boyunca en yüksek miktarda canlı kalmasına ($>10^6$ kob/mL) bağlı olduğu gösterilmiştir (Rivas-Jimenez vd., 2016). Daha önceki çalışmalarda da benzer şekilde bakteri konsantrasyonu diyet mutajenlerinin (AFB1 ve AFM1 gibi) azaltılmasında ya da detoksifikasyonunda önemli bir etken olarak bulunmuştur (Abbès vd., 2013; Kabak ve Var, 2008; Pizzolitto vd., 2011).

Bu bulgular bakterilerin toksine bağlanmak için spesifik sınırlı bölgelerinin olduğu düşüncesini desteklemektedir. Bakteri hücre duvarına yönelik yapılan analize göre, teikoik asitin bazı bileşenleri akrilamidin bağlanmasındaki spesifik bölge olabileceği düşünülmüştür (Hernandez-Mendoza vd., 2009). Bunun nedeni olarak hücre duvarındaki teikoik asitin yapısı ve içeriğinin genellikle çok değişken olması (genetik olarak yakından ilişkili türlerde bile) ve temel sarmal yapının kontrolünde, bağlanmasında ve korunmasında anahtar rol oynamasıyla ilişki olduğu düşünülmektedir. Ayrıca inflamasyon, konak hücre bağlanması ve immün aktivasyon üzerinde de rolleri bulunmaktadır (Weidenmaier ve Peschel, 2008).

Serrano-Niño vd. (2015) yaptıkları çalışmada 14 farklı laktik asit bakterisinin akrilamid ve aflatoksin B1 (AFB1)'e bağlanma yeteneğini ve toksinle bakterinin muhtemel etkileşimi olduğu düşünülen teikoik asitin bakterilerin hücre duvarlarına göre farklılığını araştırmışlardır. Çalışma sonunda akrilamid bağlanmasının bakteri türüne bağlı olduğu tespit edilmiştir. Bakterilerin AFB1'e bağlanmasında hücre duvarının glikoz içeriği ile; akrilamide bağlanmasında da hücre duvarının teikoik asit içeriği ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca akrilamid için D-alanin ve glikozun da afinite gösterdiği belirtilmiştir (Serrano-Niño vd., 2015).

Bu veriler ışığında tüketiciler için diyetle akrilamid maruziyetinin en aza indirilebilmesi amacıyla probiyotik türlerinin kullanılabileceği düşünülmektedir. Ancak daha fazla probiyotik türü ve ideal bakteri konsantrasyonu araştırılarak detoksifikasyon seviyesi ve antimutajenik etki iyileştirilmelidir.

Polisiklik Aromatik Hidrokarbon (PAH) Oluşumu ve Karsinojenik Özellikleri

Polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH), iki ya da daha fazla benzen halkası (karbon ve hidrojen atomundan oluşan) içeren organik bileşenler grubudur ve fosil yakıtların tamamlanmamış yanması sonucunda oluşurlar. Bunlar hava kirleticileri oldukları için toprak ve suyu kontamine edebilir; böylece de besin zincirine girebilirler. PAH'lar renksiz, suda az çözünen, yüksek erime ve kaynama noktasına ve düşük buhar basıncı sahip lipofilik maddelerdir. 100'den fazla PAH türü tanımlanmış olmasına karşın Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Birimi (EPA) besin kaynaklı temel bulaşan olarak 16 PAH türü belirtmiştir. Bunlar, naftalin, asenaftilen, asenaften, flüorin, antrasen, fenantren, flüoranten, piren, krisen, Benz[a]antrasen, Benzo[b]floranten, B[a]P, Benzo[k]floranten, Indeno[1,2,3-cd]piren, Benzo[g, h, i]perilen, Dibenz[a, h]antrasenden' dir (Khorshidian vd., 2016).

PAH'lar besinlerde atmosferde biriken kömür ve petrol gibi yakıtların yanması sonucu oluşan dumanlardan ya da besinlerin pişirilmesi ve işlenmesi sırasında uygulanan yüksek sıcaklığa maruziyetle oluşmaktadır. Özellikle barbekü, kavurma, kızartma, kurutma ve tütsüleme gibi işlemler besinlerde PAH oluşumuna neden olmaktadır ve dolayısıyla çiğ

ya da işlem görmemiş besinlerde çevreden bir kontaminasyon olmadığı sürece PAH düzeyi oldukça düşüktür. Besinlerde PAH oluşumunu etkileyen en önemli etmenler besine uygulanan pişirme yöntemi ve ısıl işlemin kaynağı, besinin kürleme ajanları ile muamelesi ve besinin yağ içeriğidir (Ayaz, 2014).

Polisiklik Aromatik Hidrokarbonların Detoksifikasyonu

PAH seviyelerini azaltmak için etanol gibi solvent ekstraktları ya da aktive karbon gibi adsorban maddeler etkili olmaktadır. Bunun dışında probiyotiklerin antimutajenik aktivitesinin PAH'lar için de etkili olabileceği düşünülmektedir (Khorshidian vd., 2016).

Pei-Ren, Cheng-Chun, Ya-Hui (2002) yaptıkları çalışmada altı bifidobakteri türünün (*B. adolescentis* CCRC 14606, *B. bifidum* CCRC 146 15, *B. breve* CCRC 11846, *B. infantis* CCRC 14633, *B. longum* CCRC 14634 ve *B. lactis* Bb-12) *in vitro* ortamda benzo[a]- pyrene (BaP)'ne karşı antimutajenik aktivitesini tespit etmişler, sonunda da *B. lactis* ve *B. longum* türlerinin daha yüksek aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir (Pei-Ren, Cheng-Chun, Ya-Hui, 2002). Başka bir çalışmada üç laktik asit bakterisinin (*B. bifidium*, *S. thermophilus* ve *L. bulgaricus*) inkübasyon süresine göre değişmekle birlikte toplam PAH düzeyinde (4 µg/mL) %46.6-94.9 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir (Abou-Arab vd., 2010). Benzeri çalışmalarda da BaP üzerinde birçok farklı laktik asit bakterisinin etkin bağlanma sağlayarak *in vitro* ve besin modelinde BaP seviyesini önemli düzeylerde azalttığı gösterilmiştir (Bartkiene vd., 2017; Zhao vd, 2013). Ayrıca bu bağlanmanın fiziksel bir tutunma olduğu ve bakteri hücre duvarı bileşeni peptidoglikan ve yapısal bütünlüğünün BaP bağlanmasında oldukça önemli bir rol oynadığı düşüncesine varılmıştır (Pei-Ren vd., 2002; Zhao vd., 2013).

SONUÇ

Probiyotik bakterilerin ispatlanmış antimutajenik etkileri ve insan sağlığı üzerindeki diğer faydalı etkileriyle birlikte, HAA, akrilamid ve PAH gibi besin karsinojenlerinin detoksifikasyonuna yönelik yapılan *in vitro* çalışmalardan elde edilen olumlu sonuçlar umut vadetmektedir. Bu detoksifikasyonun yüksek oranda fiziksel bağlanmayla gerçekleştiği ve bu fiziksel bağlanmanın da hücre duvarı bileşenlerinin (özellikle peptidoglikan) etkisiyle oluştuğu üzerinde durulmaktadır. Bu nedenle de bağlanma düzeyinin her bakteriye özgü olduğu, ayrıca da bakteri miktarı, ortam koşulları, toksin türü vb. etkenlere göre değiştiği düşünülmektedir. Birçok mutajen için biyolojik detoksifikasyon amacıyla kullanılan probiyotik bakterilerle ilgili en iyi detoksifikasyon düzeyinin sağlanabilmesi için daha farklı türde probiyotik bakterilerin araştırılması, besin ve sindirim sistemi (*in vitro* digestion) modelli çalışmaların artırılması ve bu çalışmaların prebiyotikler, antioksidan moleküller gibi biyoaktif bileşenlerle birlikte kullanımlarının bağlama kapasiteleri üzerine etkilerine yönelik kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Etik Standart ile Uyumluluk

Çıkar çatışması: Yazarlar bu yazı için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

Abbès, S., Salah-Abbès, J.B., Sharafi, H., Jebali, R., Noghabi, K.A., Oueslati, R. (2013). Ability of Lactobacillus rhamnosus GAF01 to remove AFM1 in vitro and to counteract AFM1 immunotoxicity in vivo. *Journal of Immunotoxicology, 10*(3), 279-286.

Abou-Arab, A., Salim, A.-B., Maher, R., El-Hendawy, H., Awad, A. (2010). Degradation of polycyclic aromatic hydrocarbons as affected by some lactic acid bacteria. *Journal of American Science, 6*(10), 1237-1246.

Ayaz, A. (2014). *Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar: Sağlık Riskleri Ve Önleme Stratejileri* Paper presented at the IX. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi, Ankara.

Balogh, Z., Gray, J.I., Gomaa, E.A., Booren, A.M. (2000). Formation and inhibition of heterocyclic aromatic amines in fried ground beef patties. *Food Chem Toxicol*, 38(5):395-401.

Bartkiene, E., Bartkevics, V., Mozuriene, E., Krungleviciute, V., Novoslavskij, A., Santini, A., Rozentale, I., Juodeikiene, G., Cizeikiene, D. (2017). The impact of lactic acid bacteria with antimicrobial properties on biodegradation of polycyclic aromatic hydrocarbons and biogenic amines in cold smoked pork sausages. *Food Control, 71*, 285-292.

Brody, J.G., Moysich, K.B., Humblet, O., Attfield, K.R., Beehler, G.P., Rudel, R.A. (2007). Environmental pollutants and breast cancer: epidemiologic studies. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society,* 109, 2667-2711.

Capuano, E., Ferrigno, A., Acampa, I., Serpen, A., Açar, Ö. Ç., Gökmen, V., Fogliano, V. (2009). Effect of flour type on Maillard reaction and acrylamide formation

during toasting of bread crisp model systems and mitigation strategies. *Food Research International, 42*(9), 1295-1302.

Cheng, K.W., Chen, F., Wang, M. (2006). Heterocyclic amines: chemistry and health. *Molecular Nutrition & Food Research, 50*(12), 1150-1170.

Clements, S.J.R., Carding, S. (2018). Diet, the intestinal microbiota, and immune health in aging. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition,* 58(4), 651-661.

Delfino, R.J., Sinha, R., Smith, C., West, J., White, E., Lin, H.J., Liao, S.Y., Gim, J.S.Y., Ma, H.L., Butler, J. (2000). Breast cancer, heterocyclic aromatic amines from meat and N-acetyltransferase 2 genotype. *Carcinogenesis,* 21(4), 607-615.

Dominici, L., Villarini, M., Trotta, F., Federici, E., Cenci, G., Moretti, M. (2014). Protective effects of probiotic Lactobacillus rhamnosus IMC501 in mice treated with PhIP. *J. Microbiol. Biotechnol,* 24(3), 371-378.

Duangjitcharoen, Y., Kantachote, D., Prasitpuripreecha, C., Peerajan, S., Chaiyasut, C. (2014). Selection and characterization of probiotic lactic acid bacteria with heterocyclic amine binding and nitrosamine degradation properties. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 4(7), 14-23.

Faridnia, F. (2010). *The Binding Of Bifidobacterium Pseudocatenulatum G4 Tomutagenic/Carcinogenic Heterocyclic Aromatic Aminesin An In Vitro Study.* Universiti Putra Malaysia.

Faridnia, F., Hussin, A., Saari, N., Mustafa, S., Yee, L., Manap, M. (2010). In vitro binding of mutagenic heterocyclic aromatic amines by Bifidobacterium pseudocatenulatum G4. *Beneficial Microbes,* 1(2), 149-154.

Ferrucci, L.M., Sinha, R., Graubard, B.I., Mayne, S.T., Ma, X., Schatzkin, A., Schoenfeld, P.S., Cash, B.D., Flood, A., Cross, A.J. (2009). Dietary meat intake in relation to colorectal adenoma in asymptomatic women. *The American Journal of Gastroenterology,* 104, 1231-1240.

Friedman, M. (2015). Acrylamide: inhibition of formation in processed food and mitigation of toxicity in cells, animals, and humans. *Food & Function, 6*(6), 1752-1772.

Gibis, M. (2016). Heterocyclic aromatic amines in cooked meat products: causes, formation, occurrence, and risk assessment. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 15*(2), 269-302.

Gibis, M., Weiss, J. (2017). Inhibitory effect of cellulose fibers on the formation of heterocyclic aromatic amines in grilled beef patties. *Food Chemistry,* 229, 828-836.

Gibson, G.R., Scott, K.P., Rastall, R.A., Tuohy, K.M., Hotchkiss, A., Dubert-Ferrandon, A., Gareau, M., Murphy, E.F., Saulnier, D., Loh, G., Macfarlane, S., Delzenne, N., Ringel, Y., Kozianowski, G., Dickmann, R., Lenoir-Wijnkoop, I., Walker, C., Buddington, R. (2010). Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Science & Technology Bulletin: Functional Foods,* 7(1), 1-19.

Haritash, A.K., Kaushik, C.P. (2009). Biodegradation aspects of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs): A review. *Journal of Hazardous Materials*, 169, 1-15.

Hernandez-Mendoza, A., Garcia, H., Steele, J. (2009). Screening of Lactobacillus casei strains for their ability to bind aflatoxin B 1. *Food and Chemical Toxicology,* 47(6), 1064-1068.

Hernandez-Mendoza, A., González-Córdova, A. F., Vallejo-Cordoba, B., Garcia, H. S. (2011). Effect of oral supplementation of Lactobacillus reuteri in reduction of intestinal absorption of Aflatoxin B1 in rats. *Journal of Basic Microbiology,* 51(3), 263-268.

Hernandez-Mendoza, A., Malcata, F.X. (2014). Probiotics: Potential Role in Protection against Cancer Driven by Dietary Xenobiotics. In V.R. Rai & J.A. Bai (Eds.), *Beneficial Microbes in Fermented Foods* (p.489-506). Florida, FL: CRC Press, ISBN 978-1-4822-0663-0

John, E.M., Stern, M.C., Sinha, R., Koo, J. (2011). Meat consumption, cooking practices, meat mutagens, and risk of prostate cancer. *Nutrition and Cancer*, 63, 525–37.

Kabak, B., Var, I. (2008). Factors affecting the removal of aflatoxin M1 from food model by Lactobacillus and Bifidobacterium strains. *Journal of Environmental Science and Health Part B,* 43(7), 617-624.

Katz, J. M., Winter, C. K., Buttrey, S. E., Fadel, J. G. (2012). Comparison of acrylamide intake from Western and guideline based diets using probabilistic techniques and linear programming. *Food and Chemical Toxicology,* 50(3), 877-883.

Khorshidian, N., Asli, M.Y., Hosseini, H., Shadnoush, M., Mortazavian, A.M. (2016). Potential anticarcinogenic effects of lactic acid bacteria and probiotics in detoxification of process-induced food toxicants. *Iranian Journal of Cancer Prevention,* 9(5), 1-13.

Lam, T.K., Cross, A.J., Consonni, D., Randi, G., Bagnardi, V., Bertazzi, P.A., Caporaso, N.E., Sinha, R., Subar, A.F., Landi, M.T. (2009). Intakes of red meat, processed meat, and meat mutagens increase lung cancer risk. *Cancer Research*, 69, 932–939.

Lili, Z., Junyan, W., Hongfei, Z., Baoqing, Z., Bolin, Z. (2017). Detoxification of cancerogenic compounds by lactic acid bacteria strains. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-16.

World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. (2007). Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Retrieved from **http://www.aicr.org/assets/docs/pdf/reports/Second_Expert_Report.pdf** (accessed 12.11.2018).

Meurillon, M., Engel, E. (2016). Mitigation strategies to reduce the impact of heterocyclic aromatic amines in proteinaceous foods. *Trends in Food Science & Technology,* 50, 70-84.

Mishra, H. N. and Das, C. (2003). A review on biological control and metabolism of aflatoxin. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 43, 245-264.

Nagao, M., Honda, M., Seino, Y., Yahagi, T., Sugimura, T. (1977). Mutagenicities of smoked condensates and the charred surface of fish and meat. *Cancer Letters*, 2, 221–226.

Nowak, A., Libudzisz, Z. (2009). Ability of probiotic Lactobacillus casei DN 114001 to bind or/and metabolise heterocyclic aromatic amines in vitro. *European Journal of Nutrition,* 48(7), 419-427.

Nowell, S., Coles, B., Sinha, R., MacLeod, S., Luke Ratnasinghe, D., Stotts, C., Kadlubar, F.F., Ambrosone, C.B., Lang, N.P. (2002). Analysis of total meat intake and exposure to individual heterocyclic amines in a case-control study of colorectal cancer: contribution of metabolic variation to risk. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis,* 506-507, 175-185.

Orrhage, K., Sillerström, E., Gustafsson, J.-Å., Nord, C., Rafter, J. (1994). Binding of mutagenic heterocyclic amines by intestinal and lactic acid bacteria. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis,* 311(2), 239-248.

Oz, F., Kaban, G., Kaya, M. (2007). Effects of cooking methods on the formation of heterocyclic aromatic amines of two different species trout. *Food Chemistry,* 104(1), 67-72.

Pei-Ren, L., Cheng-Chun, C., Ya-Hui, T. (2002). Antimutagenic activity of several probiotic bifidobacteria against benzo [a] pyrene. *Journal of Bioscience and Bioengineering,* 94(2), 148-153.

Phillips, D.H. (1999). Polycyclic aromatic hydrocarbons in the diet. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis,* 443(1), 139-147.

Pizzolitto, R.P., Dalcero, A.M., Bueno, D.J., Cavaglieri, L., Armando, M.R., Salvano, M.A. (2011). *Binding of aflatoxin B1 to lactic acid bacteria and Saccharomyces cerevisiae in vitro: a useful model to determine the most efficient microorganism*: INTECH Open Access Publisher.

Rajendran, R., Ohta, Y. (1998). Binding of heterocyclic amines by lactic acid bacteria from miso, a fermented Japanese food. *Canadian Journal of Microbiology,* 44(2), 109-115.

Reddy, B.S., Rivenson, A. (1993). Inhibitory effect of Bifidobacterium longum on colon, mammary, and liver carcinogenesis induced by 2-amino-3-methylimidazo [4, 5-f] quinoline, a food mutagen. *Cancer Research,* 53(17), 3914-3918.

Rivas-Jimenez, L., Ramírez-Ortiz, K., González-Córdova, A., Vallejo-Cordoba, B., Garcia, H., Hernandez-Mendoza, A. (2016). Evaluation of acrylamide-removing properties of two Lactobacillus strains under simulated gastrointestinal conditions using a dynamic system. *Microbiological Research,* 190, 19-26.

Sanders, M. E., Lenoir-Wijnkoop, I., Salminen, S., Merenstein, D. J., Gibson, G. R., Petschow, B. W., Nieuwdorp, M., Tancredi, D.J., Cifelli, C.J., Jacques, P., Pot, B. (2014). Probiotics and prebiotics: prospects for public health and nutritional recommendations. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 1309(1), 19-29.

Serrano-Niño, J., Cavazos-Garduño, A., Cantú-Cornelio, F., Gonzalez-Cordova, A., Vallejo-Cordoba, B., Hernández-Mendoza, A., García, H. (2015). In vitro reduced availability of aflatoxin B 1 and acrylamide by bonding interactions with teichoic acids from lactobacillus strains. *LWT-Food Science and Technology,* 64(2), 1334-1341.

Serrano-Niño, J., Cavazos-Garduño, A., Hernandez-Mendoza, A., Applegate, B., Ferruzzi, M., San Martin-González, M., García, H. (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), 202-207.

Serrano-Niño, J., Cavazos-Garduño, A., González-Córdova, A. F., Vallejo-Cordoba, B., Hernández-Mendoza, A., García, H. (2014). In vitro study of the potential protective role of Lactobacillus strains by acrylamide binding. *Journal of Food Safety,* 34(1), 62-68.

Sinha, R., Chow, W. H., Kulldorff, M., Denobile, J., Butler, J., Garcia-Closas, M., Weil, R., Hoover, R.N., Rothman, N. (1999). Well-done, grilled red meat increases the risk of colorectal adenomas. *Cancer Research,* 59(17), 4320-4324.

Skog, K., Solyakov, A. (2002). Heterocyclic amines in poultry products: a literature review. *Food and Chemical Toxicology*, 40(8), 1213-1221.

Sreekumar, O., Hosono, A. (1998). Antimutagenicity and the influence of physical factors in binding Lactobacillus gasseri and Bifidobacterium longum cells to amino acid pyrolysates. *Journal of Dairy Science,* 81(6), 1508-1516.

Stacewicz-Sapuntzakis, M., Borthakur, G., Burns, J.L., Bowen, P.E. (2008). Correlations of dietary patterns with prostate health. *Molecular Nutrition & Food Research,* 52(1), 114-130.

Stidl, R., Sontag, G., Koller, V., Knasmüller, S. (2008). Binding of heterocyclic aromatic amines by lactic acid bacteria: results of a comprehensive screening trial. *Molecular Nutrition & Food Research,* 52(3), 322-329.

Stolzenberg-Solomon, R.Z., Cross, A.J., Silverman, D.T., Schairer, C., Thompson, F.E., Kipnis, V., Subar, A.F., Hollenbeck, A., Schatzkin, A., Sinha, R. (2007). Meat and meat-mutagen intake and pancreatic cancer risk in the NIH-AARP cohort. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 16, 2664–2675.

Tavan, E., Cayuela, C., Antoine, J.-M., Trugnan, G., Chaugier, C., Cassand, P. (2002). Effects of dairy products on heterocyclic aromatic amine-induced rat colon carcinogenesis. *Carcinogenesis,* 23(3), 477-483.

Terahara, M., Meguro, S., Kaneko, T. (1998). Effects of lactic acid bacteria on binding and absorption of mutagenic heterocyclic amines. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry,* 62(2), 197-200.

Turesky, R. J. (2007). Formation and biochemistry of carcinogenic heterocyclic aromatic amines in cooked meats. *Toxicology Letters,* 168(3), 219-227.

Wang, S., Yu, J., Xin, Q., Wang, S., Copeland, L. (2017). Effects of starch damage and yeast fermentation on acrylamide formation in bread. *Food Control,* 73, 230-236.

Weidenmaier, C., Peschel, A. (2008). Teichoic acids and related cell-wall glycopolymers in Gram-positive physiology and host interactions. *Nature Reviews Microbiology,* 6(4), 276-287.

Wollowski, I., Rechkemmer, G., Pool-Zobel, B. L. (2001). Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. *The American Journal of Clinical Nutrition,* 73(2), 451-455.

Bouvard, V.,, Loomis, D., Guyton, K.Z,, Grosse, Y., Ghissassi, F.E., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Mattock, H., Straif, K. (2015). Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*, 16(16), 1599-600.

Zhang, X.B., Ohta, Y. (1991). Binding of mutagens by fractions of the cell wall skeleton of lactic acid bacteria on mutagens. *Journal of Dairy Science,* 74(5), 1477-1481.

Zhao, H., Zhou, F., Qi, Y., Dziugan, P., Bai, F., Walczak, P., Zhang, B. (2013). Screening of Lactobacillus strains for their ability to bind benzo (a) pyrene and the mechanism of the process. *Food and Chemical Toxicology,* 59, 67-71.

Zheng, W., Gustafson, D.R., Moore, D., Hong, C.-P., Anderson, K.E., Kushi, L.H., Sellers, T.A., Folsom, A.R. (1998). Well-done meat intake and the risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute,* 90(22), 1724-1729.

Zsivkovits, M., Fekadu, K., Sontag, G., Nabinger, U., Huber, W.W., Kundi, M., Chakraborty, A., Foissy, H., Knasmüller, S. (2003). Prevention of heterocyclic amine-induced DNA damage in colon and liver of rats by different lactobacillus strains. *Carcinogenesis,* 24(12), 1913-1918.